

Selektyny E i P w osoczu krwi osób z chorobą niedokrwinną serca, operowanych w krążeniu pozaustrojowym

Selectins E and P in the plasma of patients suffering from ischaemic heart disease undergoing surgery with cardiopulmonary bypass

Danuta Rość, Wojciech Ogorzeja, Maria Kotschy, Maurycy Missima i Piotr Jurkowski

Katedra Patofizjologii oraz Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Abstract

Background: *The role of the vascular endothelial dysfunction in the pathogenesis of post-perfusion syndrome is controversial. The aim of the study was to evaluate selected adhesive proteins — selectins E and P as markers of the activation of vascular endothelial cells in the blood plasma of patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass.*

Material and methods: *The study was performed in the group of 32 patients (M/F 23/9) with ischaemic heart disease, undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. In the blood plasma obtained in several time points during the perioperative period the following determinations were done: the concentrations of selectin E, selectin P and fibrinogen and amount of platelets as well. The control group consisted of 29 healthy volunteers sex and age matched.*

Results: *In patients suffering from ischaemic heart disease before surgery the increased concentrations of selectins E, P and fibrinogen but diminished amount of platelets were detected in the blood. The concentrations of selectins E and P fluctuated in the perioperative period but always were significantly higher than observed in the control group. During surgery decreased platelet count was observed.*

Conclusions: *In the blood of patients suffering from ischaemic heart disease undergoing surgery with cardiopulmonary bypass evidence of vascular endothelium stimulation and activation of inflammatory mechanisms were observed. Decreased amount of platelets during coronary artery bypass could be the reason of intraoperative and postoperative bleeding. (Folia Cardiol. 2004; 11: 733–739)*

extracorporeal circulation, selectins

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Danuta Rość
Katedra i Zakład Patofizjologii AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 35 91, faks (0 52) 585 35 95
e-mail: kizpatofiz@amb.bydgoszcz.pl
Nadesłano: 30.03.2004 r. Przyjęto do druku: 26.07.2004 r.
Praca wykonana dzięki grantowi BW 4/2002.

Wstęp

Podczas operacji na sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego może dojść do rozwoju zespołu poperfuzyjnego, obejmującego zaburzenia hemostazy, zmiany neurologiczne i objawy zapalne, a w przy-

padkach najcięższych objawiającego się niewydolnością wielu narządów. Uważa się, że przyczyną tego groźnego zespołu jest kontakt krwi z obcą powierzchnią aparatu do krążenia pozaustrojowego [1].

Kliniczne wykładniki zaburzeń hemostazy to krwawienia lub zakrzepica, zaś badania laboratoryjne wykazują wówczas aktywację układu krzepnięcia i/lub fibrynolizy, aktywację układu kininowo-kalikreinowego, układu dopełniacza oraz kaskady cytokinowej. Sugeruje się również udział płytek i leukocytów [2]. Podejrzewa się także występowanie w zespole poperfuzyjnym aktywacji śródbłonna naczyniowego, choć poglądy na ten temat są sprzeczne, a badania fragmentaryczne.

Wyniki niedawno przeprowadzonych badań wskazują, że cząsteczki adhezyjne, takie jak VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) i ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), ale także rozpuszczalne frakcje selektyny E i selektyny P, występując w podwyższonych stężeniach we krwi (np. w chorobie niedokrwiennej serca), są wyrazem aktywacji lub uszkodzenia komórek śródbłonkowych. Selektyny odpowiadają za proces toczenia po powierzchni śródbłonna naczyniowego komórek, czyli leukocytów i płytek krwi, które opuszczając środek strumienia krwi, uległy marginalizacji [3–5].

Celem niniejszej pracy była ocena wybranych białek adhezyjnych — selektyny E i P — w osoczu krwi osób z chorobą niedokrwinną serca, u których wykonano zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) w warunkach krążenia pozaustrojowego.

Materiał i metody

Badaniami objęto 32 osoby z chorobą niedokrwinną serca (9 kobiet i 23 mężczyzn) w wieku 42–73 lat (śr. 58,9 roku) leczonych w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy. Wykonano u nich zabieg CABG w warunkach krążenia pozaustrojowego.

Chorych kwalifikowano i przygotowywano do operacji po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie szczegółowego wywiadu, analizy badania koronarograficznego w celu określenia lokalizacji i stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych, oceny wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory, oceny badania echokardiograficznego, elektrokardiogramu spoczynkowego i wysiłkowego oraz innych badań dodatkowych (funkcja nerek i wątroby, badania hemostazy). Przed podłączeniem aparatu do krążenia pozaustrojowego podawano 20 000–30 000 j.m. heparyny standardowej (Polfa). Do odwrócenia działania heparyny sto-

sowano 1-procentowy roztwór siarczanu protaminy firmy Biomed (Warszawa). Krążenie pozaustrojowe przeprowadzano z użyciem rolkowego aparatu firmy Stockert S-3 w zestawie z drenami i filtrami firmy Dideco w warunkach normotermii; czas używania krążenia pozaustrojowego wynosił 30–60 min (śr. 45 min). W czasie zabiegu dążono do utrzymania ciśnienia perfuzyjnego powyżej 55 mm Hg, hematokrytu w granicach 25–30%, wartości aktywowanego czasu częściowej tromboplastyny powyżej 400 s.

Krew do badań pobierano przed zabiegiem, po podłączeniu do krążenia pozaustrojowego po zastosowaniu heparyny (I), po wyłączeniu krążenia pozaustrojowego (II), w 1. dobie pooperacyjnej (III) oraz w 3. lub 4. dobie pooperacyjnej (IV).

Grupę kontrolną stanowiło 29 zdrowych ochotników dobranych pod względem płci i wieku.

W osoczu uzyskanym z cytrynianowej krwi żyłnej wykonano następujące badania: stężenie rozpuszczalnej frakcji selektyny E i selektyny P metodą immunosorbcyjną (ELISA) z zastosowaniem przeciwciał mono- i poliklonalnych znakowanych enzymatycznie firmy Bender Medsystem. Metodą kolorymetryczną oznaczono stężenie fibrynogenu. Badano także liczbę płytek krwi.

Uzyskane wyniki badań przeliczono ze względu na zmiany wartości hematokrytu w czasie trwania operacji w warunkach krążenia pozaustrojowego.

Na przeprowadzenie badań uzyskano akceptację Terenowej Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Wyniki badań opracowano statystycznie z zastosowaniem programów: Microsoft® Excel dla Windows 2000 oraz Statistica dla Windows firmy StatSoft®. Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$. Do oceny zgodności rozkładu badanych parametrów z rozkładem normalnym zastosowano test zgodności Kolmogorowa-Smirnowa oraz analizę skośności i ekscesów. Jeśli nie było podstaw do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładów, do porównywania średnich stosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W innych przypadkach posługiwano się testem Kruskala-Wallisa.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono badane parametry w osoczu krwi chorych przed zabiegiem w porównaniu z grupą kontrolną. U osób z chorobą niedokrwinną serca stwierdzono istotnie wyższe stężenie selektyn E i P oraz fibrynogenu niż u osób zdrowych, natomiast obniżoną liczbę płytek krwi.

Tabela 1. Badane parametry we krwi chorych przed zabiegiem w porównaniu z grupą kontrolną (wartości średnie i odchylenia standardowe)**Table 1.** Parameters studied in the blood of patients before surgery in comparison with control group (mean values and standard deviations)

Parametr	Chorzy (n = 32)	Zdrowi (n = 26)	Istotność różnicy dla $p \leq 0,05$
Selektyna E [ng/ml]	44,0 ± 35,3	22,8 ± 14,5	S
Selektyna P [ng/ml]	420,8 ± 245,1	135,2 ± 48,9	S
Płytki krwi [G/l]	207,2 ± 61,3	249,7 ± 67,2	S
Fibrynogen [g/l]	3,4 ± 0,9	2,2 ± 0,9	S

S — różnica istotna statystycznie

Na rycinie 1 przedstawiono stężenie selektyny E we krwi chorych przed zabiegiem, po włączeniu krążenia pozaustrojowego (I), po jego wyłączeniu (II), w 1. dobie pooperacyjnej (III) oraz w 3. lub 4. dobie po zabiegu (IV). Stwierdzono istotne obniżenie stężenia selektyny E po odłączeniu krążenia pozaustrojowego (II), w 1. (III) i 3. lub 4. dobie po operacji (IV). Zanotowane u chorych stężenia we wszystkich czasowych punktach pomiarowych były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej.

Na rycinie 2 przedstawiono stężenie selektyny P we krwi chorych operowanych z użyciem krążenia pozaustrojowego. Zaobserwowano wahania stężenia selektyny P w kolejnych czasowych punktach pomiarowych, ale wszystkie badania wskazywały wartości selektyny P przynajmniej 2-krotnie

przewyższające stężenia zanotowane w grupie kontrolnej.

Na rycinie 3 zilustrowano zmiany liczby płytek u chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym. Liczba płytek krwi, która przed operacją była istotnie niższa od stwierdzonej w grupie kontrolnej, uległa dalszemu istotnemu obniżeniu po włączeniu krążenia pozaustrojowego, po wyłączeniu go i w 1. dobie po operacji.

Stężenie fibrynogenu (ryc. 4) było istotnie wyższe u chorych przed operacją, nieco obniżyło się po włączeniu krążenia pozaustrojowego, ale systematycznie rosło w kolejnych momentach badania, do wartości ponad 2-krotnie wyższej od stwierdzonej w grupie kontrolnej — w 3. i 4. dobie po operacji.

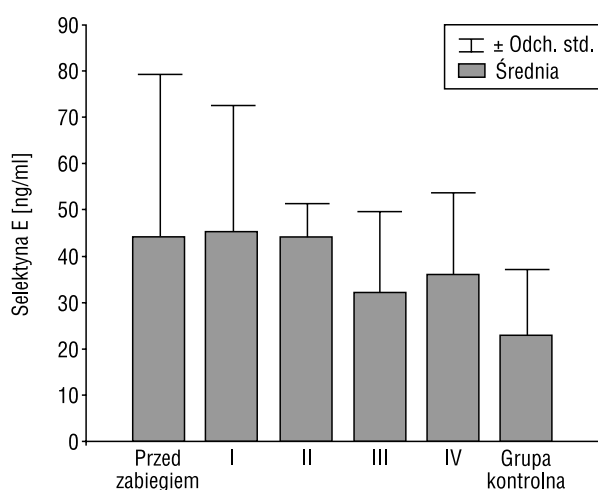
**Rycina 1.** Stężenie selektyny E we krwi chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym i w grupie kontrolnej (wartości średnie i odchylenia standardowe)

Figure 1. Concentration of selectin E in the blood of patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass and in the control group (mean values and standard deviations)

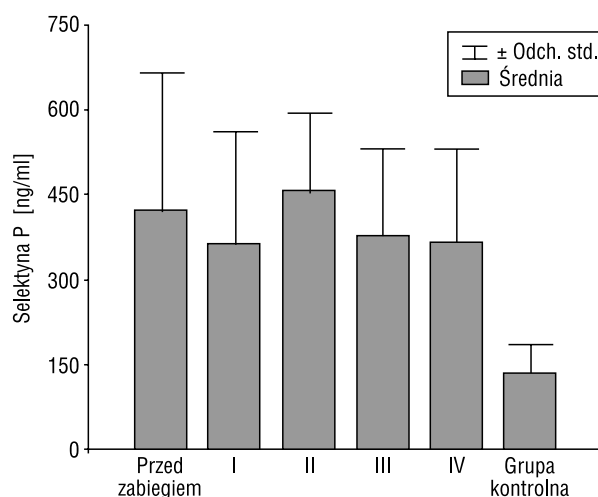
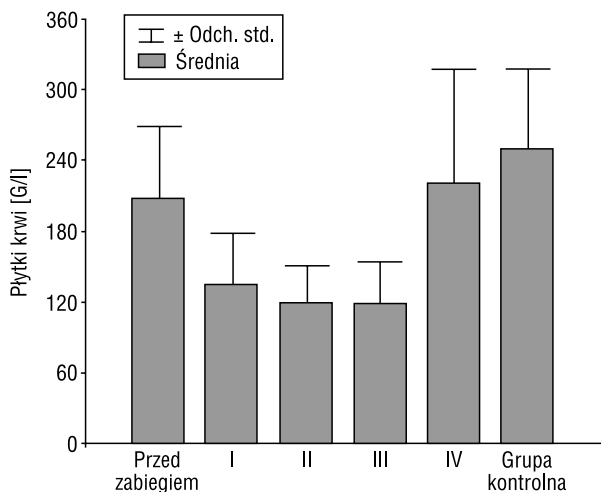
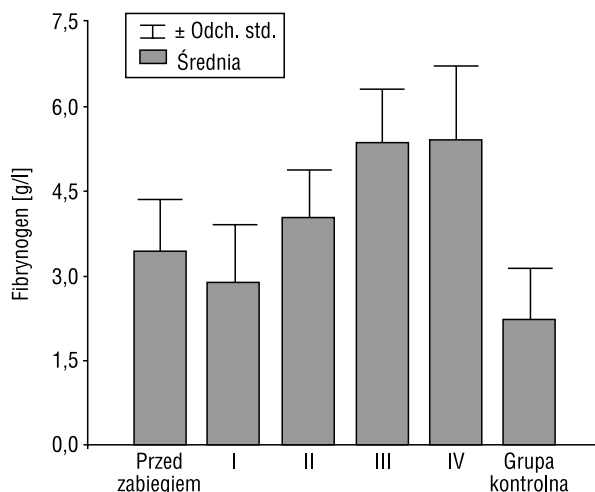
**Rycina 2.** Stężenie selektyny P we krwi chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym i w grupie kontrolnej (wartości średnie i odchylenia standardowe)

Figure 2. Concentration of selectin P in the blood of patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass and in the control group (mean values and standard deviations)



Rycina 3. Liczba płytek krwi chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym i w grupie kontrolnej (wartości średnie i odchylenia standardowe)

Figure 3. Amount of platelets in the blood of patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass and in the control group (mean values and standard deviations)



Rycina 4. Stężenie fibrynogenu we krwi operowanych chorych i w grupie kontrolnej (wartości średnie i odchylenia standardowe)

Figure 4. Concentration of fibrinogen in the blood of patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass (mean values and standard deviations)

Dyskusja

W badaniach wykazano, że we krwi osób z chorobą niedokrwienną serca, zakwalifikowanych do zabiegu CABG występuje istotnie wyższe stężenie selektyny E, selektyny P i fibrynogenu, natomiast liczba płytek krwi jest obniżona. W okresie okołoperacyjnym stwierdzono wysokie stężenia selektyn E i P oraz zmniejszenie liczby płytek krwi.

Nowym i precyzyjnym badaniem służącym do pomiaru aktywacji komórek śródbłonkowych stosowanym u ludzi jest ocena osoczowych stężeń rozpuszczalnych frakcji cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w wielostopniowym procesie migracji komórek zapalnych przez śródbłonek naczyniowy. Cząstki adhezyjne występujące na powierzchniach aktywowanych płytek krwi, leukocytów i komórek śródbłonek naczyniowego pośredniczą w interakcjach pomiędzy wymienionymi komórkami w procesie powstawania zakrzepu. W zależności od budowy i funkcji wyróżnia się 3 główne nadrodziny cząsteczek adhezyjnych: selektyny, integryny i immunoglobuliny. Do selektyn zalicza się selektynę E (śródbłonkową), selektynę P (płytkową) i L (leukocytarną) [6]. W niniejszym badaniu oceniano selektyny E i P u osób z chorobą wieńcową, u których wykonano zabieg CABG w warunkach krążenia pozaustrojowego.

Selektyna E jest zaangażowana w immunologiczno-zapalny proces uszkodzenia śródbłonek naczyniowego, odpowiadając za migrację monocytów

i makrofagów w głąb ściany naczyniowej. Jest produkowana i magazynowana w komórkach śródbłonek, a pojawia się na powierzchni tylko komórek aktywowanych. Wzrost stężenia w osoczu krwi jej rozpuszczalnej frakcji obserwowano w zapalnych reakcjach alergicznych, we wstrząsie septycznym, w zapalnych chorobach naczyń, w potransplantacyjnej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi [4, 7].

Współczesna teoria patogenezy miażdżycy tętnic, oprócz udziału zaburzeń układu krzepnięcia krwi, podkreśla ogromną rolę uszkodzeń śródbłonek naczyniowego. Śródbłonek naczyniowy o ogólnej masie sięgającej 1,5–2 kg stanowi aktywną biologicznie wyściółkę układu naczyniowego i spełniając wiele funkcji, reguluje także zjawiska zachodzące w wyniku jego zetknięcia z przepływającą krwią. Podkreśla się udział mechanizmów zapalnych w powstawaniu miażdżycy, a przez niektórych badaczy jest ona wręcz określana jako przewlekły proces zapalny [8]. Selektyna E pojawia się na powierzchni komórek śródbłonkowych pod wpływem cytokin zapalnych, a w szczególności Il-1, czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), interferonu α czy lipopolisacharydów bakteryjnych. Powodują one transkrypcję odpowiedniego mRNA i syntezę selektyny E.

Z przeanalizowanego piśmiennictwa wynika, że w miażdżycy i jej powikłaniach obserwowano w osoczu wzrost rozpuszczalnej frakcji selektyny E. Grabarczyk i wsp. [4] zanotowali zwiększone stężenie selektyny E we krwi chorych z niestabilną dławicą piersiową, co jest zgodne z niniejszymi badaniami.

Bowiem u osób z chorobą niedokrwienną serca zakwalifikowanych do CABG w okresie przedoperacyjnym i w momencie włączenia krążenia pozaustrojowego stężenie selektyny E było istotnie wyższe niż u osób zdrowych. Podobnych obserwacji u pacjentów przed CABG dokonali Yamada i wsp. [5]. U chorych poddanych zabiegowi, którym równocześnie podano heparynę, autorzy ci stwierdzili istotnie niższe stężenia selektyny E. Wydaje się, że przeciwkrzepliwym wpływem heparyny można tłumaczyć także obserwacje przedstawione w niniejszej pracy, dotyczące obniżania stężenia selektyny E po odłączeniu krążenia pozaustrojowego oraz w 1. i 3. lub 4. dobie po operacji, choć w każdym momencie badania stężenia selektyny E były zawsze wyższe od stwierdzonych u osób zdrowych.

Selektyna P jest gromadzona w ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonkowych i w ziarnistościach α płytek krwi. Na powierzchni tych komórek selektyna P pojawia się w następstwie ich aktywacji, pod wpływem czynników zapalnych. Stanowi ona receptor dla łączenia się leukocytów z aktywowanymi komórkami. Zwiększonemu stężeniu rozpuszczalnej frakcji selektyny P we krwi towarzyszy wzmożone gromadzenie granulocytów obojętnochłonnych na powierzchni komórek śródbłonkowych [6, 9]. Wzrost stężenia selektyny P obserwowano w stanach zapalnych, a mianowicie w zespole ciężkiej niewydolności oddechowej, w ostrym uszkodzeniu płuc, we wstrząsie septycznym spowodowanym bakteriami G(-), reumatycznym zapaleniu stawów, a także w chorobach zakrzepowo-zapalnych [7, 10–12].

Badania doświadczalne i kliniczne wykazały zwiększone stężenie selektyny P (frakcji rozpuszczalnej i związanej z płytkami) u osób z chorobą wieńcową [10, 11]. Wyniki badań przeprowadzonych przez McEvera [10] oraz Wallena i wsp. [11] są zgodne z wynikami uzyskanymi przez autorów niniejszej pracy. Istotnie podwyższone stężenie selektyny P obserwowano przed zabiegiem i w każdym badanym momencie w czasie operacji i po niej. Wzrost stężenia selektyny P w czasie zabiegu CABG w warunkach krążenia pozaustrojowego stwierdzili także Rinder i Fitch [12].

Selektyna P bierze udział w adhezji płytek krwi, procesie rozpoczynającym sekwencję zdarzeń z udziałem trombocytów w tworzeniu zakrzepu. Płytki krwi dostarczają fosfolipidów błony komórkowej (fosfatydylseryna, fosfatydylcholina) jako bazy dla aktywacji czynników osoczowych krzepnięcia krwi oraz uwalniają wiele mediatorów istotnych

dla hemostazy miejscowej, a wśród nich czynniki chemotaktyczne odpowiedzialne za przyciąganie monocytów i leukocytów krwi w miejsce tworzonej skrzepliny, do której te komórki zostają następnie wbudowane.

Uwzględniając rolę płytek krwi w procesie hemostazy, ważna wydaje się poczyniona w obecnym badaniu obserwacja dotycząca znacznego obniżenia liczby płytek krwi w czasie zabiegu CABG, zwłaszcza tuż po odłączeniu krążenia pozaustrojowego i w 1. dobie po operacji. We wcześniejszych badaniach autorzy stwierdzili aktywację układu krzepnięcia w czasie kontaktu krwi chorych z aparatem krążenia pozaustrojowego [13]. Ta obserwacja tłumaczy zmniejszającą się w czasie operacji liczbę płytek krwi, które włączają się w proces krzepnięcia krwi i zużywają się, czego wyrazem są ich niskie wartości stwierdzane podczas zabiegu u chorych operowanych w warunkach krążenia pozaustrojowego. Ulegające rozpadowi płytki krwi są także źródłem selektyny P, której istotnie wyższe stężenia autorzy niniejszego badania stwierdzili we krwi chorych w okresie okołoperacyjnym.

Praktyczna przesłanka wynikająca z przedstawionych badań to konieczność oceny hemostazy płytkowej u chorych kwalifikowanych do operacji z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Wzmoczonej uwagi wymagają pacjenci z małopłytkowością lub osoby z chorobą niedokrwienną serca, u których zaburzone funkcje płytek krwi są spowodowane przewlekłym stosowaniem leków przeciwplatek. Chorzy operowani ze wskazań nagłych, kiedy to wcześniejsze odstawienie leków hamujących funkcje płytek krwi nie jest możliwe, stanowią w tym wypadku grupę szczególnie predysponowaną do ewentualnych powikłań krwotocznych.

Wnioski

1. Wysokie stężenia selektyny E i selektyny P we krwi chorych przed operacją i w czasie zabiegu świadczą o udziale mechanizmów zapalnych w procesie aktywacji komórek śródbłonkowych.
2. Obserwowane śródoperacyjnie u chorych poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego obniżenie liczby płytek krwi z jednoczesnym wzrostem stężenia selektyny P jest, jak się wydaje, efektem ich aktywacji i zużycia się w kontakcie z aparatem do krążenia pozaustrojowego. Może to być potencjalna przyczyna krwawień śródoperacyjnych i pooperacyjnych.

Streszczenie

Wstęp: *Udział zaburzeń śródbłonna naczyniowego w patogenezie zespołu poperfuzyjnego jest kontrowersyjny. Celem badań była ocena w osoczu krwi chorych operowanych w warunkach krążenia pozaustrojowego wybranych białek adhezyjnych — selektyn E i P, będących wyrazem aktywacji komórek śródbłonna naczyniowego.*

Materiał i metody: *Badaniami objęto grupę 32 osób (23 mężczyzn, 9 kobiet) z chorobą niedokrwienną serca, u których w warunkach krążenia pozaustrojowego wykonano zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Kilkakrotnie w okresie okołoperacyjnym pobierano chorem krew, w której oznaczano stężenie selektyn E i P oraz fibrynogenu, a także liczbę płytek krwi. Grupę kontrolną stanowiło 29 zdrowych ochotników odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku.*

Wyniki: *We krwi osób z chorobą niedokrwienną serca przed zabiegiem stwierdzono wyższe stężenie selektyny E, selektyny P i fibrynogenu oraz obniżoną liczbę płytek krwi. Stężenia selektyn E i P wahały się w okresie okołoperacyjnym, jednak zawsze były istotnie wyższe od zaobserwowanych w grupie kontrolnej. W czasie operacji u chorych liczba płytek krwi była obniżona.*

Wnioski: *We krwi osób z chorobą niedokrwienną serca operowanych w warunkach krążenia pozaustrojowego stwierdzono dowody pobudzenia śródbłonna naczyniowego oraz udziału mechanizmów zapalnych. Obniżenie liczby płytek w czasie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego może być powodem ewentualnego wystąpienia krwawień śródoperacyjnych i pooperacyjnych.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 732–739)

krążenie pozaustrojowe, selektyny

Piśmiennictwo

1. Schulze H.J., Wendel H.P., Kleinhaus M., Ochmichen S., Heller W., Elert O. Effects of the propofol combination anesthesia on the intrinsic blood-clotting system. *Immunopharmacology* 1999; 43: 141–144.
2. Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S., Pedersen T., Geiran O.R. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. *Scan. J.C. Invest.* 1995; 55: 359–367.
3. Kotschy M., Wiśniewska E., Działot-Pabijan D., Wodyńska T., Pacuski R., Kotschy D. Some vascular endothelial cell markers in patients with atherosclerotic diseases. *Thromb. Haemost.* 2001; supl. 1: P503 (streszczenie).
4. Grabarczyk E., Wodyńska T., Pacuski R., Kotschy M. Selektyna E we krwi chorych na niestabilną dusznicę bolesną. *Pol. Merk. Lek.* 2002; 23: 29–31.
5. Yamada H., Hirose Y., Toyoshima M., Kobayashi H., Kurahashi K., Kudoh I. Activation of endothelium in cardiac surgery: the circulating level of soluble E selectin as maker of the activation of endothelium. *Masui* 1997; 46: 478–483.
6. Gurbel P.A., Serebruany V.L. Adhesion molecules, platelets activation, and cardiovascular risk. *Am. Heart J.* 2002; 143: 196–198.
7. Blann A.D., Amiral J., McCollum C.N. Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease. *Eur. J. Haematol.* 1997; 59: 115–120.
8. Kishikawa H., Shimokama T., Watanabe T. Localization of T-lymphocytes and macrophages expressing Il-1, Il-2 receptor, Il-6 and TNF in human aortic intima: role of cell-mediated immunity in human atherogenesis. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histo-pathol.* 1993; 423: 433–442.
9. Johnston G.I., Kurosky A., McEver R.P. Structural and biosynthetic studies of the granule membrane protein, GMP-140, from human platelets and endothelial cells. *Cell* 1989; 56: 1033–1037.
10. McEver R.P. Leucocyte interaction mediated by P-selectin. W: Lipsky P.E., Rothlein R, Kishimoto T.K., Faanes R.B., Smith C.W. red. *Structure, function and regulation of molecules involved in leucocyte adhesion.* Springer Verlag 1991; 135–140.

11. Wallen N.H., Held C., Renqvist N., Hjemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1039–1043.
12. Rinder C., Fitch J. Amplification of the inflammatory response: adhesion molecules associated with platelet/white cell responses. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27 (supl. 1): S6–S12.
13. Żekanowska E., Kotschy M., Rość D., Missima M., Ogorzeja D., Kotschy D. Kompleksy trombina-antytrombina III (TAT) podczas pomostowania aortalno-wieńcowego z użyciem i bez zastosowania krążenia pozaustrojowego. *Folia Cardiol.* (zakwalifikowany do druku w 2004 r.).