

Bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC) development was observed in 4 (9.3 %) of the 43 patients with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA). The observed process was characterised by the following pattern: the absence of bronchorrhea, rapid progression accompanied by paraneoplastic reactions. BAC occurring in patients with IFA is morphologically characterized by its

development in the stage of honeycomb lung. There is an hypothesis of sclerotic changes in BAR playing a role in IFA, since in the stage of honeycomb lung the cells of terminal airways, bronchioles and alveoli may be a subject to transformation. Open lung biopsy with morphological examination in rapidly progressing IFA, especially in the case of paraneoplastic reactions, is recommended.

Обзоры

© А. Р. ТАТАРСКИЙ, К. М. АЛИЕВА

УДК 616.248-092:616.155.2

А. Р. Татарский, К. М. Алиева

ТРОМБОЦИТЫ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии (зав.— акад. АМН СССР А. Г. Чучалин) педиатрического факультета II ММИ им. Н. И. Пирогова

Исследования последних лет в области бронхиальной астмы открыли новые перспективы в изучении этого заболевания. Они связаны с определением ведущей роли тромбоцитов в патогенезе аллергических и неиммунологических процессов при бронхиальной астме. По описаниям современных исследователей, тромбоциты представляют собой отрывки фрагмента цитоплазмы мегакариоцитов, имеющие форму диска, 0,6—1,0 мк толщиной и 1,5—2,5 мк в диаметре. Цитоплазма тромбоцитов условно разделяется на две зоны — центральную (зернистую) и периферическую (гнатиловую). В последней имеется пучок микротубул со множеством секреторных гранул, митохондрии, внутренняя мембранная система, т. е. плотная тубулярная система, а также открытая каналикулярная система, представленная сетью каналов, идущих изнутри к наружной поверхности клетки. Предполагается, что через эту систему выводятся в экстрацеллюлярное пространство вещества, выделяемые из секреторных гранул при активации тромбоцита [1, 15]. В крови концентрация тромбоцитов колеблется в пределах $250\,000 \pm 40\,000$ в 1 мм^3 . Продолжительность их жизни $9,5 \pm 0,5$ дней [1]. Тромбоциты, циркулирующие в крови, являются гетерогенными по размерам, плотности, функции, метаболизму и возрасту. Однако причины и значение этой гетерогенности остаются спорными.

Сообщается о явной корреляции между средним объемом тромбоцитов (СОТ) и тромбоцитарной агрегацией (ТА). Предполагалось, что большие тромбоциты могут агрегировать быстрее, чем маленькие, так как они сталкиваются друг с другом чаще. Однако С. Thompson и соавт. [44] считают, что различия в ответах тромбоцитов на индукторы агрегации связаны с реакциями выделения. Обнаружено, что большие тромбоциты содержат большее число гранул и соответственно большие количества АТФ и β -тромбоглобулина. Показано, что свойства различных по размерам субпопуляций тромбоцитов схожи, но степень их агрегационной способности и выраженность реакций выделения тесно коррелируют с размером [44].

Физиологическая активация или ингибирование тромбоцитов начинается с момента, когда сигнальная (внеклеточная) молекула взаимодействует с поверхностью тромбоцита. Это взаимодействие включает лиганд-рецепторное связывание, когда структурно и функционально различные молекулы связываются с одним или более специфическим рецепто-

ром мембраны. Внеклеточные сигналы, вызывающие ответ тромбоцитов, можно распределить следующим образом: а) сильные агонисты (тромбин, коллаген, кальциевый ионофор А-23187, простагландиновые эндопероксиды, тромбоксан A_2 — TxA_2 и фактор, активирующий тромбоциты, — ФАТ); б) слабые агонисты (АДФ, адреналин, вазопрессин, серотонин); в) антагонисты (PGI_2 , PGD_2 , EDRF) [3, 20].

Описаны тромбоцитарные рецепторы для многих этих лигандов [40, 50]. Установлено, что некоторые мембранные гликопротеины являются рецепторами тромбоцитарной мембраны. Лиганд может иметь больше одного рецептора, и эта рецепторная гетерогенность имеет функциональное значение. Предполагается, что один тромбоиновый рецептор может быть связан с ингибированием аденилатциклазы, когда она связывает идентичный лиганд, в то время как другой связан с активацией фосфолипазы С [27]. Продукт аденилатциклазной реакции цАМФ вызывает сильное подавление тромбоцитарной активации и продукции эйкозаноидов. Тромбоциты содержат также криптовые рецепторы, которые появляются только при их активации, и рецепторы фактора V_a-X_a (необходимые для прокоагулянтной активности) [16, 25].

Частичная активация тромбоцитов происходит при соприкосновении их с инородными поверхностями (стекло), а также друг с другом (тесный клеточный контакт). Недавно было установлено [36], что эритроциты могут вызывать спонтанную агрегацию тромбоцитов в цельной крови *in vivo*, которая может подавляться дипиридамолом. Предполагается, что эритроцит-индуцированная агрегация тромбоцитов преобладает на искусственных поверхностях (где нет эндотелия) — искусственных сосудах, сердечных клапанах, в системе экстракорпорального кровообращения или при турбулентном потоке.

Итак, связывание агониста с рецептором мембраны тромбоцита вызывает процессы активации. Происходит серия последовательных процессов: а) изменение формы; б) агрегация; в) три различных секреторных процесса; г) выделение арахидоновой кислоты, которая быстро превращается в простагландины, тромбоксаны и продукты липоксигеназы [16]. Первым ответом тромбоцитов на стимул является изменение формы с плоской эллипсоидной на сферическую, из которой быстро растут псевдоподии (филоподии) [15]. Происходит распад микротрубочек, нарушение

целостности маргинального микротубулярного кольца [3]. Превращение гладких дисков в «колючие» сферы может занимать по времени менее пяти секунд и этот процесс не зависит от внеклеточного кальция и фибриногена. Значение процесса изменения формы до конца не выяснено [8, 15, 16].

Агрегация — процесс прилипания тромбоцитов друг к другу. Этот процесс требует наличия внеклеточного кальция и фибриногена. Хотя стимуляция тромбоцитов в присутствии кальция и фибриногена не ведет к агрегации, тем не менее тромбоциты возбуждаются. Во время начального этапа, т. е. при изменении формы, на поверхности клетки экспрессируются фибриногеновые рецепторы, которые связывают фибриноген в кальций-зависимой степени. Кальций, по-видимому, принадлежит центральная роль в индуцировании физиологических ответов тромбоцитов [11, 16, 28]. Он участвует в активации тромбоцитов через следующие известные на сегодня эффекторные пути, опосредуемые а) Са-кальмодулин-зависимой протеинкиназой; б) Са-зависимыми протеазами (фосфолипазой С и А); в) протеинкиназой С. В неактивном тромбоците содержится около 100 нмоль/л $(Ca^{2+})_i$. При стимуляции агонистами концентрации $(Ca^{2+})_i$ повышается до микромолярных концентраций. Каким же образом происходит столь значительное увеличение концентрации кальция в клетке после ее активации? Оказывается, что в спокойном состоянии в тромбоците существуют два пула кальция: цитозольный быстро обновляющийся пул (период полураспада 17 мин), регулируемый Na^+/Ca^{2+} соотношением в плазматической мембране, и медленно обновляющийся (период полураспада 300 мин), который зависит от Ca^{2+}/Mg^{2+} АТФ-азы и локализуется в плотной тубулярной системе (гладкий эндоплазматический ретикулум). Из него кальций немедленно выделяется в плазму после стимуляции агонистом [20].

Первичный агонист взаимодействует со своим рецептором и запускает гидролиз фосфатидилинозитола и его полифосфатов. Это ведет к освобождению диацилглицерола, Са и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3) в малых концентрациях, которые необходимы для изменения формы и возникновения агрегации [26, 27]. IP_3 связывается преимущественно со специфическими рецепторами плотной тубулярной системы. Это связывание с рецептором открывает рН-чувствительный кальциевый канал, вызывающий ток кальция в цитозоль и последующие клеточные ответы.

Таким образом, эти сигнальные молекулы вызывают секрецию плотных гранул и выделение арахидоновой кислоты. Плотные гранулы выделяют АДФ и простагландиновые эндопероксиды. Простагландины и тромбоксаны, образовавшиеся из освобожденного арахидоната, являются сильными тромбоцитарными агонистами и, взаимодействуя со своими рецепторами, способствуют выделению дополнительных сигнальных молекул [16]. Другой сигнальной молекулой, которая является вторичным регулятором $(Ca^{2+})_i$, является инозитол-1,2(циклический) 4,5-трифосфат. Он образуется в течение 10 секунд при тромбинвызванной агрегации [20].

Эти выделяемые самими тромбоцитами агонисты действуют с первичными агонистами синергично. Этот самоусиливающийся эффект относится к положительной обратной связи и повышает общую стимуляцию в такой степени, что секреция плотных и альфа-гранул прекращается. Агрегация, вызывая тесный клеточный контакт, также действует как механизм положительной обратной связи происходит через ФАТ, синтезируемый в тромбоцитах [30]. Он выделяется из клетки под влиянием аллергена, кальциевого ионофора А-23187, больших доз коллагена и тромбина [3, 30]. Агрегация, вызванная ФАТ, не связана с секрецией эндогенного АДФ или метаболизмом арахидоновой кислоты. ФАТ вызывает быстрый оборот фосфоинозитидов в тромбоцитах, который ведет к агрегации и выделению серотонина [40].

Имеются доказательства существования еще одного механизма положительной обратной связи в патофизиологических явлениях, опосредованных тучными клетками и тромбоцитами. В эксперименте на крысах показано, что инкубация тучных клеток с тромбоцитами вызывает секрецию биологически актив-

ных веществ, которые стимулируют тромбоциты к выделению гистамина. Последний в дозозависимой степени усиливает агонист-индуцированную ТА, которая может модулироваться различными препаратами. Эти данные позволяют предположить существование на тромбоцитах проагрегаторных (H_1) и антиагрегаторных рецепторов (H_2), но данный вопрос является дискуссионным [24].

In vitro ответ тромбоцитов к двум различным агонистам нечто большее, чем арифметическая сумма каждого ответа в отдельности к индивидуальному агонисту. Те биохимические явления, которые, по всей видимости, участвуют в феномене синергизма, включают в себя фосфоинозитидный цикл, протеинкиназу С и Ca^{2+} , выделение и метаболизм арахидоновой кислоты, АДФ и агонист-индуцированную стимуляцию ингибиторного Gi-белка аденилатциклазной системы [20].

В тромбоцитах имеется три типа гранул: плотные гранулы, альфа-гранулы и лизосомы. Сильные агонисты, такие как тромбин, коллаген, А-23187, вызывают секрецию всех трех типов гранул, слабые (АДФ, адреналин) вызывают с позитивной обратной связью секрецию плотных и альфа-гранул, но не вызывают лизосомальную секрецию [16]. Исследования с помощью ядерно-магнитного резонанса показали, что внутри плотных гранул находятся плоские пуриновые кольца АТФ и АДФ, установленные в вертикальные агрегаты, которые стабилизируются магнием через взаимодействие с полифосфатными группами АТФ или АДФ [46]. Кроме того, в плотных гранулах находятся большие количества гуанозиндифосфата и трифосфата, серотонин, двухвалентные катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . Физиологически АДФ — наиболее важное вещество, секретируемое плотными гранулами [16]. В плазме и АДФ, и АТФ гидролизуются в АМФ, частично АМФ быстро фосфорилируется в аденозин, который подавляет реакцию тромбоцитов, усиливая образование цАМФ [32].

Альфа-гранулы содержат простые белки и гликопротеины. К последним относятся: тромбоцитспецифические белки, катионные белки, факторы коагуляции и гликопротеины (тромбоспондин и фибронектин). Каждая альфа-гранула имеет свою собственную структуру, часто с ацентричным расположением плотных участков, но белковый состав их схожий [35]. К тромбоцитспецифическим белкам относятся высоко- и низкомолекулярный тромбоцитарный, или пластиночный, фактор-4 (ПФ-4), продукт гидролитического расщепления последнего называется β -тромбоглобулином. Он считается маркером повреждения эндотелиальной клетки, поддерживает адгезию тромбоцитов к субэндотелию и его взаимодействие с тромбоцитарным гликопротеином GPIb, может инициировать биохимические пути активации тромбоцитов. Уровни ПФ-4 и β -тромбоглобулина, циркулирующие в плазме и моче, определяют меру тромбоцитарной активности in vivo [16, 38]. К катионным белкам относят фактор роста PDGF, так называемый митогенный фактор. Он стимулирует рост фибробластов, клеток гладкой мускулатуры и соединительной ткани [16, 48].

Факторы коагуляции альфа-гранул — это фибриноген и фактор V, секретируемый в ответ на слабые агонисты [9, 18]. Фибриноген составляет около 8 % общего белка в клетке. Предполагается, что большие количества выделяемого тромбоцитами фибриногена (так же как фактора V и β -тромбоглобулина), которые собираются временно на поверхности тромбоцита, в период высвобождения имеют важное значение в агрегации тромбоцитов. Кроме того, в альфа-гранулах находятся по крайней мере 7 различных гликопротеинов, но часть из них содержится в самой гранулярной мембране и поэтому не секретируется. Основной растворимый (секретируемый) гликопротеин — тромбоспондин. Фибриноген и тромбоспондин участвуют в агрегации тромбоцитов, тромбоспондин связывается с фибриногеновыми рецепторами, происходит активация Na^+/H^+ обмена, инициированная фосфолипазой A_2 . Лизосомы содержат ферменты ацидогидролазы с оптимальной активностью при pH=3,5—5,5.

Арахидонат не существует в тромбоцитах свободно, а эстерифицируется в фосфолипидах клетки. Он освобождается из предшествующего фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфоинозитола фосфолипазой A_2 . Кроме того, он образуется при фосфорилировании диацилглицерола [34].

В количественном отношении фосфатидилхолин, вероятно,

основной источник арахидоната для простагландин/тромбоксанового синтеза в тромбоцитах. Некоторые исследователи считают, что арахидонат образуется в результате гидролиза DAG ферментом DAG-липазой [33].

Арахидоновая кислота метаболизируется циклооксигеназой и липоксигеназой. Часть продукта сложной циклооксигеназной реакции PGH_2 превращается в устойчивые простагландины PGD_2 , PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$, а оставшаяся превращается тромбоксансинтетазой в равные части TxA_2 и 12-гидроксигептаденариеноат и малонилальдегид. PGG_2 и PGH_2 — слабые тромбоцитарные агонисты. PGD_2 — сильный антагонист, подавляющий активацию тромбоцитов, повышая уровень цАМФ. PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ также активируют тромбоциты, хотя и в значительно меньшей степени, чем TxA_2 . Продукты липоксигеназного расщепления не обладают прямым влиянием на активацию тромбоцитов, но могут модулировать метаболизм арахидоновой кислоты [16].

Тромбоциты и бронхиальная астма

В настоящее время имеются многочисленные данные об участии тромбоцитов в патогенезе бронхиальной астмы [22, 24, 31, 43]. Среди медиаторов, выделяемых тромбоцитами в активном состоянии, ФАТ наиболее сильный идентифицированный на сегодня эндогенный спазмоген [22, 31]. Он может вызывать все симптомы астмы. Интратрахеальное введение ФАТ у обезьян ведет к позднему астматическому ответу, а внутривенное длительное в течение 4 недель введение малых доз ФАТ приводит к развитию хронической легочной гипертензии [29]. Интратрахеальное введение ФАТ человеку вызывает немедленную дыхательную обструкцию, отек слизистой, гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов, усиленное образование слизи и аккумуляцию эозинофилов [11, 13, 21, 37]. По-видимому, активация тромбоцитов, необходимая для ФАТ-индуцированной бронхиальной гиперреактивности (БГР), отличается от агрегации тромбоцитов и может быть аналогичной IgE-зависимой активации тромбоцитов. Она не связана с классической агрегацией и реакциями выделения, а связана с выделением предшественников воспалительных свободных радикалов, которые вызывают повреждение ткани [7]. Более того, тромбоцит-зависимая БГР и IgE-зависимая активация тромбоцитов подавляются профилактическими антиастматическими препаратами, хромогликатом и недокромилем [17, 41]. Мнение, что ФАТ может быть центральной фигурой при бронхиальной астме, означает, что изменения тромбоцитов являются ее характерной чертой. Обследование больных бронхиальной астмой подтвердило это. Многие авторы отмечали, что у астматиков аллергенная стимуляция вызывает повышение специфических тромбоцитарных белков β -тромбоглобулина и ПФ-4 в периферической крови и в лаважном содержимом [12, 19, 22, 31].

У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой не отмечено значительного повышения β -тромбоглобулина в плазме. Уровень ПФ-4 был повышен. В тромбоцитах выявлено снижение его концентрации, что свидетельствует об активации, агрегации, деструкции клеток в сосудистом русле [2]. Эти тромбоцитоспецифические белки, усиливая реактивность бронхов, оказывают прямое влияние на падение функции внешнего дыхания [19]. Возможно, это связано с тем, что ПФ-4 обладает гистамин-рилизинг свойствами и стимулирует базофилы человека к выделению гистамина в дозозависимой степени [6].

В лаважном содержимом астматиков обнаружены дегранированные тромбоциты, указывающие на то, что тромбоциты так же, как и другие клетки воспаления способны отвечать на воспалительную стимуляцию и покидать кровеносное русло путем диапедеза [23, 31]. Медиаторы, выделяемые из тромбоцитов, такие как серотонин, ФАТ, PGE_2 , катионные белки (из тромбоцитов человека) и гистамин (из тромбоцитов обезьяны) вызывают повышенную сосудистую проницаемость, а также воспаление [10].

Отмечено, что у больных бронхиальной астмой в период обострения болезни резко увеличивается средний объем тромбоцита, являющийся маркером тромбоцитарной активности. J. A. Wedzicha и соавт. [47] показали, что у больных с хронической

дыхательной обструкцией объем тромбоцитов увеличивается с увеличением степени гипоксемии. У больных с гипоксемией время жизни тромбоцитов укорочено, но при кратковременном лечении кислородом (в течение 24 час.) оно удлиняется. Кроме того, происходит редукция в размерах тромбоцитов. Возможно, что гипоксия может прямо влиять на продукцию тромбоцитов, способствуя образованию больших, метаболически более активных тромбоцитов. Укорочение их жизни, по-видимому, связано с тем, что гипоксия может инициировать эндотелиальное повреждение в легочном кровообращении, которое усиливает активацию клеток и их расходование.

Известно, что мегакарициты, а также их крупные цитоплазматические фрагменты выходят из костного мозга в кровоток. В легочном кровообращении происходит физикальная фрагментация цитоплазмы и образование различных по размеру тромбоцитов [45]. Изменения в сосудах при хронической дыхательной обструкции могут вести к уменьшению в количестве звеньев фрагментации и таким образом обуславливать образование больших тромбоцитов. Так как установлено, что нет определенной связи между размерами тромбоцитов и их возрастом, то различия в размерах больше будут зависеть от механизма их образования. Дополнительный кислород может устранять гипоксическую вазоконстрикцию и повышать количество мегакариоцитарных фрагментаций, что будет выражаться образованием маленьких тромбоцитов. Этим можно объяснить влияние кратковременного лечения кислородом на размеры тромбоцитов.

У больных бронхиальной астмой отмечено удлиненное время кровотечения по сравнению со здоровыми [39]. Кроме того, *in vitro* у них выявлены ненормальные агрегационные ответы тромбоцитов к АДФ и адреналину. У больных атопической и аспириновой формами бронхиальной астмы показатели ТА вдвое выше, чем у здоровых. У больных смешанной астмой эти показатели занимали срединное положение между данными больных с другими формами бронхиальной астмы и здоровых. Выявлено, что у больных атопической и аспириновой астмой исходно нарушен метаболизм внутриклеточного кальция. Отмечены высокие показатели входа ионизированного кальция в клетку под действием даже низких концентраций ФАТ [4]. Интал и кетотифен значительно подавляли первичную агрегацию тромбоцитов, вызванную пороговыми уровнями (концентрациями ФАТ — 10^{-8} М). По-видимому, они регулируют Са-мембранный механизм тромбоцитов и, возможно, блокируют освобождение лизосомальных ферментов, тромбоцитарного содержимого, что оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки воспаления [4, 49]. У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой выявлено значительное повышение агрегации тромбоцитов, которое соответствует тяжести заболевания, вплоть до возникновения спонтанной агрегации [2].

Тромбоциты играют важную роль в развитии отсроченного ответа при аллергенной стимуляции, так как показано, что супернатант тромбоцитов может вызывать замедленные (поздние) реакции со стороны кожи [5]. Центральная роль ФАТ в аллерген-индуцированной отсроченной реакции у людей была подтверждена применением ФАТ антагониста BN 52063. У больных атопической астмой он подавлял отсроченный кожный ответ, вызванный антигенной стимуляцией [31].

Недавними исследованиями показано, что разрушение тромбоцитов селективной антитромбоцитарной антисывороткой уменьшает силу и величину отсроченной (поздней) дыхательной обструкции и БГР, сопровождающих воздействие аллергена у сенсibilизированных животных [31]. Точная роль тромбоцитов в отсроченном ответе не установлена, но как уже отмечалось они могут принимать участие в нем и в развитии БГР индуцированием эозинофильных легочных скоплений в легких. Предполагается, что эозинофилы могут играть центральную роль в опосредовании тканевого повреждения легких, наблюдаемого у больных бронхиальной астмой. ФАТ является наиболее сильным эозинофильным хемотаксическим агентом, идентифицированным на сегодня [42]. Интраперитонеальное его введение морским свинкам вызывает эозинофильную аккумуляцию в дыхательных путях [37]. При применении специфического антагониста ФАТ — BN 52021 отмечалось ослабление

аллерген-индуцированной БГР, сопровождаемой эозинофильной аккумуляцией [31].

Кроме того, профилактические антиагмастические препараты, такие как интал, кетотифен, дексаметазон, аминофиллин, траниласт, ингибируют эозинофильные скопления в дыхательных путях [31, 37], что, по-видимому, объясняет их профилактическое действие при бронхиальной астме. Показано, что легочные эозинофильные скопления, индуцированные ФАТ или аллергеном, подавляются у животных, у которых была вызвана тромбоцитопения [23]. Более того, у IgE-сенситизированных обезьян разрушение тромбоцитов подавляет эозинофильные скопления и БГР.

Таким образом, ответственной за многие проявления болезни является серия межклеточных взаимодействий, опосредуемых через выделяемые ими медиаторы. При этом ключевым промежуточным звеном в цепочке: воздействие аллергена — легочная эозинофильная аккумуляция — воспаление ткани — БГР может быть ФАТ-индуцированная активация тромбоцитов [26, 31]. А сами тромбоциты выступают в роли клетки-мишени и клетки-источника ФАТ и других медиаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берчану Шт. // Клиническая гематология.— Бухарест.— 1985.— С. 211.
2. Домникова Н. П., Сидорова П. Д., Логвиненко А. С. и др. // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 18—20.
3. Шенкман Б. З. // Гематол. и трансфузиол.— 1988.— N 11.— С. 48—51.
4. Эмирова А. С., Татарский А. Р., Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1990.— N 3.— С. 100—102.
5. Bauer E. A., Cooper T. W., Huang J. S. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1985.— Vol. 82.— P. 4132—4136.
6. Brindley L. L., Sweet J. M., Goetzl E. J. // J. clin. Immunol.— 1983.— Vol. 72.— P. 1218—1223.
7. Capron A., Ameisen J. C., Joseph M., Auriault C. // Int. Arch. Allergy.— 1985.— Vol. 77.— P. 107—114.
8. De Clerk F. F., Herman A. G. // Fed. Proc.— 1983.— Vol. 42.— P. 228—230.
9. Fitzgerald L. A., Phillips D. R. // Hemostasis and Thrombosis / Ed. R. W. Colman et al.— Philadelphia.— 1987.— P. 572—593.
10. de Caetano G., Cerletti C., Nanni-Costa, Poggi A. // Europ. resp. J.— 1989.— Vol. 2, Suppl. 6.— P. 4415—4455.
11. Geswami I. K., Ohashi M., Stathas P., Marom L. M. // J. Allergy.— 1989.— Vol. 84.— Pt 1.— P. 726—734.
12. Gresele P., Todisco T., Merante F., Nenci G. G. // New Engl. J. Med.— 1982.— Vol. 306, N 9.— P. 549.
13. Heffner J. E., Cook J. A., Halushka P. V. // J. clin. Invest.— 1989.— Vol. 84, N 3.— P. 757—764.
14. Hoel B., Falcon C., De Roys S. et al. // Blood.— 1990.— Vol. 75, N 3.— P. 646—653.
15. Holme S. // Platelet Responses and Metabolism / Ed. H. Holmsen.— Boca Raton, 1986.— P. 81—96.
16. Holmsen H. // Ann. Med.— 1989.— Vol. 21.— P. 23—30.
17. Joseph M., Capron M., Thorel T., Tonnel A. // Europ. J. resp. Dis.— 1986.— Vol. 69, Suppl. 3.— P. 220—222.
18. Kaplan K. Z., Dautier M. J., Rose S. // Blood.— 1981.— Vol. 58.— P. 797.
19. Knauer K. A., Lichtenstein L. M., Adkinson N. F., Fish J. E. // New Engl. J. Med.— 1981.— Vol. 304.— P. 1404—1407.
20. Kroll M. H., Schafer A. // Blood.— 1989.— Vol. 74.— P. 1181—1195.
21. Larzen G. // Clin. Immunol. Immunopath.— 1989.— Vol. 53, N 2.— P. 107—118.
22. Lazaro J. F., Ruiz J. P., Ciordia M. C. V., Cuesta E. A. // Rev. Clin. esp.— 1989.— Vol. 184.— P. 393—394.
23. Lelouch-Tubiana A., Lefort J., Pfister A., Vorgastig B. B. // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol. 83.— P. 198—205.
24. Mannaioni P. F., Palmerani B., Pistelli A. et al. // Agents Actions.— 1990.— Vol. 30, N 112.— P. 44—48.
25. Marsuerie G., Ginsberg M. H., Plow E. F. // Platelet Responses and Metabolism / Ed. H. Holmsen.— Boca Raton, 1986.— P. 285—296.
26. Marone G. // Europ. resp. J.— 1989.— Vol. 2, Suppl. 6.— P. 446s—455s.
27. McGowan E. B., Detwiler T. C. // J. biol. Chem.— 1986.— Vol. 161.— P. 739.
28. Murer E. H. // Semin. Hemat.— 1985.— Vol. 22.— P. 313—323.
29. Ohar J. A., Pyle J. A., Waller K. S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 104—110.
30. Page C. P. // J. Allergy.— 1988.— Vol. 81.— P. 144—152.
31. Page C. P., Coyle A. J. // Europ. resp. J.— 1989.— Vol. 2, Suppl. 6.— P. 483s—487s.
32. Pauwels R. // Bull. Europ. Physiopath. resp.— 1987.— Vol. 23.— P. 203—208.
33. Prescott S. M., Majerus P. W. // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 764—771.
34. Rittenhouse S. E. // Advanc. Inflamm. Res.— 1984.— Vol. 8.— P. 183—201.
35. Sander H. J., Slot J. W., Bouma B. N. // J. clin. Invest.— 1983.— Vol. 72.— P. 1277.
36. Sanjabadi A. R., Tomiak R. H. H., Lowe G. D. O. et al. // Atherosclerosis.— 1989.— Vol. 76.— P. 119—154.
37. Sanjar S., Aoki S., Boubekour K., Morley J. // Jap. J. Pharmacol.— 1989.— Vol. 51.— P. 167—172.
38. Schattil S. J., Cunningham M., Hoxie J. A. // Blood.— 1987.— Vol. 70, N 1.— P. 307—315.
39. Schmitz-Schumann M., Menz G., Page C. P. // Agents. Actions.— 1987.— Vol. 21, Suppl.— P.
40. Shukla S. D., Morrison W. J., Klachko D. M. // Transfusion.— 1989.— Vol. 29.— P. 528—533.
41. Smith D., Sanjar S., Morley J. // Jap. J. Pharmacol.— 1989.— Vol. 51.— P. 161—166.
42. Tamura N., Agrawal D., Suliman F. A., Townley R. G. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol. 142.— P. 638—644.
43. Thompson P. J., Hanson J. M., Bilani H. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1984.— Vol. 129.— P. A3.
44. Thompson C. B., Jakubowski J. A., Quinn P. G. et al. // J. Lab. clin. Med.— 1983.— Vol. 101.— P. 205—213.
45. Trowbridge E. A., Martin J. F., Slater D. N. // Thrombos. Res.— 1982.— Vol. 28, N 4.— P. 461—465.
46. Ugurbil K., Fukami M. H., Holmsen H. // Biochemistry (Wash.).— 1984.— Vol. 23.— P. 416—428.
47. Wedzicha J. A., Cotter F. E., Empey D. W. // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 61—64.
48. Weiss H. J., de Witte L., Kaplan K. L. et al. // Blood.— 1979.— Vol. 54.— P. 1296.
49. Williams W. R., Pawlowicz A., Davies B. // Pneumol. pol.— 1988.— Vol. 56, N 10.— P. 457—462.
50. Yamazaki H. // Acta haemat. jap.— 1988.— Vol. 51.— P. 1378—1381.