

Clinica medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. P. Dóczy, doctor-docent, medic emerit, membru al Academiei de științe medicale) din Tirgu-Mureș

ROLUL DEGRANULĂRII ÎN FORMAREA LEZIUNILOR VASCULARE DE TIP ATEROSCLEROTIC

dr. C. Dudea, dr. I. Kifor

Cunoștințele dobândite în ultima vreme prin aplicarea unor metode moderne de cercetare, oferă modalități noi de interpretare a corelațiilor dintre fenomenele care interferează în formarea leziunilor aterosclerotice, deschid orizonturi noi în cunoașterea mai intimă a procesului de aterogeneză. În cele ce urmează expunem în mod succint unele aspecte în sensul celor de mai sus, pe baza datelor din literatura de specialitate și a unor date rezultate din studii proprii întreprinse în această direcție.

O serie de date clinice și histologice, precum și posibilitatea reproducerii pe cale experimentală a leziunilor vasculare de tip aterosclerotic, prin administrarea colesterolului la animale, au orientat cercetările înspre studiul rolului lipidelor și al lipoproteinelor plasmatice în patogenia aterosclerozei (5, 28). În cursul acestor studii, s-a demonstrat atât prin experiențe pe animale, cât și prin observații clinice, că frecvența și gravitatea leziunilor aterosclerotice, ca și complicațiile lor, sînt corelate cu existența lipemiei de anumit tip (1, 9), cu o alimentație hipercalorică, bogată în anumite lipide și glucide cu resorbție rapidă, cu sedentarismul, cu un mod de viață în care abundă situațiile de stress (15, 16, 33), cu tulburări endocrine (10), care la rîndul lor au legături directe sau indirecte cu lipemia. În același sens au fost interpretate și datele care pun în evidență prezența unor lipoproteine și lipide de origine plasmatică în leziunile vasculare parietale. Ca un corolar terapeutic al acestei concepții, s-au precizat și sînt astăzi larg utilizate substanțele medicamentoase capabile să scadă lipidele plasmatice (fie lipemia totală, fie numai anumite fracții). Asemenea medicamente sînt: clofibratul, lipostabilul, acidul nicotinic, sitosterina, cholestyramina, D-tirozina etc. Studiile, avînd la bază premiza corelației dintre lipemie și ateroscleroză, au demonstrat totodată că această corelație este de ordin statistic, fără să existe un paralelism strict. Unele observații de lungă durată — de cinci ani — asupra efectului unor tratamente care scad nivelul lipemiei (regim hipolipidic, medicamente hipolipemiente) au relevat că diminuarea lipemiei nu modifică în mod semnificativ prognosticul și evoluția complicațiilor aterosclerozei (20a, 26a, 28a). Alte observații indică faptul că segmentele vasculare implantate se sclerozează mai rapid decît vasele proprii ale organismului (22). Leziunile

aterosclerotice și manifestările lor anatomo-clinice majore, infarctul și trombozele arteriale, aparînd cu o frecvență mai mare în unele boli ca: diabetul zaharat, hiperuricemia (17), homocisteinuria (24), leucoza granulocitară cronică cu eozinofile (2), sugerează intervenția unor verigi fiziopatologice comune cu ale aterosclerozei, independente de lipemie. În urma acestor constatări a devenit evidentă necesitatea orientării cercetărilor cu privire la aterogeneză și în alte direcții decît cele privind corelațiile directe cu nivelul lipidic al plasmei.

Ateroscleroza trebuie privită ca o boală generală de tip metabolic. Dar faptul că în cadrul acestei boli generale leziunile vasculare aterosclerotice sînt în mod inerent „localizate“, că ele apar cu predominanță în anumite puncte ale aparatului vascular și nu în altele, impune concluzia că trebuie să se țină seamă de toți factorii și de toate mecanismele care pot explica morfogeneza leziunilor. În acest sens, un rol de o importanță deosebită îl au modificările morfologice și funcționale care apar la nivelul structurilor subcelulare, al așa numitelor organite celulare (reticul endoplasmatic granular și neted, aparat Golgi, mitocondrii, lizozomi, granule secretorii ș.a.), precum și tulburările funcționale celulare, condiționate de aceste organite celulare: biosinteza, stocarea și utilizarea lipidelor, biosinteza fibrelor elastice și de colagen, a substanței fundamentale, procesul de fagocitare, pinocitare și de degranulare. Toate aceste procese celulare influențează nu numai starea funcțională a celulelor în care își au sediul, dar și mediul extracelular și celulele înconjurătoare sau chiar pe cele de la distanță. Astfel, anumite modificări apărute în starea funcțională a organitelor celulare enumerate pot genera „leziuni“ locale și schimbări morfofuncționale la distanță, care pot fi considerate ca prima treaptă a proceselor de formare a leziunilor vasculare de tip aterosclerotic.

În cele ce urmează, încercăm să arătăm măsura în care se poate face astăzi o corelație între apariția și felul „leziunilor primare“ parietale, care pot servi ca „pat“ pentru dezvoltarea ulterioară a leziunilor aterosclerotice și modificările morfofuncționale ale organitelor celulare. La ora actuală, există trei tipuri de modificări produse în intima vaselor sau pe suprafața endoteliului vascular, care sînt considerate „leziuni primare“: grupările celulare încărcate cu lipide situate în intima vaselor, denumite puncte și benzi lipidice, edemul în focar al intimei și microtrombii parietali.

1. Punctele și benzile lipidice

În partea proximală a aortei, la o proporție de 43% a sugariiilor, apar puncte și benzi galbene, conținînd cantități mari de lipide. Distribuția lor se modifică cu vîrsta, avînd tendința de a se generaliza pe întreaga aortă în perioada pubertății. La această vîrstă ele apar și în arterele coronare. Microscopic, se constată că este vorba de grupe de celule musculare netede modificate, conținînd vacuole încărcate cu lipide (11). Aceste celule modificate (metaplaziate) se deosebesc de miocitele mediei arteriale nu numai prin faptul că sînt încărcate cu lipide, ci și prin alte modificări infrastructurale: hipertrofia reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi, conținut crescut de corpusculi denși și formațiuni mielinice, precum și mitocondrii adesea tumefiate (22). Faptul că celulele pereților vasculari utilizează ca sursă de energie acizi grași, că se constată hipertrofia reticulului endoplasmatic,

locul de biosinteză a acizilor grași și că precursorii marcați sînt regăsiți în lipidele acestor celule, sugerează că grăsimile care apar în vacuolele miocitelor modificate sînt produse *in situ* (8, 11, 14, 32). Faptul că în mediul extracelular din jurul miocitelor modificate nu se constată lipide sau lipoproteine de origine plasmatică în această etapă, pledează contra posibilității unei acumulări din mediul extracelular, prin fagocitare (11). În schimb, anomaliile mitocondriilor în care are loc transformarea energiei din acizii grași în energia legăturilor macroergice din ATP, constituie un argument în plus pentru presupunerea că acumularea lipidelor în miocite se datorește unor tulburări metabolice ale acestor celule.

Grupările celulare constituite din miocite modificate — așa-zisele celule spumoase miogene — și care conțin un exces de lipide, sînt formațiuni reversibile. Numărul lor crește cu vîrsta și în diferite stări, cum este de exemplu sarcina. Redresarea proceselor metabolice în miocite poate fi urmată de metabolizarea lipidelor acumulate în vacuole. Leziunile ireversibile încep în benzile de dimensiuni mari, în care unele celule se dezintegrează, eliminînd conținutul lor mare de lipide în mediul extracelular. Grăsimile eliberate în mediul extracelular, precum și resturile celulare, sînt fagocitate de celule monocitoide, migrate în aceste teritorii. Fagocitarea constituie un moment hotărîtor care determină evoluția și ireversibilitatea procesului local, fiind însoțită în mod obligatoriu de un proces de degranulare, eliberîndu-se componenți lizozomiali: enzime, glicoproteine, proteine bazice ș.a. (31). Sub acțiunea componenților lizozomiali eliberați în mediul extracelular, se produc o serie de schimbări importante. Crește permeabilitatea membranelor (26), ceea ce favorizează infiltrarea locală cu proteine și lipoproteine de origine plasmatică (11, 12, 19). Partea proteinică a lipoproteinelor este descompusă de enzimele lizozomiale, explicînd dispariția ulterioară a proteinelor și acumularea lipidelor. Migrarea și proliferarea celulară (11, 22), infiltrarea limfocitară, biosinteza crescută de colagen și elastină, degradarea parțială a acestora și a substanțelor fundamentale, modificarea însușirilor tinctoriale (11, 22), sînt condiționate de asemenea de componenții lizozomilor eliberați în mediul extracelular prin degranulare. Leziunile astfel formate conțin cantități însemnate de lipide incluse în miocitele modificate (celule spumoase miogene), precum și în mediul extracelular, provenind fie din miocitele dezintegrate, fie din plasma sanguină. Modificările tisulare ajunse în această fază nu mai sînt reversibile.

2. Edemul în focar al intimei

Însoțind punctele și benzile galbene, dar și independent de acestea, pe endoteliul vaselor sanguine apar proeminente lucide, care sînt de fapt microedeme în focar. Microscopic, microfocarele de edem prezintă elementele conjunctive dilacerate, substanța fundamentală tumefiată, modificări ale însușirilor tinctoriale ale mucopolizaharidelor extracelulare (11). Se constată un exces de fibrină extracelulară (infiltrație serofibrinoasă), ceea ce declanșează o reacție de „reparare“, o proliferare tisulară a țesutului conjunctiv. În acest țesut proliferativ edemul se resoarbe, miocitele nu prezintă modificări morfologice, nu apar centre degenerate sau necrotice (11). Degenerarea miocitelor începe în acele teritorii în care ele sînt

înconjurată de un edem persistent. Lichidul¹ care nu se resoarbe modifică condițiile de troficitate, creează o stare de hipoxie locală. Aceasta, prin creșterea raportului $NADH_2/NAD$, declanșează o sinteză sporită de acizi grași (8) și transformarea lipidică a miocitelor, urmată de dezintegrarea unora dintre ele. Lipidele astfel eliberate în mediul extracelular sînt fagocitate. Degranularea, care însoțește fagocitarea lipidelor și a resturilor celulare, declanșează secvențele descrise mai sus și determină transformarea ireversibilă a leziunii.

3. *Microtrombii trombocitari parietali*

Formarea microtrombilor parietali, alcătuiți din trombocite agregate, incluse într-o rețea de fibrină reprezintă o altă modalitate importantă de leziune locală, care poate iniția generarea leziunilor vasculare de tip aterosclerotic (11, 26, 28). Majoritatea microtrombilor apar pe un fond vascular alterat (leziuni endoteliale și ale intimei, de cele mai diferite naturi: leziunile discutate în prealabil, reacții antigen-anticorp, microhemoragii intime consecutive etc.) (6, 22). Ei sînt de fapt o fază evolutivă inerentă și caracteristică a leziunilor vasculare, produse prin mecanismele indicate anterior. În acele cazuri, mai rare, în care microtrombii apar pe un fond vascular nealterat, dacă se ajunge în faza de organizare a trombilor, se produc leziuni endoteliale și subendoteliale definitive (18). Aspectul histopatologic al leziunilor astfel formate depinde și de compoziția trombului. Dedesubtul unui microtromb compus din fibrină, apare o îngroșare a intimei, dar nu există depuneri de lipide și nici celule spumoase. În cazul trombilor formați din fibrină, trombocite și hematii, apar celule spumoase, depuneri de fibrină și, mai tîrziu, depuneri de săruri de calciu. Nivelul lipemiei influențează cantitatea lipidelor depuse în trombul organizat.

Cauza producerii leziunilor primare de tipul 1 și 2 — puncte și benzi lipoide, edeme în focar — nu este cunoscută. În consecință, nu se cunoaște nici un tratament causal pentru prevenirea sau vindecarea leziunilor vasculare în această fază. Despre formarea microtrombilor parietali — care constituie baza complicațiilor majore: ischemie, tromboză, infarct — avem numeroase date experimentale și observații clinice, care pot justifica anumite măsuri terapeutice menite să prevină apariția lor. Din acest motiv, analizăm mai detaliat această fază.

Formarea și organizarea ulterioară a microtrombilor parietali depinde atît de factori locali parietali, care determină apariția și localizarea lor, cît și de factori umorali și trombocitari, de care depind persistența și organizarea trombului format.

Distribuția trombilor parietali este neuniformă, făcîndu-se mai ales în anumite zone „preferate” și, în marea majoritate a cazurilor, deasupra unor leziuni premergătoare. Rolul leziunilor vasculare, ca factori locali în condiționarea agregării și degranulării trombocitelor, este bine dovedit experimental. Se cunoaște acțiunea collagenului, a substanței fundamentale, a ADP-ului eliberat de celulele lezate, de trombocite și hematii. Toate acestea declanșează agregarea trombocitelor (23). În cursul degranulării celulelor din leziunile primare, se eliberează însă și alți factori : proteine bazice, fosfoesteraze etc., care modifică potențialul zeta al membranei trombocitelor și determină agregarea lor rapidă (25. 18a, 18b,

22 a). Modificarea locală a potențialului zeta deasupra teritoriului afectat în care se produce o degranulare, reprezintă un mecanism de reglare de prim ordin, care determină atât producerea agregatului trombocitar, cât și localizarea lui în anumite zone bine delimitate.

Rolul altor factori, ca de exemplu al adezivității trombocitelor circulante sau al activității factorilor de coagulare din plasma sanguină, pare să fie destul de limitat în aterogeneză. Exemplul bolii lui Willebrandt-Jürgens este elocvent în acest sens. În această boală, deși există profunde anomalii trombocitare care afectează adezivitatea trombocitelor, totuși frecvența leziunilor aterosclerotice nu este mai scăzută decât în alte cazuri (7). De altfel, formarea agregatelor trombocitare parietale nu poate fi prevenită prin diminuarea adezivității trombocitare. Totuși, posibilitatea ca trombocitele mai „adezive“ să participe în procent mai mare la formarea agregatelor, nu se poate exclude. Trebuie ținut seama, așadar, de rolul factorilor locali, care se eliberează cu ocazia leziunilor celulare parietale și a degranulării lor, care modifică profund starea membranei trombocitare și vor provoca agregarea plachetelor și apoi degranularea lor, în anumite puncte de pe pereții vasculari.

Formarea de agregate trombocitare în sângele circulant („microembolii“) în cursul hiperlipemiei alimentare (27) sau al reacției antigen-anticorp, este urmată și de formarea unor microtrombi parietali (18). Liza imediată a microtrombilor, înainte de faza de organizare, așa cum se întâmplă în caz de activitate proteolitică crescută, exercițiu fizic sau în caz de administrare de streptochinază, reduce în mod semnificativ numărul leziunilor parietale (18). Aceste observații indică rolul enzimelor proteolitice în condiționarea persistenței sau dispariției microtrombilor parietali. În același fel poate fi interpretată și frecvența mai redusă a marilor complicații ale aterosclerozei (infarct miocardic, tromboze arteriale etc.) în leucoza granulocitară cronică cu neutrofile sau în ciroză hepatică, unde există o activitate crescută a proteazelor neutre din sângele circulant, ceea ce favorizează liza rapidă a agregatelor și microtrombilor trombocitari. Invers, frecvența crescută a leziunilor aterosclerotice în leucemia granulocitară cronică cu eozinofile se poate atribui lipsei plasminogenului din plasmă (2). La fel, frecvența crescută a leziunilor aterosclerotice în homocisteinurie se poate explica prin insuficiența relativă a proteolizei, cauzată de modificarea substratului și care favorizează depunerea de macromolecule „indigerabile“ pe pereții vasculari (24).

Trombocitul normal dispune de mai multe sisteme, care asigură atât formarea trombului, cât și persistența sa. În afară de atmosfera periplachetară care este bogată în factori de coagulare adsorbiți, structurile subcelulare trombocitare conțin factori care facilitează coagularea și stabilizează rețeaua de fibrină. Astfel, în afară de fosfoesteraze și ADP, ale căror efecte sînt cunoscute, trombocitul conține: factorul 1 trombocitar, care accelerează transformarea protrombinei în trombină (ca și factorul V); factorul 2, care accelerează transformarea fibrinogenului în fibrină (acceleratorul trombinei); factorul 3 trombocitar, care accelerează formarea tromboplastinei; factorul 4, care contracarează inhibitorul natural al coagulării, heparina. Toți acești factori favorizează pe căi multiple formarea rețelei de fibrină (28 b). S-a mai pus în evidență în trombocite și existența factorului de stabilizare a fibrinei (XIII), care, între altele, mă-

rește rezistența rețelei de fibrină față de proteaze. În granulele alfa ale trombocitelor s-a dovedit prezența unui factor cu efect inhibitor asupra plasminogenului, plasminei și a proteazelor înrudite (32). Aceasta explică, în plus, rezistența trombului trombocitar față de proteoliză. De altfel, încă mai de mult s-a remarcat că trombii albi trombocitari de pe suprafața endoteliului arterelor mari sînt rezistenți la proteoliză și se îndepărtează greu sau de loc. Toți factorii trombocitari amintiți mai sus se eliberează cu ocazia degranulării plachetelor. În cazul cînd cantitatea acestor componenți trombocitari este suficientă ca să contracareze efectul proteazelor, trombusul format din plachete, fibrină și eventual hematii, persistă și începe „organizarea” lui. Structura trombocitelor degranulate se modifică, trombul este invadat de diferite celule care fagocitează, se degranulează sau proliferază (13). Formațiunea, transformată astfel într-o „microcultură celulară”, nu mai poate fi îndepărtată și se include în structura pereților vasculari. În cursul degranulării celulare se eliberează factori cu efecte resimțite și la distanță, care, între altele, măresc permeabilitatea (26), cauzînd infiltrarea zonelor adiacente cu proteine și lipoproteine plasmatiche. Enzimele lizozomiale eliberate descompun partea proteică a lipoproteinelor, iar partea lipidică indigerabilă și inertă se acumulează în mediul extracelular, formînd depuneri mai mici sau mai mari.

Se pare că soarta microtrombusului parietal (dispariția sau organizarea sa) și producerea leziunilor vasculare depind de un echilibru existent între activitatea enzimelor proteolitice și activitatea inhibitorilor eliberați în cursul degranulării. Se remarcă în acest sens că în acele stări în care cantitatea componenților granulelor din trombocite este redusă și activitatea proteolitică în plasma sanguină este crescută (de exemplu, în leucemia granulocitară cronică cu neutrofile), rareori apar leziuni vasculare de tip aterosclerotic. Substanțele, care pot bloca procesul de degranulare, deci eliberarea acestor factori, fac ca trombii trombocitari să fie rapid descompuși de către enzimele proteolitice din singe (20). Efectul favorabil al aspirinei și al altor medicamente „antiinflamatoare” în ateroscleroză poate fi mai de grabă explicat prin influențarea mecanismului de degranulare, decît prin simpla reducere a adezivității plachetare.

Cercetările histologice au dovedit prezența trombocitelor în interiorul ateromului. Mai mult chiar, în resturile trombocitare înglobate în trombii organizați, s-au pus în evidență cantități crescute de lipide (28). S-a dovedit apoi că trombocitele circulante fagocitează anumite lipide, mai ales în cursul lipemiei postalimentare (27, 28, 30). Activitatea de fagocitare a lipidelor are o semnificație multiplă. La ea participă nu numai trombocitele, ci și leucocitele și celulele sistemului reticuloendotelial. Procesul de fagocitare se însoțește întotdeauna de un proces de degranulare, în cursul căruia se elimină enzime lizozomiale în mediul extracelular (31). Aceasta se oglindește în modificarea activității enzimelor lizozomiale din plasmă, în hipercoagulabilitatea din faza acută ca și în modificările calitative și cantitative ale proteinelor plasmatiche, ale glicoproteinelor etc. În mod special, existența degranulării trombocitelor în cursul hiperlipemiei alimentare este dovedită prin diminuarea activității fosfatazei acide trombocitare și a activității factorilor trombocitari 3 și 4 din plachetele circulante (21). Morfologic, degranularea trombocitelor

telor circulante este dovedită de apariția microembolilor circulanți, formați din trombocite agregate și degranulate (cu granule alfa în jurul lor), conținând picături de lipide și fiind înconjurate de o rețea de fibrină (27). Microembolii circulanți pot fi descompuși rapid de către enzimele proteolitice sau se depun în anumite zone ale peretelui vascular, pe suprafața unor leziuni preexistente sau în alte locuri, unde apoi se pot organiza. Lipidele fagocitate rămân însă nealterate. Astfel, fagocitarea lipidelor de către trombocite și degranularea consecutivă a acestora pare că oferă o privire sintetică și unitară asupra relațiilor dintre hiperlipemie, hipercoagulabilitate și depunerea lipidelor în leziunile vasculare.

Sosit la redacție: 5 noiembrie 1973.

Bibliografie

1. Albrink M. J., Meigs J. W., Man E. B.: *Amer. J. Med.* (1961), 4, 31; 2. Barnhardt M. I., Riddle H. M.: *Blood* (1963), 6, 215; 3. Bases R. E.: *Res. (N. Y.)*, (1965), 2, 8; 4. Bleyl U. in *Schettler G.: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, 158; 5. Boyd G. S., Noble F. P.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1960, 531; 6. Constantini-des P.: *Adv. Cardiol.* (1970), 4, 67; 7. Cronberg S., Silver Y., Nilsson I. M.: in *Schettler G.: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, 144; 8. Filipovici J., Buddecke E.: *Eur. J. Biochem.* (1971), 20, 587; 9. Frederickson D. S., Levy R. J., Lindgren F. I.: *J. Clin. Invest.* (1968), 47, 2446; 10. Furman R. H.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 375; 11. Haust M. D.: *Human Pathol.* (1971), 2, 1, 1; 12. Haust M. D., Wyllie J. C., More R. H.: *Circulation* (1965), 2, 32, 17; 13. Henry R. L.: *Thromb. Diath. Haemorrh.* (1965), 1, 2, 35; 14. Hess R. W., Stäubli W.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 49; 15. Heyden S.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 587; 16. Heyden S.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 565; 17. Heyden S.: in *Schettler G.: Atherosclerosis*, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam—London—New York, 1969, 169; 18. Hughes A., Tonks R. S.: *Int. Soc. Thromb. Haemost. II. Congress, Oslo, July, 1971, IX*; 18. a. Janoff A., Zweifach B. W.: *J. Exp. Med.* (1964), 5, 747; 18. b. Janoff A., Schaefer Sonja, Scherer J.: *J. Exp. Med.* (1965), 5, 841; 19. Kao C. K., Wissler R. W.: *Exp. Molec. Pathol.* (1965), 4, 465; 20. Kaulla K. N. von., Thilor D.: *Thromb. Diath. Haemorrh.* (1970), Suppl. XXXXII; 20. a. Keller R., Rét-sági Gy., Balázs I.: *Orv. Hetil.* (1964), 105, 771; 21. Kifor I., Dóczy P.: *Simpozion Patol. Ateroscl.*, Tirgu-Mureș, sept. 1973; 22. Kosek I. C., Bieber C., Lower R. R.: *Transplant. Proceedings.* (1971), 1, 512; 22. a. Lagunoff D.: *J. Exp. Med.* (1960), 112, 571; 23. Lüscher E. F.: in *Schettler G.: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition*. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, 47; 24. McCully K. S.: *Amer. Heart J.* (1972), 4, 571; 25. Mchristi J. N.: *Thromb. Diath. Haemorrh.* (1971), 2, 370; 26. Mustard J. F.: *Exp. Molec. Pathol.* (1967), 7, 366; 26. a. Oliver N. F., Boyd G. S.:

Proc. of the third Eur. Congr. Cardiol. Rome, 1960; 27. *Pfleiderer Th., Morgenstern E.*: in *Schettler G.*: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, 79; 28. *Pitea P., Cucuianu M.*: in *Moga A., Hărăguș Șt.*: Ateroscleroza, Ed. Acad. R.S.R., 1963; 28. a. *Roe R. D., Little A., Shanoff H. M.*: *Circulation* (1960), 22, 671; 28. b. *Schulz H.*: Thrombozyten und Thrombose im elektronmikroskopischen Bild. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1968; 29. *Sinapius D.*: in *Schettler G.*: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition. G. Thieme, Stuttgart, 1970, 156; 30. *Weber E., Morgenstern E., Pfleiderer Th.*: in *Schettler G.*: Platelets and the Vessel Wall Fibrin Deposition. G. Thieme, Stuttgart, 1970, 71; 31. *Weissmann G., Dukor P., Zurier R. B.*: *Nature New Biol.* (1971), 231, 131; 32. *Woelks H., Weber E., Nagel W.*: *Int. Soc. Thromb. Haemost. II. Cong. Oslo.* 1971, 272; 33. *Iudkin J.*: *Lancet* (1963), 1, 1335.
