

подборка приказов, методических пособий, банк данных с различными клиническими наблюдениями, иллюстрированными рентгеновской документацией).

Фтизиатрия как обязательный раздел последипломной профессиональной подготовки врачей других специальностей (пульмонологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей) изучается на всех этапах непрерывного последипломного образования: во время обучения в интернатуре, клинической ординатуре, при различных формах переподготовки — общем усовершенствовании, сертификационных циклах. Программа обучения включает в себя разделы, касающиеся особенностей выявления туберкулеза в группах медицинского риска, основных принципов скрининговой диагностики, инструментальных и инвазивных исследований при подозрении на туберкулез. Подробно должны изучаться такие разделы, как особенности современного течения туберкулеза, те-

рапевтические "маски" при его сочетании с другими хроническими заболеваниями, наиболее распространенные диагностические ошибки, алгоритм действия врача (пульмонолога, терапевта, педиатра и др.) при подозрении на туберкулез. Учебно-тематический план всех видов обучения включает в себя темы: содержание и методы совместной работы участкового фтизиатра с другими специалистами, разделы по дифференциальной диагностике туберкулеза и наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, особенности туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Денисов И.Н., Володин Н.Н. (ред.). Сертификат специалиста: Руководство для врачей. М.: Политехника; 1977.

Поступила 25.03.02

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-002.17-06+616.131-008.331.1-092+616.24-004-092

Е.Н.Попова, Д.В.Архипова, Е.А.Коган, Л.В.Козловская, Б.М.Корнев

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕОАНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ ПНЕВМОСКЛЕРОЗА И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОБЫЧНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М.Сеченова

**ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND NEOANGIOGENESIS IN DEVELOPMENT OF LUNG
FIBROSIS AND PULMONARY HYPERTENSION IN USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA**

E.N.Popova, D.V.Arkipova, E.A.Kogan, L.V.Kozlovskaya, B.M.Kornev

Summary

The aim of the study was to define a role of endothelial dysfunction and neoangiogenesis in development of lung fibrosis and pulmonary hypertension in usual interstitial pneumonia.

We examined 42 patients with different variants of pulmonary fibrosis: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrosing alveolitis in diffuse connective tissue diseases (FA-DCTD). The patients' age was 24 to 74 yrs, 50.6 ± 18.8 yrs in average, females predominated (87 %).

We used thrombin-antithrombin III complex (TAT) to evaluate disorders of the plasmatic part of the haemostasis and thrombocyte factor 4 (TF-4), which is a low-weight protein characterized the thrombocyte activity, to assess thrombocyte part of the haemostasis. TAT and TF-4 plasma concentrations were measured with the ELISA. Control values were gained from 16 healthy volunteers. Our study reliably showed activation of

the coagulation and thrombocyte aggregation in patients with pulmonary fibrosis proved by the significant growth of the TF-4 and TAT levels, which are early stable and highly sensitive markers of thrombophilia, in 1.58 and 1.6 times respectively compared with the controls. The TAT maximal concentration was found in the IPF patients and the TF-4 maximal level was displayed in the FA-DCTD patients ($p < 0.007$ and $p < 0.05$ correspondingly compared with the controls). So, the revealed features of the haemostasis evidence a great role of the thrombophilia in lung sclerotic processes in interstitial lung diseases. The high TAT and TF-4 activities correlate with severe remodeling of the lung interstitial tissue and can be used as early markers of lesions of the pulmonary vessels and of possible thromboembolic complications in interstitial lung diseases.

Резюме

Цель исследования — определить роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии.

Обследованы 42 больных с различными вариантами фиброзирующего альвеолита: идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и фиброзирующим альвеолитом при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ФА-ДЗСТ). Возраст больных колебался от 24 до 74 лет, в среднем $50,6 \pm 18,8$ лет, среди больных преобладали женщины (87 %).

Для оценки нарушения плазменного звена гемостаза при интерстициальной болезни легких мы использовали комплекс тромбин-антитромбин III (TAT), а патологию тромбоцитарного звена определяли на основании уровня тромбоцитарного фактора-4 (ТФ-4) — низкомолекулярного протеина, характеризующего состояние активации тромбоцитов. Концентрации TAT и ТФ-4 в плазме определялись с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Контрольные показатели получены от 16 здоровых добровольцев.

В результате нашего исследования достоверно установлена активация процессов коагуляции и тромбоцитарной агрегации у больных фиброзирующим альвеолитом, о чем свидетельствует существенное увеличение уровня ранних стабильных и высокочувствительных показателей тромбофилии. ТФ-4 и TAT соответственно в 1,58 и 6 раз выше контрольных показателей.

Максимальные концентрации TAT определялись при ИФА, а наиболее высокий уровень ТФ-4 регистрировался у больных ФА-ДЗСТ ($p < 0,007$ и $p < 0,05$ соответственно, по сравнению с контролем).

Изученные особенности системы гемостаза подтверждают важную роль маркеров тромбофилии в развитии склеротических изменений при интерстициальных заболеваниях легких (ИБЛ). Высокая активность TAT и ТФ-4 сопряжена с риском тяжелого ремоделирования легочного интерстиция и может использоваться для ранней диагностики поражения сосудов малого круга кровообращения и возможных тромбоэмболических осложнений при ИБЛ.

Проблема интерстициальных болезней легких (ИБЛ) является одной из самых актуальных как в пульмонологии, так и во всей медицине в целом. ИБЛ во всем многообразии форм перестали быть редкими заболеваниями и все чаще встречаются в практике клиницистов, что объясняется усиливающимся влиянием в современных условиях ингаляционных факторов риска. ИБЛ представлены многочисленной гетерогенной группой, объединенной по признаку фиброзирующего альвеолита — воспаления и склероза на территории интерстиция, респираторных отделов легких, проявляющегося дезорганизацией структуры аэро-гематического барьера, его блоком и формированием сотового легкого [1]. Клинически заболевания характеризуются прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН), развитием легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, определяющих трудовой и жизненный прогноз больных [1–3] и считающихся предикторами летального исхода в условиях легочной сердечной недостаточности.

Сформировавшиеся в настоящее время в представлении о процессах ремоделирования сосудов легких как при первичной, так и вторичной ЛГ, в т. ч. при ИБЛ, подтверждают важное значение эндотели-

альной дисфункции, нарушений коагуляции, гемостаза в прогрессировании пневмосклероза [4–6].

Принципиальным признаком эндотелиальной дисфункции является смена фенотипической активности эндотелиоцитов, что выражается в утрате клетками антикоагулянтных свойств и усилении продукции факторов коагуляции [3]. При воздействии повреждающего фактора (гипоксия, эндотоксины, иммунологические нарушения, инфекция, генетический дефект) происходит активация лейкоцитов, моноцитов, мононуклеарных фагоцитов, выработка факторов повреждения и пролиферации: свободных радикалов, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), тканевого фактора, тромбоцитарного фактора роста и других биологически активных субстанций, воздействующих на эндотелиоциты [7–9]. Эндотелиоциты, в свою очередь, начинают интенсивно секретировать провоспалительные и просклерогенные цитокины (эндотелины, β -трансформирующий фактор роста — β -ТФР, фактор роста тромбоцитов и др.), накопление которых стимулирует фиброзные изменения и сосудистое ремоделирование [10]. Очевидно, что некоторые маркеры нарушения системы коагуляции и эндотелия могут служить показателями активности воспаления и склероза при ИБЛ [11].

Изучение вклада коагулологических нарушений и эндотелиальной дисфункции при ИБЛ является актуальным и практически значимым, поскольку может способствовать разработке новых подходов к терапии ИБЛ с использованием препаратов, влияющих на систему гемостаза, не только для коррекции гемодинамических нарушений, но и для влияния на темпы прогрессирования склероза.

Цель исследования — определить роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии.

Материалы и методы

Обследованы 42 больных с различными вариантами фиброзирующего альвеолита (ФА): 27 с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и 15 с фиброзирующим альвеолитом при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ФА-ДЗСТ). Среди больных с ДЗСТ у 6 верифицирован поли/дерматомиозит (ДМТ), у 5 — ревматоидный артрит (РА), у 2 — системная красная волчанка (СКВ), у 1 — болезнь Шегрена (БШ) и у 1 больного — системная склеродермия (ССД).

Возраст больных колебался от 24 до 74 лет и в среднем составил $50,6 \pm 18,8$ лет, среди больных преобладали женщины (87 %). Средняя продолжительность заболевания — $3,1 \pm 2,5$ года, причем у 2 пациентов она превышала 10 лет, во 2-й группе длительность заболевания была $5,5 \pm 1,5$ года.

Диагноз ФА ставился на основании клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических данных. Проводилась компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР) (аппаратура фирмы *General Electric*). В зависимости от тяжести КТ-изменений в легких больные были разделены на 4 группы: 1-я — преимущественно симптом "матового стекла"; 2-я — симптом "матового стекла" в сочетании с незначительно выраженными склеротическими изменениями в легочном интерстиции; 3-я — формирование "сотового легкого"; 4-я — симптом "матового стекла" на фоне сформировавшегося "сотового легкого".

Морфологическая верификация диагноза проводилась 19 больным на основании изучения ткани легкого, полученной в результате открытой биопсии легкого (15), торакоскопической (2) и трансбронхиальной (2) биопсий. Материал заливался в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон. Проводились иммуногистохимические реакции с демаскировкой антигена в микроволновой печи и использованием первичных антител к CD34. (*Novocast 20*), ФНО- α (*DAKO*), β -ТФР (*Biosours International*). Результаты оценивали количественным методом по 6-балльной шкале (*Коган Е.А.*, 2003), рассчитывали плотность капилляров на единицу площади с использованием программы обеспечения "Диаморф". Для определения вари-

анта ИФА использовалась классификация *Katzstein A.L.* и *Mayer* (1998).

Состояние малого круга кровообращения, степень ЛГ оценивали на основании ЭхоКГ доплеровского исследования (применялся секторный электронный датчик с частотой ультразвука 3–3,5 МГц). Среднее давление в легочной артерии (ДсрЛА) определялось методом *Kitabatake* (1983). Использовалась эхокардиографическая классификация степеней ЛГ: норма — 9–18 мм рт. ст.; легкая/умеренная — 19–40 мм рт. ст.; выраженная — более 40 мм рт. ст.

Помимо стандартной коагулограммы (определение активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, времени лизиса эуглобиновых сгустков, растворимых комплексов фибриномономеров, тромбинового времени, агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном) в качестве стабильных высокочувствительных маркеров поражения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза использовались соответственно тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ) и тромбоцитарный фактор-4 (ТФ-4) [5]. Концентрации ТАТ и ТФ-4 в плазме определялись с помощью иммуноферментного анализа (*ELISA*). Контрольные показатели получены от 16 здоровых добровольцев. Нормальные значения для ТАТ составили — 1,0–4,1 мг/л; для ТФ-4 — 1,4–6,1 мг/л.

Результаты и их обсуждение

Современные методы исследования гемостаза и тромбофилии, в т. ч. применение высокочувствительных стабильных маркеров внутрисосудистого тромбообразования (D-димер, Фрагмент 1 + 2, комплекс ТАТ-3) и реакции высвобождения тромбоцитов (β -тромбоглобулин, ТФ-4) позволяет диагностировать усиление коагуляции и микротромбообразования уже на ранней стадии заболевания. Для оценки нарушения плазменного звена гемостаза при ИБЛ использовали комплекс ТАТ-3, а патологию тромбоцитарного звена определяли на основании уровня ТФ-4 — низкомолекулярного протеина, являющегося наряду с β -тромбоглобулином специфическим маркером высвобождения α -гранул тромбоцитов и характеризующего состояние активации этих клеток крови.

В результате нашего исследования достоверно установлена активация процессов коагуляции и тромбоцитарной агрегации у больных ФА, о чем свидетельствует существенное увеличение при ИБЛ уровня ранних стабильных и высокочувствительных показателей тромбофилии: ТФ-4 и ТАТ.

Как видно из таблицы, уровень ТФ-4 и ТАТ в плазме больных оказался соответственно в 1,58 и 6 раз выше контрольных показателей. Максимальные концентрации ТАТ определялись при ИФА, а наиболее высокий уровень ТФ-4 регистрировался у больных ИБЛ и ДЗСТ ($p < 0,007$ и $p < 0,05$ соответственно, по сравнению с контролем).

Концентрации ТАТ и ТФ-4 и показатели ДсрЛА при ФА

Показатель	ИФА	ФА-СЗСТ	Всего ФА	Контроль
ДсрЛА мм рт. ст.	31,05 ± 4,3 ***	19,58 ± 3,9 *	25,3 ± 5,8 **	14,1 ± 0,57
n	17	15	32	16
ТАТ мг / л	15,2 ± 8,2 *	6,54 ± 2,0 **	10,87 ± 3,8 **	1,8 ± 0,2
n	11	11	22	10
ТФ-4 мг / л	3,96 ± 0,23 *	4,76 ± 0,49 **	4,36 ± 0,25 *	2,75 ± 0,47
n	11	11	22	10

Примечание: n — количество больных; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, по сравнению с контролем.

В опубликованных нами ранее работах показано, что ЛГ в наибольшей степени представлена на поздней стадии ИБЛ, когда более трети легочной ткани замещается кистозно-буллезными структурами [2, 12]. Сопоставление полученных показателей по тромбофилии при ИБЛ с результатами предыдущих исследований и данными литературы подтверждает большое значение эндотелиальных и тромбофилических нарушений в прогрессировании пневмосклероза и ремоделировании легочных сосудов уже на ранней стадии ИБЛ при отсутствии выраженных ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии и кистозно-буллезной трансформации. На ранней стадии ИБЛ в крови накапливаются вазоактивные медиаторы (серотонин, гистамин, ангиотензин-превращающий фермент, тромбин, тромбоитарные факторы роста и т. д.), тогда как у больных с "сотовым легким" и ЛГ происходит их снижение. Доказательством тому служит достоверная обратная зависимость содержания ТФ-4 в плазме с уровнем ДсрЛА (рис. 1).

Полученные данные согласуются с результатами исследований тромбофилии и эндотелиальной дисфункции при других заболеваниях и в эксперименте [8, 10, 11]. Участие ТФ-4, ТАТ, а также гистамина и серотонина как провоспалительных цитокинов в ремоделировании сосудистого русла и фиброзе показано при сердечно-сосудистой патологии и поражениях почек, ДЗСТ, хронических обструктивных заболеваниях легких [13, 14]. В культуре клеток и на модели экспериментального фиброза показано, что тромбин вызывает клеточную адгезию, стимулирует пролиферацию фибробластов и пневмосклероз [8].

Представляется очевидным, что колебания эндотелиальной активности обусловлены редукцией сосудистого русла и уменьшением площади активированной эндотелиальной поверхности. С другой стороны, фенотипические свойства эндотелия в различных стадиях ИБЛ определяются нарушением межклеточных взаимодействий на территории легочного интерстиция [9]. Истощение компенсаторных механизмов вазодилатации происходит в первую очередь при не-

благоприятных вариантах ИФА в условиях высокой генерации супероксид-аниона альвеолярными макрофагами, нейтрофилами [7]. При ИБЛ-ДЗС, напротив, при более низкой, по сравнению с ИФА, интенсивности свободно-радикальных процессов, наблюдается постоянно высокий уровень NO. Кроме того у больных ИФА уменьшается антиоксидантная активность вследствие дефицита супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы в активированных прокоагулянтными стимулами тромбоцитах и эндотелиальных клетках [3, 7].

Нами выделена группа больных персистирующей активностью маркеров тромбофилии, у которых ТАТ и ТФ-4 сохранялись высокими на протяжении всего заболевания и не снижались даже в стадии "сотового легкого". Особенностью КТВР у этих пациентов было увеличение площади симптома "матового стекла" на фоне распространенной кистозно-буллезной деформации легких, что свидетельствовало о рецидиве воспалительной реакции. Мы объясняем усиление

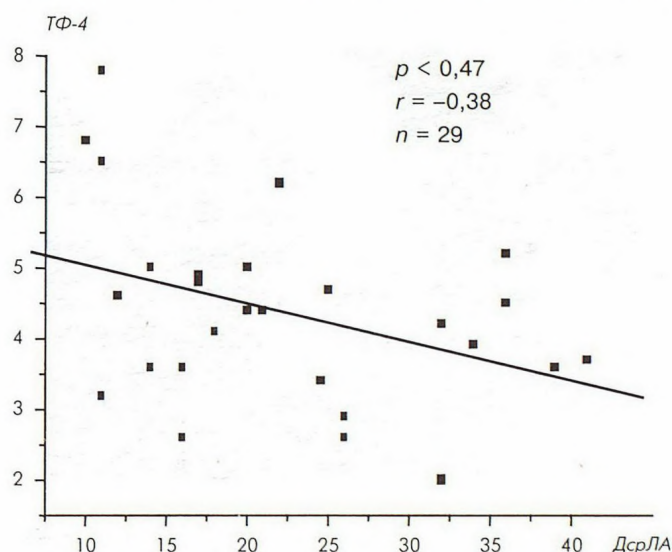


Рис. 1. Зависимость уровня ТФ-4 в плазме больных ФА от степени повышения давления ЛА

продукции тромбофилических факторов появлением новых участков активированного легочного эндотелия за счет новообразованных сосудов.

Несомненно, что при ИБЛ ангиогенез неразрывно связан с процессами склероза, накоплением соединительнотканного матрикса, дезорганизацией нормальной структуры легких (рис. 2, 3). В очаге повреждения происходит усиление продукции медиаторов повреждения, коагуляции и фибропролиферации (свободные радикалы, ТФР- β , ФНО- α , интерлейкин-эндотелин-1, ингибиторы активатора плазминогена, фактор фон Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, тромбоксан, простагландины, фибронектин, фибриноген и т. д.), в результате формируется замкнутый на повреждении эндотелия порочный круг, когда тромбообразование стимулирует ремоделирование легочных сосудов и склероз в легочном интерстиции. Некоторые ангиогенные факторы не действуют напрямую на эндотелий. Так, ТФР- β тормозит рост эндотелиальных клеток *in vitro*, но *in vivo* является хемоаттрактантом для макрофагов и фибробластов [8, 9].

Концепция об участии процессов неоангиогенеза в прогрессировании пневмосклероза и легочной гипертензии в первую очередь подтверждается при ИФА, представленном морфологически обычной интерстициальной пневмонией (рис. 2). Изменения сосудов имеют сходство с плексогенной легочной гипертензией, наблюдается гипертрофия стенки, пролиферация гладкомышечных клеток, микротромбозов (рис. 2, 3). В ткани легкого обнаруживается увеличение плотности капилляров, а при иммуногистохимии — увеличение экспрессии CD34, показатели которой при ИФА значимо коррелируют с продукцией ТФ-4 и ТАТ ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Взаимосвязь маркеров тромбофилической активности с морфологическими критериями активности альвеолита дает основание предполагать участие тромбина и тромбоцитарных

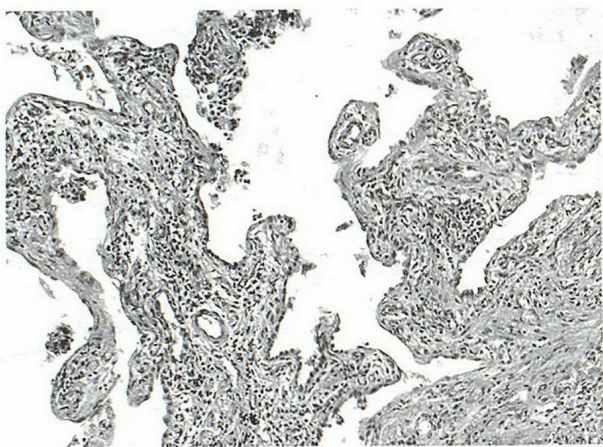


Рис. 2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Обычная интерстициальная пневмония с фибробластическими очагами и лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция

Гематоксилин и эозин; $\times 100$

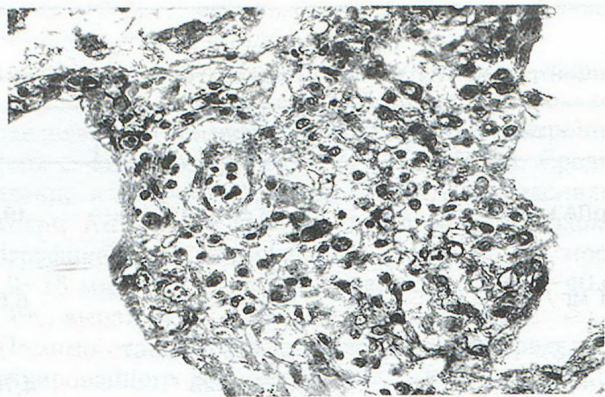


Рис. 3. Экспрессия CD34 в клетках эндотелия новообразованных сосудов капиллярного типа в легочном интерстиции

Иммуногистохимическая реакция; $\times 400$

медиаторов в иммунном воспалении и склерозе на территории легочного интерстиция и рассматривать ТАТ и ТФ-4 как прогностически неблагоприятный признак при ИБЛ.

Представляется вероятным, что при различных формах ИБЛ будут наблюдаться отличия в локализации сосудистых новообразований в различных участках легкого. Так, при экспериментальном фиброзе легких, вызванном монокроталином, обнаружены новообразования сосудов преимущественно на плевре и в бронхах без вовлечения альвеолярных капилляров [8]. При пневмокониозах и саркоидозе вследствие высокой активности макрофагов, напрямую стимулирующих эндотелий, ангиогенный потенциал выше на территории микрососудистого русла, о чем свидетельствовало распространенное новообразование сосудов, в первую очередь капиллярного типа [1, 2].

Таким образом, тромбофилические нарушения при ИБЛ включаются в замкнутый круг межклеточных взаимодействий на территории аэрогематического барьера уже на ранней стадии заболевания. Медиаторы тромбоцитарного и плазменного происхождения обладают профиброгенным действием, участвуя в формировании "сотового легкого" и ЛГ. В свою очередь ЛГ и гипоксия активируют процессы тромбофилии.

Изученные особенности системы гемостаза подтверждают важную роль маркеров тромбофилии в развитии склеротических изменений при ИБЛ. Высокая активность ТАТ и ТФ-4 сопряжена с риском тяжелого ремоделирования легочного интерстиция и может использоваться для ранней диагностики поражения сосудов малого круга кровообращения и возможных тромбоэмболических осложнений при ИБЛ.

Выводы

1. При различных формах ИБЛ наблюдается нарушение функций эндотелия и тромбоцитов, что проявляется активацией плазменного и тромбоцитарно-

- го звеньев гемостаза — увеличением уровня комплекса тромбин-антитромбин и ТФ-4 в плазме.
2. Наиболее высокие показатели концентрации комплекса тромбин-антитромбин и ТФ-4 в плазме обнаруживаются при ИФА в стадии активного воспаления и прямо коррелируют с морфологическими индексами активности воспаления и ангиогенеза.
 3. У больных с высокой ЛГ наблюдается снижение показателей ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода, что отражает нарушение тромбоцитарного звена резистентности к свободно-радикальному повреждению.
 4. Высокие концентрации ТАТ и ТФ-4 являются критериями риска тромбофилических осложнений уже на ранней стадии ремоделирования сосудистого русла легких и легочного интерстиция при ИБЛ и имеют значение для своевременного выявления поражения сосудов малого круга кровообращения и доклинической диагностики ЛГ.
 5. Полученные данные о коагулологических нарушениях позволяют рекомендовать использование препаратов, влияющих на систему гемостаза, в комплексной терапии различных форм ИБЛ, как для коррекции ЛГ, так и с антифиброгенной целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Д.В., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Роль некоторых нейрогуморальных факторов в развитии легочной гипертензии при интерстициальных болезнях легких. Тер. арх. 2003; 3: 44–48.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж; 1999.
3. Коган Е.А., Корнев Б.М., Салов Ю.А. и др. Варианты и стадии течения идиопатического фиброзирующего альвеолита. Тер. арх. 1995; 5: 71–26.
4. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х; 2003.
5. Осипенко В.И. Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
6. Привалова Е.В. Легочная артериальная гипертензия при пороках сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1998.
7. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998. 192–215.
8. Candela M., Pansoni A., Jannino L. et al. Coagulative modifications in patients with systemic sclerosis treated with iloprost or nifedipine. Ann. Ital. Med. Int. 2001; 16 (3): 170–174.
9. Rich S., Braunwald E., Grossman W. Pulmonary hypertension. In: Braunwald E., ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WBSaunders; 1997. 780.
10. Luzano R.M., Redondo-Horcajo M., Jimenez M.A. et al. Solution structure and interaction with basic and acidic fibroblast growth factor of a 3-kDa human platelet factor-4 fragment with angiogenetic activity. J. Biol. Chem. 2001; 276 (38): 35723–35734.
11. Beeh K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2002; 19 (6): 1119–1123.
12. Howell D.C., Goldsack N.R. et al. Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am. J. Pathol. 2001; 159 (4): 1383–1395.
13. Ishii Y., Hirano K., Morishima Y. et al. Early molecular and cellular events of oxidant-induced pulmonary fibrosis in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000; 167 (3): 173–181.
14. Mastruzzo C., Crimi N., Vancheri C. et al. Role of oxidative stress in pulmonary fibrosis. Monaldi Arch. Chest. Dis. 2002; 57 (3–4): 173–176.
15. Vrij A.A., Rijken J., van Wersch J.W.J., Stockbrugger R.W. Platelet factor 4 and b-thromboglobulin in inflammatory bowel disease and giant cell arteritis. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30: 188–194.
16. Yasui H., Gabazza E.C., Taguchi O. et al. Decreased protein C activation is associated with abnormal collagen turnover in the intraalveolar space of patients with interstitial lung disease. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2000; 6 (4): 202–205.

Постуила 09.12.03