

ЗАВИСИМОСТЬ КОНТРАКЦИИ (РЕТРАКЦИИ) СГУСТКА ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КРОВИ

Алина Дмитриевна Пешкова^{1*}, Андрей Петрович Ложкин¹,
Люция Суляймановна Фатхуллина², Дмитрий Владимирович Малайсёв²,
Роман Александрович Бредихин², Рустем Игоревич Литвинов^{1,3}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань, Россия;

³Пенсильванский университет, г. Филадельфия, США

Статья поступила 04.08.2015; принята в печать 11.08.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-70

Цель. Изучить влияние компонентов крови на динамику контракции сгустка *in vitro*.

Методы. Использован оригинальный метод, основанный на оптической регистрации изменений объема кровяного сгустка во времени. Исследовали цельную кровь, а также реконструированные образцы с использованием отмытых тромбоцитов, эритроцитов, очищенного фибриногена, бестромбоцитной и богатой тромбоцитами плазмы крови.

Результаты. Контракция сгустка крови имеет нелинейную кинетику, отражающую сложность механизмов, лежащих в её основе. Тромбоциты усиливают контракцию сгустка крови, тогда как эритроциты обладают тормозящим действием. Блокирование взаимодействия фибрина с тромбоцитами с помощью пептида RGDS, антагониста интегрин α IIb β 3, уменьшает степень и скорость контракции сгустка. Экзогенный Ca^{2+} не является необходимым для контракции, однако его добавление стабилизирует сгустки, препятствуя выпадению эритроцитов. Тромбин оказывает дозозависимый эффект и повышает скорость и степень контракции. В образцах крови пациентов, принимавших варфарин, контракция сгустка крови понижена.

Вывод. Контракция сгустка крови – процесс, который зависит от многих факторов, в том числе от клеточного состава крови, количества фибриногена, активности эндогенного тромбина и взаимодействия тромбоцитов с фибрином; понимание механизмов контракции сгустка крови может послужить основой для разработки новых подходов к лечению гемостатических нарушений.

Ключевые слова: свёртывание крови, тромбоциты, фибрин, контракция сгустка, ретракция сгустка.

DEPENDENCE OF CLOT CONTRACTION (RETRACTION) ON THE MOLECULAR AND CELLULAR BLOOD COMPOSITION

A.D. Peshkova¹, A.P. Lozhkin¹, L.S. Fathullina², D.V. Malyasev², R.A. Bredikhin², R.I. Litvinov^{1,3}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia;

³University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Aim. To study the effect of the blood components on clot contraction dynamics *in vitro*.

Methods. The original method based on the optical detection of changes in the blood clot volume over time was used. Whole blood, as well as reconstructed samples using washed platelets, erythrocytes, purified fibrinogen, platelet-poor and platelet-rich plasma were studied.

Results. Blood clot contraction has a non-linear kinetics, reflecting the complexity of the underlying mechanisms. Platelets increase the blood clot contraction, while the red blood cells have an inhibitory effect. Blocking the fibrin and platelets interaction using the RGDS peptide, an integrin α IIb β 3 antagonist, reduces the extent and rate of clot contraction. The exogenous Ca^{2+} is not required for contraction, but its addition stabilizes clots by inhibiting the erythrocytes. Thrombin has a dose-dependent effect and increases the rate and extent of contraction. In blood samples of patients taking warfarin, blood clot contraction was delayed.

Conclusion. The blood clot contraction is a process which depends on many factors, including the blood cell composition, amount of fibrinogen, the endogenous thrombin activity and platelets interaction with fibrin; understanding the mechanisms of the blood clot contraction could form the basis for the development of novel approaches to the hemostatic disorders treatment.

Keywords: blood clotting, platelets, fibrin, clot contraction, clot retraction.

Если нормальную кровь человека сразу после взятия поместить в пробирку без антикоагулянта, она свернётся, а затем последует спонтанное сжатие сгустка с отделением жидкой сыворотки крови. Последний процесс получил название контракции, или ретракции, кровяного сгустка. Контракция сгустка крови осуществляется за счёт активированных тромбоцитов, прилипших к волокнам фибрина. Одним из последствий

активации тромбоцитов становится взаимодействие внутриклеточных белков актина и миозина, которое приводит к сокращению клеток по механизму, похожему на сокращение мышечных волокон [2].

Есть основания считать, что контракция сгустка крови происходит не только в пробирке, но и внутри кровеносных сосудов, если там образовался гемостатический сгусток или тромб. Активное сжатие сгустка крови *in vivo* может предотвращать или уменьшать потерю крови за счёт стягива-

ния краёв раны и восстанавливать кровоток в обход сгустка или тромба, обтурирующего просвет сосуда.

Одним из наиболее сильных физиологических активаторов тромбоцитов служит фермент тромбин. Одновременно с активацией тромбоцитов тромбин расщепляет белок плазмы крови фибриноген, который превращается в полимерный нерастворимый фибрин, структурную основу сгустка, к волокнам которого активированные тромбоциты прикрепляются через рецептор – интегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Прочность сгустка после образования увеличивается в результате ковалентной сшивки фибрина под действием фактора XIIIa [10].

Помимо фибрина и тромбоцитов, значительную часть сгустков и тромбов, особенно венозных, составляют эритроциты; при этом роль эритроцитов в гемостазе и тромбозе до конца не ясна. Недавно обнаружено, что эритроциты участвуют в контракции сгустка крови. Сократительная сила, генерируемая тромбоцитарно-фибриновым комплексом, плотно упаковывает и сжимает эритроциты, делая ядро сгустка плотным и непроницаемым для белков, включая ферменты фибринолиза [2]. Возможно, этим обусловлена неэффективность тромболитической терапии «старых» тромбов. Деформированные в результате контракции сгустка эритроциты приобретают форму многогранника (полиэдра), поэтому они получили название полиэдроцитов [2]. Полиэдроциты были обнаружены в составе коронарных тромбов у пациентов с инфарктом миокарда [11], что подтверждает контракцию сгустка крови *in vivo*.

Несмотря на важность для клинической медицины, систематическое изучение контракции сгустка крови не проводилось. Отчасти это связано с отсутствием методики непрерывного наблюдения и количественной оценки этого процесса.

В данной работе был использован разработанный нами инструментальный метод изучения контракции сгустка крови *in vitro*, который позволяет получить количественную информацию о динамике сжатия сгустка. Изменяя клеточный и молекулярный состав крови, мы установили влияние её отдельных компонентов на контракцию сгустка крови.

Цельная кровь

Кровь здоровых доноров получали путём венепункции и стабилизировали 3,2% раство-

ром натрия цитрата в соотношении 9:1 по объёму. Для изучения контракции сгустка были использованы только образцы крови с нормальными значениями гематокрита, уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и количества тромбоцитов. Кровь хранили при комнатной температуре и использовали в течение 4 ч после взятия. Всего исследовано 50 образцов крови условно здоровых доноров и 11 пациентов, принимавших антикоагулянты непрямого действия (варфарин).

Компоненты крови

Для оценки роли отдельных компонентов крови в различных соотношениях смешивали отмытые эритроциты и тромбоциты, богатую тромбоцитами плазму крови, бестромбоцитную плазму и раствор очищенного фибриногена человека (Sigma-Aldrich, США).

Эритроциты были выделены из цитратной крови путём центрифугирования при 200 g в течение 10 мин при комнатной температуре и промыты фосфатно-солевым буфером с pH=7,4 3 раза. Богатую тромбоцитами плазму крови получали центрифугированием цитратной крови при 200 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Бестромбоцитную плазму получали путём центрифугирования богатой тромбоцитами плазмы крови при 10 000 g в течение 10 мин при комнатной температуре. Изолированные тромбоциты были получены центрифугированием богатой тромбоцитами плазмы крови при 2000 g в течение 10 мин в присутствии простагландина PGE1 (в конечной концентрации 1 мкг/мл). Затем тромбоциты отмывали и ресуспендировали в модифицированном растворе Тироды. Опыты при разных условиях повторяли минимум трижды.

Оптическая регистрация контракции сгустка крови

Динамику контракции сгустка крови изучали с помощью оптического «Регистратора тромбодинамики» фирмы «ГемаКор» (Москва) (рис. 1), изначально предназначенного для изучения пространственного роста сгустка в плазме крови [9].

Образцы крови инкубировали с CaCl_2 (конечная концентрация 2 мМ) при температуре 37 °С в течение 3 мин с последующим добавлением 1 ЕД/мл (конечная концентрация) α -тромбина человека (Sigma-Aldrich,

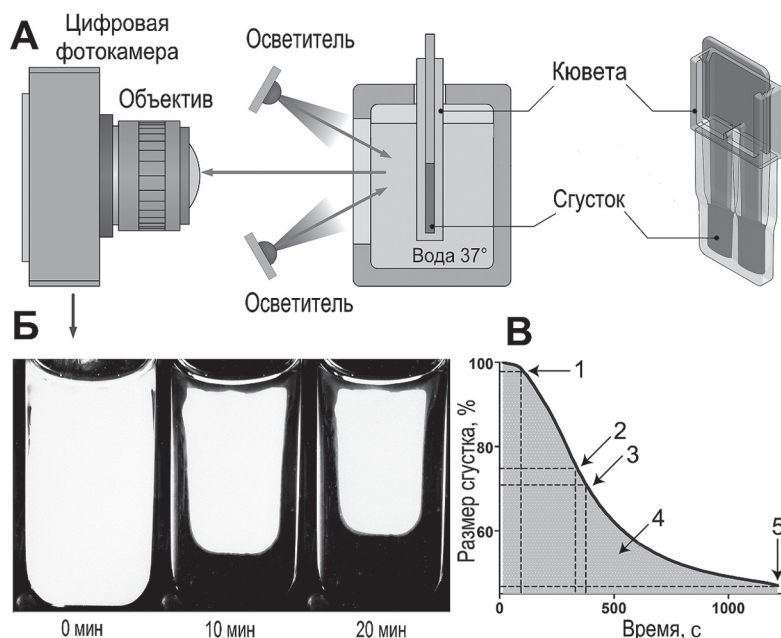


Рис. 1. Схема устройства для оптической регистрации контракции сгустка крови (А) и примеры изображений сгустка на разных стадиях контракции (Б). Типичная кинетическая кривая контракции сгустка крови и её параметры (В): 1 – лаг-период; 2 – время достижения 75% конечного объёма сгустка; 3 – время достижения 50% конечного объёма сгустка; 4 – площадь под кривой; 5 – конечная площадь сгустка в процентах от начальной, применяется для расчёта конечной степени контракции сгустка

Таблица 1

Количественные характеристики контракции сгустка крови в различных экспериментальных условиях

Вещество, добавленное к цельной крови, и его концентрация	Степень контракции, %	Лаж-период, с	Площадь над кинетической кривой, у.е.	Средняя скорость, % за 1 с ($\times 10^{-3}$)
<i>Хлорид кальция (n=25)</i>				
0 (контроль)	54±1	78±11	762±15	43±1
2 мМ	53±1	76±9	772±9	42±1
5 мМ	52±1	67±8	79±14	41±1
10 мМ	49±2*	65±9	797±15	39±1*
<i>Тромбин (n=11)</i>				
0,5 ЕД/мл	32±3	89±16	948±21	25±2
1 ЕД/мл	50±2***	79±16	832±23***	40±1***
<i>Пептид RGDS (n=8)</i>				
0 (контроль)	43±1	111±7	913±18	36±2
0,5 мМ	24±2***	251±45	1020 ±23***	23±3**
1 мМ	24±1***	332±55*	1061±13***	21±3***
2 мМ	22±1***	273±59	1067±12***	17±1***
<i>Йодацетамид (n=5)</i>				
0 (контроль)	49±3	75±22	820±30	38±2
1 мМ	33±2**	78±27	950±20*	26±1***

Примечание: указано среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического; *p <0,05 по сравнению с контролем; **p <0,01 по сравнению с контролем; ***p <0,001 по сравнению с контролем или с 0,5 ЕД/мл (для образцов с тромбином).

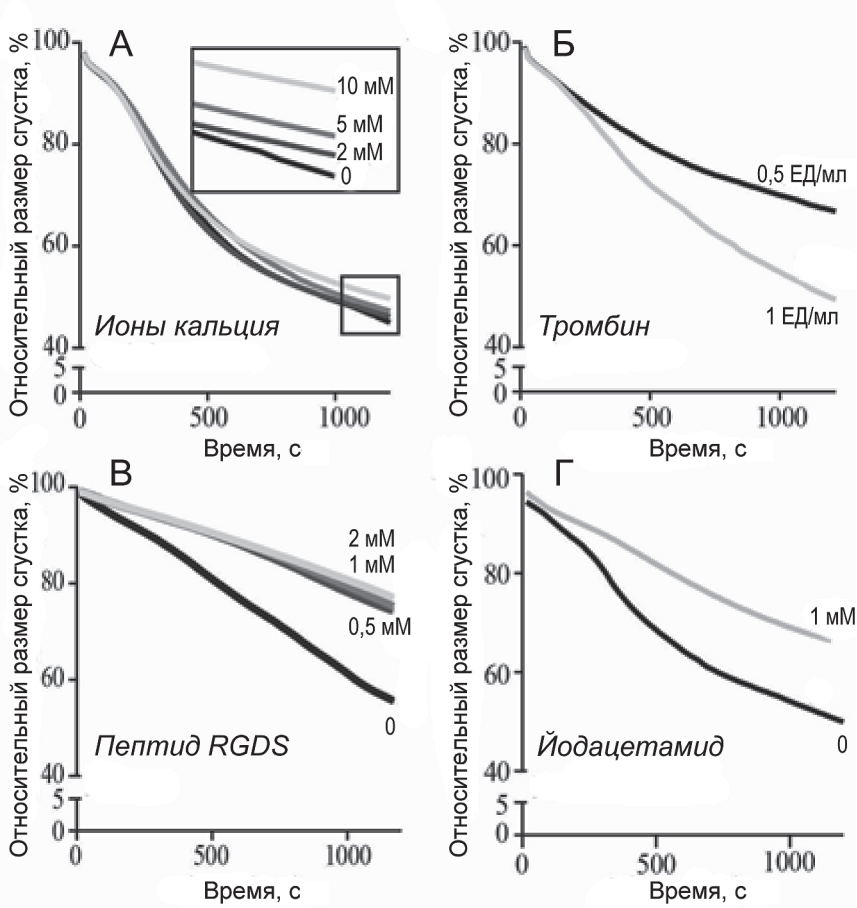


Рис. 2. Кинетика контракции сгустка в цельной цитратной крови в разных условиях. А. Образцы крови с 1 ЕД/мл тромбина в присутствии разных концентраций CaCl_2 . Б. Образцы крови, содержащие 2 мМ CaCl_2 с разной концентрацией тромбина (0,5 или 1 ЕД/мл). В. Образцы крови, содержащие разные концентрации пептида RGDS, который подавляет связывание тромбоцитов с фибрином. Г. Образцы крови, содержащие 1 мМ йодацетамид – ингибитора фактора XIIIа, в сравнении с образцами крови, не содержащими йодацетамид.

США), чтобы одновременно инициировать свёртывание крови и активировать тромбоциты. Сразу после добавления тромбина в кювету вносили 80 мкл крови, которую помещали в термостатированный (37 °С) отсек прибора, регистрирующего светорассеяние, обусловленное сгустком крови (см. рис. 1, А).

Размер сгустка крови автоматически фиксировался каждые 15 с в течение 20 мин (см. рис. 1, Б). Затем серия изображений была проанализирована с помощью специальной компьютерной программы, которая строила кинетическую кривую контракции (см. рис. 1, В) и рассчитывала следующие параметры: лаг-период (время, необходимое для уменьшения размера сгустка менее 95% исходного, см. рис. 1, В, 1), время достижения 75 и 50% конечного размера сгустка (см. рис. 1, В, 2 и 3), площадь под кинетической кривой (см. рис. 1, В, 4) и размер сгустка в

конечной точке относительно исходного (см. рис. 1, В, 5).

Статистическая обработка проведена с использованием методов параметрической статистики. Подсчитывали: M – среднее арифметическое, m – стандартную ошибку среднего арифметического, p – уровень статистической значимости разницы между группами.

Оптимизация условий формирования и контракции сгустков крови *in vitro*

Поскольку тромбоциты очень чувствительны к тромбину и ионам кальция, сначала было необходимо определить их оптимальные концентрации для использования в дальнейших экспериментах (рис. 2, А; табл. 1). Варьирование конечной концентрации кальция хлорида в образцах цельной крови от 0 до 10 мМ (при посто-

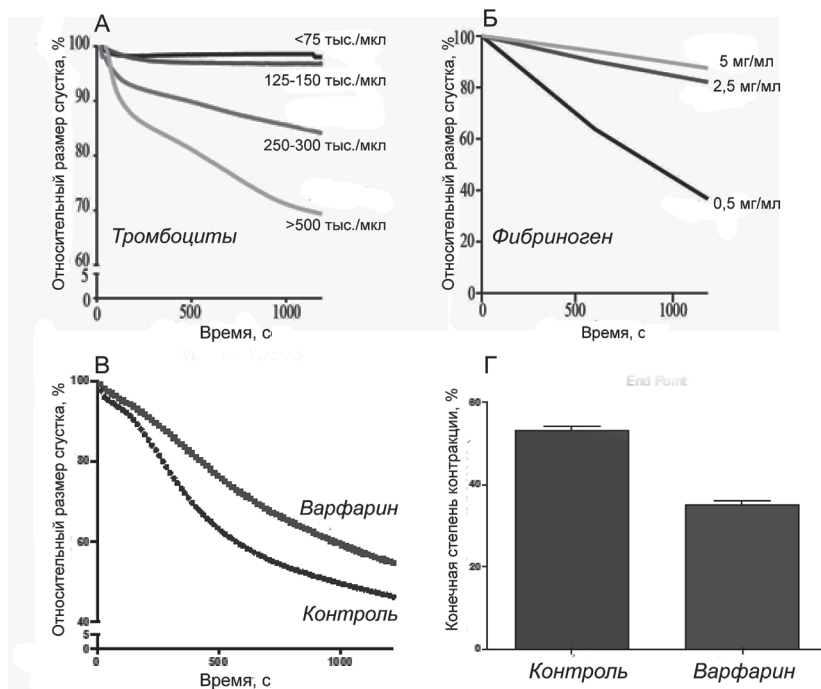


Рис. 3. Влияние количества тромбоцитов (А) и уровня фибриногена (Б) на контракцию сгустка крови. Кинетика (В) и степень сокращения (Г) сгустков, образованных из крови здоровых людей и пациентов, принимающих варфарин

янной активности тромбина 1 ЕД/мл) показало, что экзогенный Ca^{2+} не является необходимым для образования и контракции сгустка крови. Однако сгустки, образовавшиеся без добавления ионов кальция, были нестабильны, что характеризовалось выпадением эритроцитов из сгустка в трети образцов (8 из 25). Добавление кальция хлорида в конечной концентрации 2 и 5 мМ приводило к стабилизации сгустка, но не оказывало влияния на его способность к контракции. В концентрации 10 мМ кальций хлорид частично тормозил процесс, снижая среднюю скорость и степень контракции сгустка крови (см. рис. 2, А).

В присутствии кальция хлорида независимо от концентрации тромбина выпадение эритроцитов из сгустка крови не наблюдалось. Добавление 0,5 ЕД/мл тромбина (при концентрации кальция хлорида 2 мМ) вело к снижению степени и скорости контракции по сравнению с 1 ЕД/мл тромбина (рис. 2, Б; см. табл. 1). На основании полученных результатов конечные концентрации 2 мМ $CaCl_2$ и 1 ЕД/мл тромбина были признаны оптимальными и были использованы во всех последующих экспериментах.

Роль взаимодействия тромбоцитов с фибрином в контракции сгустка крови

Известно, что тромбоцитарный интегрин $\alpha IIb\beta 3$ опосредует взаимодействие активированных тромбоцитов с фибрином и играет важную роль в механическом натяжении фибринового сгустка как *in vitro* [2, 7], так и *in vivo* [8]. Чтобы проверить, как влияет взаимодействие интегрина $\alpha IIb\beta 3$ с фибрином на контракцию сгустка, были проведены эксперименты в присутствии пептида RGDS, ингибитора адгезии тромбоцитов на фибриногене. В наших опытах пептид RGDS уменьшал степень и скорость контракции сгустка крови, предположительно конкурентно блокируя взаимодействие тромбоцитов с фибрином, опосредованное интегрином $\alpha IIb\beta 3$ (рис. 2, В; см. табл. 1). Ингибирующий эффект RGDS на контракцию сгустка крови был выражен при концентрациях 0,5 мМ, после чего он достигал точки насыщения и не увеличивался до концентрации 2 мМ.

Роль ковалентной стабилизации фибрина в контракции сгустка крови

В процессе образования фибрина он подвергается дополнительной ковалентной сшивке фактором XIIIa, который образуется

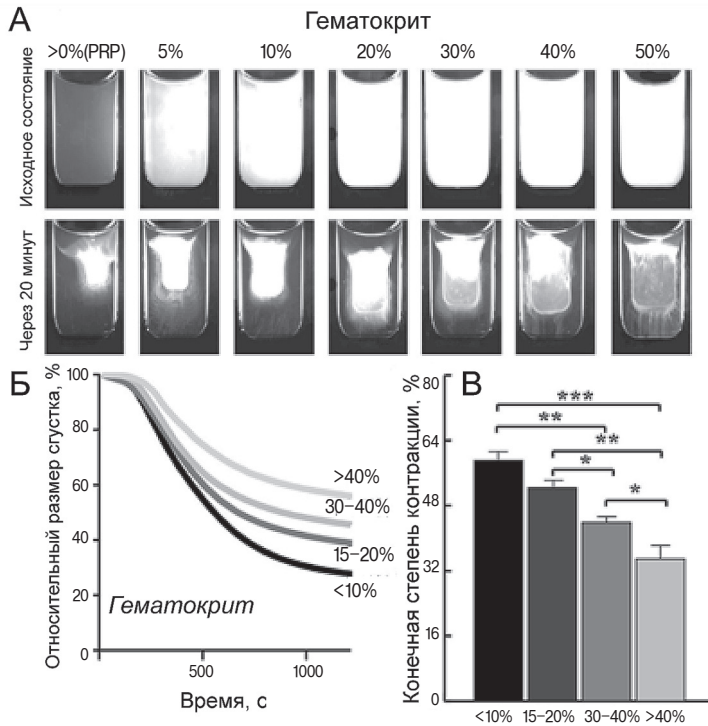


Рис. 4. Влияние эритроцитов на контракцию сгустка крови. Эритроциты ресуспендировали в богатой тромбоцитами и бестромбоцитной плазме крови и варьировали объёмную долю эритроцитов от <10% до >40%, сохраняя при этом уровень тромбоцитов и фибриногена на одном уровне. А. Изображения сгустков до (верхний ряд) и после 20-минутной контракции, вызванной 1 ЕД/мл тромбина и 2 мМ CaCl₂ (нижний ряд). Графики показывают влияние эритроцитов на кинетику (Б) и степень контракции (В) сгустков крови. Статистическая значимость различий: *р <0,05; **р <0,01; ***р <0,001

из неактивного предшественника (фактора XIII) под действием тромбина при участии ионов Ca²⁺. Для оценки роли ковалентной прошивки (стабилизации) фибрина при контракции мы исследовали образцы крови в отсутствии и в присутствии йодацетамида, который блокирует активацию фактора XIII. Ингибирование «прошивания» фибрина фактором XIII вызывало значительное уменьшение степени и скорости контракции сгустка крови (рис. 2, Г; см. табл. 1).

Количество тромбоцитов и уровень фибриногена оказывают противоположные эффекты на контракцию сгустка крови

Как тромбоциты, так и фибриноген имеют первостепенное значение для контракции сгустка. Чтобы исследовать роль тромбоцитов отдельно от компонентов плазмы, были получены изолированные тромбоциты, которые добавляли в разных концентрациях к бестромбоцитной плазме, что позволило сохранить уровень фибриногена и других плазменных белков на одном уровне. При количестве тромбоцитов ниже 150 000/мкл наблюдалась очень слабая контракция

сгустка. Когда количество тромбоцитов возрастало до 250 000–300 000/мкл, происходило увеличение степени контракции сгустка на 15% по сравнению с 75 000/мкл. При увеличении количества тромбоцитов до >500 000/мкл наблюдалось увеличение степени контракции сгустка на 30% (рис. 3, А).

Чтобы оценить функциональную роль фибриногена, изолированные тромбоциты ресуспендировали в растворе очищенного фибриногена так, чтобы концентрация тромбоцитов была постоянной (около 400 000/мкл), а уровень фибриногена составлял 0,5; 2,5 или 5 мг/мл. На рис. 3 видно, что при концентрации фибриногена выше 0,5 мг/мл степень контракции снижалась на 60% и более (рис. 3, Б).

Роль эндогенного тромбина в контракции сгустка крови

После добавления к крови экзогенного тромбина в процессе активации тромбоцитов происходит вторичное образование эндогенного тромбина и других активных факторов свёртывания крови. Чтобы проверить, насколько эндогенный тромбин ва-

жен для контракции сгустков *in vitro*, исследовали кровь здоровых доноров в сравнении с кровью пациентов с венозным тромбозом, принимавших варфарин [международное нормализованное отношение (МНО) составило 1,57–3,32], который предотвращает или снижает активацию протромбина. Было установлено, что, несмотря на нормальное количество тромбоцитов и уровень гематокрита, в крови пациентов, принимавших варфарин, скорость и степень контракции были снижены (рис. 3, В и Г). Обнаружена сильная отрицательная корреляция между значениями МНО и степенью контракции сгустка крови ($r=-0,7$; $p < 0,01$).

Влияние эритроцитов на контракцию сгустка крови

Для изучения влияния эритроцитов (гематокрита) на контракцию сгустка крови отмытые эритроциты были ресуспендированы в богатой тромбоцитами плазме крови и бестромбоцитной плазме в таких соотношениях, чтобы изменялось количество эритроцитов, в то время как уровни тромбоцитов и фибриногена оставались неизменными. Изменение объёмной доли эритроцитов показало, что степень контракции сгустка крови обратно пропорциональна количеству эритроцитов (рис. 4, А). При гематокрите 30–40% степень контракции сгустка уменьшалась приблизительно на треть по сравнению с гематокритом 10% и меньше (рис. 4, Б, В). Даже сравнительно небольшое увеличение гематокрита (до 15–20%, 30–40%) вызывало достоверное снижение степени контракции (рис. 4, В).

В наших опытах образование и сжатие сгустка крови были индуцированы тромбином в присутствии ионов Ca^{2+} , которые влияют на ход и результаты контракции сгустка крови в зависимости от концентрации. Интересно, что Ca^{2+} в концентрации 10 мМ незначительно, но достоверно ингибирует контракцию сгустка крови (см. рис. 2, А и табл. 1). Механизм этого эффекта неясен, однако это явление согласуется с данными о высокой концентрации Ca^{2+} в составе плазматической мембраны тромбоцитов [3] и инактивации тромбоцитарного интегрина $\alpha IIb\beta 3$ в ответ на повышение концентрации Ca^{2+} [5].

Наши эксперименты показали, что более высокие концентрации тромбина увеличивают среднюю скорость и степень контракции (см. рис. 2, Б и табл. 1). Предполагается, что это связано со степенью

активации тромбоцитов и, следовательно, активностью сократительных белков. Напротив, уменьшение степени контракции при более низкой концентрации тромбина объясняется недостаточной реорганизацией цитоскелета за счёт низкой активности сократительных белков. Оказалось неожиданным, что контракция сгустков крови, индуцированная добавлением тромбина, у больных с венозным тромбозом, получавших варфарин, была снижена по сравнению со здоровыми донорами (см. рис. 3, В и Г). Поскольку варфарин нарушает синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания крови и таким образом тормозит образование эндогенного тромбина, это свидетельствует о важности эндогенного тромбина для полноценного сокращения сгустка крови *in vitro*. Строго говоря, есть альтернативное объяснение отрицательного эффекта варфарина на контракцию, связанного с нарушением синтеза витамин К-зависимого белка GAS6 [1], играющего важную роль в процессе активации тромбоцитов.

Волокна фибрина выполняют роль кабелей, по которым распространяется сократительная сила тромбоцитов, прикреплённых к фибрину. Мы обнаружили, что при концентрации фибриногена выше 0,5 мг/мл происходит значительное и дозозависимое снижение контракции сгустка крови (см. рис. 3, Б). Этот эффект имеет чисто механическое объяснение: при более высокой концентрации фибриногена, а значит, и образующегося из него фибрина, большее количество волокон не соприкасается с тромбоцитами и, следовательно, пассивно тормозит процесс контракции. Кроме того, это может быть связано с большей жёсткостью концентрированной, плотной структуры фибрина, для сжатия которой необходимо большее усилие.

Известно, что ковалентное прошивание фибрина, катализируемое фактором XIIIa, увеличивает механическую прочность сгустка [10]. Наши результаты показывают, что в отсутствие активности фактора XIIIa контракция сгустка крови частично нарушается (см. рис. 2, Г и табл. 1). Это может быть связано с увеличением пластичности, то есть необратимой деформации фибриновой сети, в отсутствие сшивки, что приводит к уменьшению сократительной силы.

Взаимодействие тромбоцитов с фибрином имеет большое значение для контракции сгустка, так как при этом сокращение активированных тромбоцитов, прилипших

к нитям фибрина, передаётся на волокна и распространяется по всему объёму сгустка. Наши результаты показывают, что в этом процессе важную роль играет тромбоцитарный интегрин α IIb β 3, чувствительный к ингибирующему действию пептида RGDS (см. рис. 2, В и табл. 1). Тот факт, что ингибирование связывания фибрина с интегрином α IIb β 3 не полностью подавляет контракцию, позволяет предположить, что фибрин связывается с тромбоцитами через другие рецепторы.

Вклад эритроцитов в контракцию сгустка крови может быть важен для динамики венозных тромбов, которые более богаты эритроцитами по сравнению с артериальными тромбами [4]. Снижение контракции за счёт присутствия эритроцитов в тромбах может привести к большему объёму тромбов и, как следствие, к обтурации сосудов [6].

ВЫВОДЫ

1. В совокупности полученные результаты показывают, что контракция сгустка крови — сложный многофакторный процесс, который существенно зависит от состава крови. Для понимания механизмов контракции сгустка важно отслеживать динамику процесса во времени.

2. Систематическое изучение контракции сгустка крови позволит понять, насколько этот процесс определяет размеры и свойства гемостатических сгустков и тромбов *in vivo* и даст возможность в дальнейшем разработать новые профилактические, диагностические, прогностические и лечебные подходы.

Благодарности.

Работа выполнена в рамках программы

УДК 615.281: 612.086.3: 616-093-098 (470.41)

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЭФФЕКТА СЕЛИМАКЦИДА В ОТНОШЕНИИ САЛЬМОНЕЛЛ И ЭШЕРИХИЙ

Гульнара Харисовна Муртазина¹*, Марина Михайловна Сальникова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, г. Казань, Россия

Поступила 24.06.2015; принята к печати 18.08.2015.

Реферат

Цель. Оценить влияния селимакцида на субмикроскопическую организацию сальмонелл и энтеропатогенных эшерихий.

Методы. В исследовании использовали изоляты *Salmonella enteritidis* и энтеропатогенные *Escherichia coli*. Их морфофункциональные особенности после воздействия селимакцида изучали методами негативного контрасти-

*повышения конкурентоспособности
Казанского (Приволжского) федерального
университета среди мировых научно-
образовательных центров.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Balogh I., Hafizi S., Stenhoff J. et al. Analysis of Gas6 in human platelets and plasma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1280–1286.
2. Cines D.B., Lebedeva T., Nagaswami C. et al. Clot contraction: Compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood.* 2014; 123: 1596–1603.
3. Fujimura K., Phillips D.R. Calcium cation regulation of glycoprotein IIb-IIIa complex formation in platelet plasma proteins. *J. Biol. Chem.* 1983; 285: 10247–10252.
4. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature.* 2008; 451: 914–918.
5. Mattheij N.J., Gilio K., van Kruchten R. et al. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 13 325–13 336.
6. Quadras A.S., Cambuzzi E., Sebben J. et al. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Clinical and angiographic outcomes. *Am. Heart. J.* 2012; 164: 553–560.
7. Rooney M.M., Parise L.V., Lord S.T. Dissecting clot retraction and platelet aggregation clot retraction does not require an intact fibrinogen γ chain c terminus. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 8553–8555.
8. Stalker T.J., Welsh J.D., Tomaiuolo M. et al. A systems approach to hemostasis: 3. Thrombus consolidation regulated intrathrombus solute transport and local thrombin activity. *Blood.* 2014; 124: 1824–1831.
9. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* 2012; 23: 498–507.
10. Weisel J.W., Litvinov R.I. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013; 121: 1712–1719.
11. Zabczyk M., Sadowski M., Zalewski J., Undas A. Polyhydrocytes in intracoronary thrombi from patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179: 186–187.

DOI: 10.17750/KMJ201677