

С. Б. Коваль, Т. М. Коваленко, М. М. Середенко

Участь тромбоцитів у фізіологічному та ускладненому гестаційному процесі

У женщин при физиологическом гестационном процессе и на фоне гестоза проведены с помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии и микрокоагулологии исследования функциональных изменений циркулирующих тромбоцитов. Установлен ряд особенностей проявления тромбоцитами реакции высвобождения, определяющей экстратромбоцитарное выделение содержимого их цитоплазматических гранул. Предложена схема возможных вариантов развития тромбоцитарной реакции высвобождения.

ВСТУП

Інверсія реактивних фізіологічних змін системи гемостазу в патофізіологічні механізми може призводити до розвитку в організмі людини хвороб адаптації [1,21]. У разі виникнення при цьому декомпенсації системи гемостазу, відбувається реалізація дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (синдрому ДВЗ), що зумовлює деякі клінічні прояви захворювання, його ускладнення і навіть наступний прогноз [14,32]. У жінок до таких причиннозалежних порушень адаптації всього організму в динаміці гестаційного процесу, при якому реалізується генералізований ДВЗ-синдром, відносяться пізні гестози вагітності [9,13,33,36]. Найважливішою ланкою в їхньому патогенезі є реакції циркулюючих у судинному руслі тромбоцитів [13,31]. Ці форменні елементи крові за фізіологічних умов здебільшого інтактні [17,31] і тільки у разі їхньої активації здатні здійснювати численні потенційні функції [12,27]. Одним з основних проявів цих функцій є тромбоцитарна реакція вивільнення [3,12, 25, 28]. Під час зазначеного секреторного процесу відбувається вивільнення із тромбоцитів вмісту цитоплазматичних гранул, а саме: різних біологічно активних індукторів і моду-

ляторів судинно-тромбоцитарного гемостазу, коагуляції крові, запальних реакцій [3,5, 12,25]. Однак і нині залишаються практично не вивченими, безпосередньо в організмі жінок при фізіологічній вагітності, а також при ускладненні її пізніми гестозами, прояви реакції вивільнення циркулюючими тромбоцитами. Наявні в доступній літературі дані містять аргументовані гіпотетичні свідчення [15] або є результатами експериментально індукованої, поза кровоносним руслом, тромбоцитарної реакції вивільнення [27].

Метою нашої роботи було вивчення особливостей розвитку тромбоцитарної реакції вивільнення в організмі жінок у разі фізіологічної та ускладненої гестозом вагітності.

МЕТОДИКА

Обстежено 44 першо- і повторно вагітних жінок активного репродуктивного віку наприкінці третього триместру гестації 15 невагітних практично здорових жінок, аналогічної вікової категорії. Останні склали контрольну групу (група I). Вагітні жінки були об'єднані у дві групи спостереження: до II групи були віднесені 17 жінок з фізіологічною неускладненою вагітністю і до III групи - 27 жінок з вагітністю, що ускладне-

на типовою формою чистого полісимптомного пізнього гестозу з характерним симптомокомплексом Zangemeyster (НПГ-гестоз). Обстежені III групи залежно від виразності клінічної картини НПГ-гестозу і, відповідно до градації модифікованої шкали Goeke [16], до початку проведення лікувальних заходів були розділені на дві підгрупи: 1-ша (15 жінок) - НПГ-гестоз легкого ступеня, і 2-га (12 жінок) - НПГ-гестоз середньотяжкого ступеня [8].

У плазмі крові проводили мікрокоагулологічне визначення активності термостабільного фактора 4 тромбоцитів або антигепаринового фактора [11]. Для електронно-мікроскопічних досліджень виділені тромбоцити з негайно фіксованої 0,4 %-м розчином глютаральдегіду цілісної венозної крові, піддавали послідовно дофіксації глютаральдегідом і чотириокисом осмію [3]. При визначенні глікогену здійснювали додаткове контрастування фероціанідом калію на стадії фіксації тромбоцитів чотириокисом осмію [22] і проведення контрольних тест-інкубацій з α -амілазою [23]. Особливості прояву пероксидазної активності в тромбоцитах [20] вивчали, використовуючи як субстрат діамінобензидин [26]. Подальшу дегідратацію тромбоцитів та заключення їх у епон-аралдитову суміш здійснювали за загальноприйнятою методикою. Ультратонкі зрізи тромбоцитів готували на ультрамікромомі LKB-8800 і контрастували для морфологічних спостережень ураніацетатом і цитратом свинцю.

Препарати тромбоцитів вивчали під електронним трансмісійним мікроскопом JEM-100CX при прискорюючій напрузі 80 кВ. На екваторіальних зрізах тромбоцитів проводили порівняльні морфометричні [2,17] дослідження ультраструктурної організації тромбоцитів з урахуванням кількісних і якісних критеріїв [3,4,29], визначали вміст глікогену [10,18] і виявляли пероксидазну активність [20].

Отримані результати були статистично оброблені методом непрямих різниць.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосовані методичні підходи під час підготовки препаратів для електронно-мікроскопічного дослідження дозволили нам, як і іншим авторам [3,17,35], максимально об'єктивізувати ультраструктурні зміни в тромбоцитах, що адекватні їхньому функціональному стану при циркуляції в судинному руслі. Було підтверджено, що морфологічна організація тромбоцитів у невагітних жінок збігається з даними, отриманими при обстеженні пацієнтів, які перебували за фізіологічних умов [3,35]. У результаті проведених досліджень встановлено, що в циркулюючих тромбоцитах у жінок при фізіологічній вагітності і, особливо, при вагітності, ускладненій НПГ-гестозом, відбуваються означені реформації (рис. 1-4).

Візуалізація вираженості тромбоцитарних змін залежить від ступеня клінічної маніфестації НПГ-гестозу. На екваторіальних зрізах тромбоцитів визначається зміна форми тромбоцитарних профілів з появою псевдоподій і збільшенням щільності матрикса цитоплазми (див.рис. 3, 4). Одночасно спостерігаються зрушення цитоплазматичної дислокації в зоні органел тромбоцитів. На фоні централізації α -гранул виявляється зниження їхньої електронної щільності і зменшення кількості цих гранул. Результати наших морфометричних досліджень свідчать про зменшення відносного об'єму α -гранул у цитоплазмі тромбоцитів (див.рис.1).

У інтактних тромбоцитах α -гранули розглядаються як своєрідні інтратромбоцитарні структури накопичення різних біологічно активних субстанцій [3,5,12]. До α -гранул відносять цитоплазматичні дискретні органели, структурно-гетерогенні, оточені тришаровою мембраною, з матриксом досить високої електронної щільності. Форма їх здебільшого округла з діаметром від 0,12 до 0,30 мкм, чи овальна, вони також можуть мати витягнуту, гантелеподібну і навіть неправильну форми [3,35]. Генезис, морфофункціональні і ензиматичні особливості α -гранул дозволяють іден-

тифікувати, можливо, певну субпопуляцію їх, як первинні лізосоми [3,5,29]. Просвітління матриксу α -гранул свідчить про кількісне зниження внутрішньогранулярного вмісту [3,4], а зниження відносного об'єму α -гранул може підтверджувати істотне зменшення їх кількості у тромбоцитах [2].

Слід зазначити, що на характер профілів цитоплазматичних гранул і їх кількість на тромбоцитарних зрізах впливає площина ультратонкого зрізу тромбоцита [2], що нами було враховано. Крім цього, якщо попередні дані наших електронно-мікроскопічних досліджень не дозволяли однозначно інтерпретувати зміни в тромбоцитах при фізіологічній вагітності [6], то подальші цитофлюориметричні експерименти вітально флюорохромо-

ваних тромбоцитів жінок при гестації [7] підтверджують дійсне зменшення кількості цитоплазматичних α -гранул в тромбоцитах у разі фізіологічної і, особливо, ускладненої гестозом вагітності. Виявлені нами дислокаційні, якісні та кількісні зміни α -гранул у тромбоцитах при фізіологічній і ускладненій НПГ-гестозом вагітності, є ультраструктурними проявами розвитку тромбоцитарної реакції вивільнення [3,25,29].

Збільшення при цьому в плазмі крові, активності фактора 4 тромбоцитів (див.рис.1), який безпосередньо локалізується у тромбоцитарних α -гранулах [5], свідчить про ступінь розвитку в циркулюючих тромбоцитах реакції вивільнення [27]. Саме інтенсивність морфологічних проявів тромбоцитарної

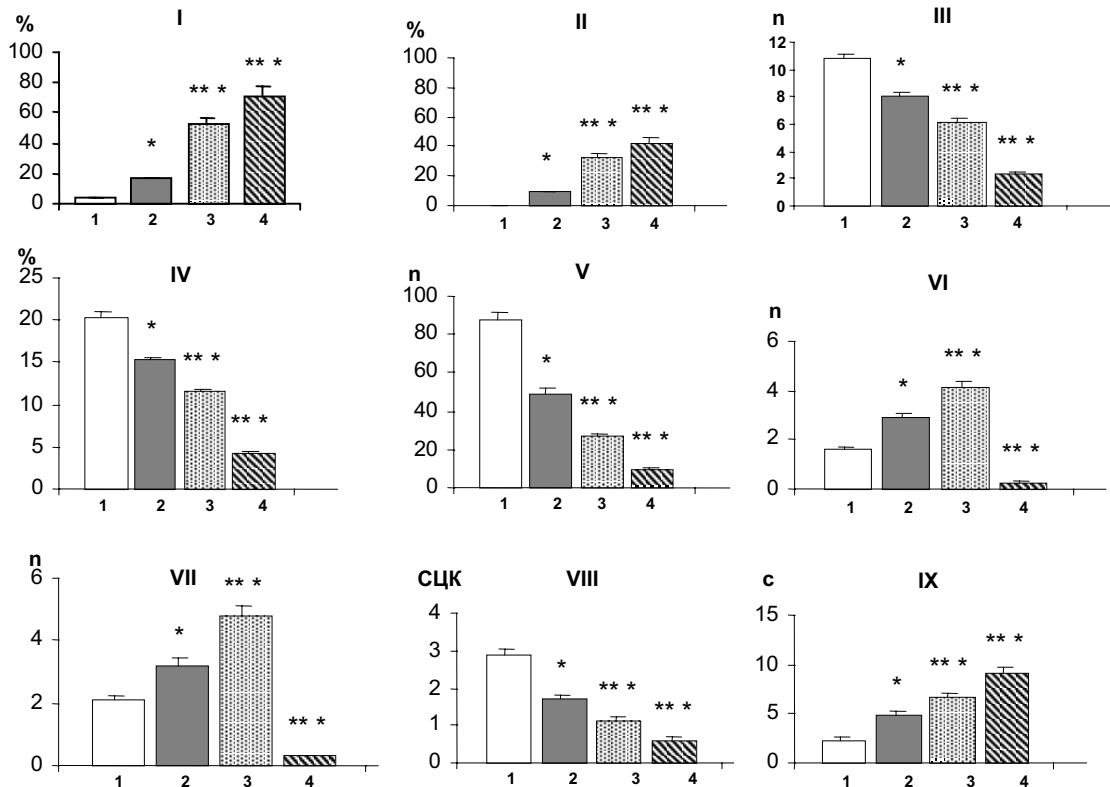


Рис. 1. Зміни циркулюючих тромбоцитів та активності тромбоцитарного фактора 4 у плазмі крові: 1 – невагітні жінки (контроль), 2 – жінки з неускладненою вагітністю, 3 – вагітні жінки з НПГ – гестозом легкого ступеня, 4 – вагітні жінки з НПГ – гестозом середньої тяжкості; I – структурно змінені тромбоцити, II – агранулярні тромбоцити, III – α -гранули (кількість), IV – α -гранули (відносний об'єм), V – електроннощільні α -гранули, VI – щільні тільця (кількість), VII – цитоплазматичні мембранні включення (кількість), VIII – глікоген (кількість), IX – активність тромбоцитарного фактора 4. * вірогідні зміни відносно 1-ї групи, $P < 0,05$, ** вірогідні зміни відносно 2-ї групи, $P < 0,05$.

реакції вивільнення зумовлює значне збільшення числа гіпогранулярних (див. рис.2 і 3) і навіть агранулярних форм тромбоцитів у крові при ускладненій НПГ-гестозом вагітності (див.рис.1).

На фоні встановленої реакції екстра-тромбоцитарного виділення вмісту цитоплазматичних α -гранул з циркулюючих тромбоцитів жінок при фізіологічній і ускладненій НПГ-гестозом вагітності, нами виявлено й інші зміни, які відбуваються в зоні тромбоцитарних органел. Так, при легкій формі клінічних проявів НПГ-гестозу в ультратонких екваторіальних зрізах циркулюючих тромбоцитів візуалізується збільшення кількості щільних тілець і цитоплазматичних мембранних включень (див. рис. 3), а у разі середньотяжкого ступеня НПГ-гестозу кількість цих тромбоцитарних органел різко зменшується (див. рис.1), аж до повної їх відсутності (див. рис.3). Щільні тільця в тромбоцитах люди-

ни розглядаються, як група цитоплазматичних гранул, більш дрібних, обмежених тришаровою мембраною, які мають світлий матрикс з електроннощільною серцевиною у центрі [34]. Існують дані, котрі вказують на можливість формування цих органел із щільної тубулярної системи тромбоцитів [20], але характерні структурні, ензиматичні та функціональні особливості щільних тілець свідчать про походження їх з α -гранул [3,34]. Останні також безпосередньо беруть участь в утворенні цитоплазматичних мембранних включень, що являють собою округлі спіралеподібні щільні мембранні 2-3 витка і які за більшістю специфічних ознак не можуть бути віднесеними до мієліноподібних структур [3]. При ускладненій вагітності на тромбоцитарних зрізах (див. рис. 3,4) визначається значне зменшення вмісту в цитоплазмі гранул глікогену (див. рис.1) чи β -гранул, величиною до 25 нм, що забезпечують функціональ-

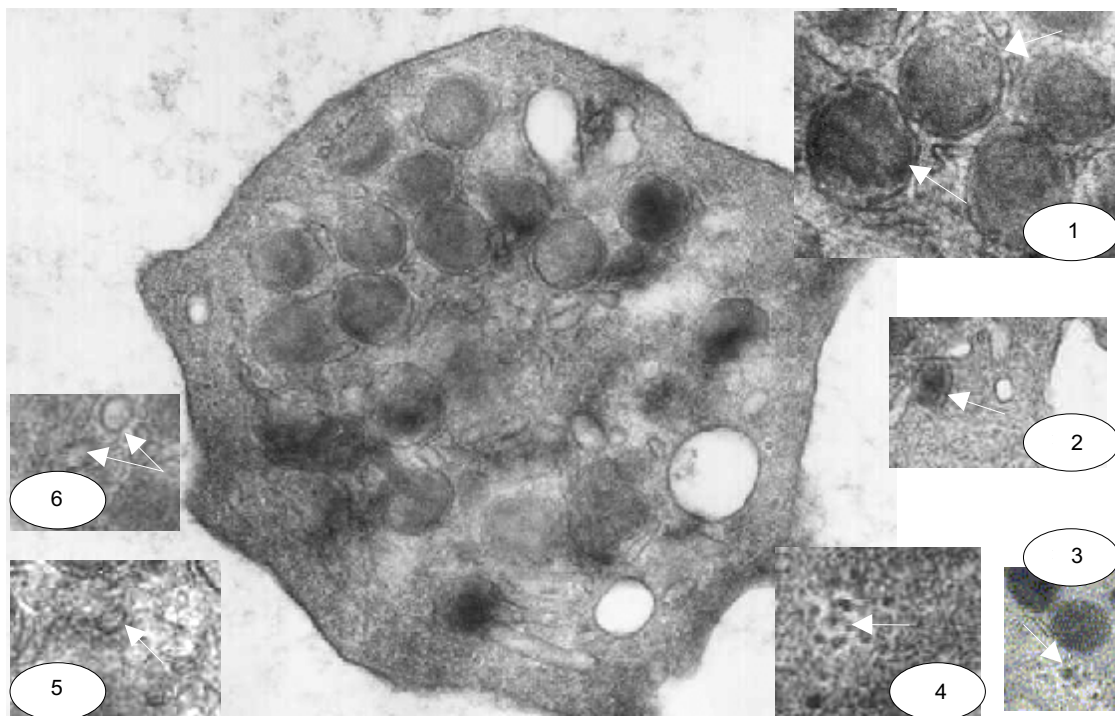


Рис. 2. Екваторіальний зріз циркулюючого тромбоцита жінки при фізіологічній вагітності. Зб. 20.000; 1 - α -гранули. Зб. 50.000; 2 - щільне тільце. Зб. 50.000; 3 - локалізація гранул глікогену біля α -гранул. Зб. 30.000; 4- гранули глікогену. Зб. 55.000; 5 і 6- покриті пухирці. Зб. 55.000 і 50.000.

ний енергетичний ресурс тромбоцитів [10]. При цьому поява в цитоплазмі циркулюючих тромбоцитів аутофагосом (див. рис.3) свідчить про розвиток деградаційних процесів [3]. Імовірно, такі внутрішньотромбоцитарні зміни не дозволяють морфологічно ідентифікувати покриті чи облямовані пухирці і мітохондрії у цитоплазмі більшості циркулюючих тромбоцитів при виражених клінічних симптомах НПГ-гестозу.

У разі гестозу реактивні зрушення в зоні органел візуалізуються на фоні значного реформування обох внутрішньотромбоцитарних мембранних систем. На тромбоцитарних зрізах гіпертрофія системи каналів і вакуолей, зв'язаних з поверхнею тромбоцита (комплекс ПВС), виражається в характерній вакуолізації цитоплазми [24], що виявляється при НПГ-гестозі (див. рис.3,4).

Відомо, що структури, які входять до комплексу ПВС, утворені внаслідок інвагі-

націй плазматичної тромбоцитарної мембрани, безпосередньо беруть участь у реакції вивільнення, виконуючи при цьому зовнішню дренажну функцію [3,24].

Про залучення щільної тубулярної системи (комплексу ЩТС) у інтратромбоцитарні процеси свідчать збільшення відповідних профілів складових її елементів, що мають пероксидазну активність [20], та відповідно до наших результатів це спостерігається при вагітності, ускладненій НПГ-гестозом. Канали комплексу ЩТС, що відноситься до специфічних структур тромбоцита, розташовуються по тромбоцитарному екватору, але можуть знаходитися і серед органел не контактуючи ні з ними, ні з плазмалею, ні з мембранами комплексу ПВС [20,35]. Комплекс ЩТС, можливо, функціонально аналогічний саркоплазматичному ретикулу міоцитів, може брати участь у тромбоцитарній реакції вивіль-

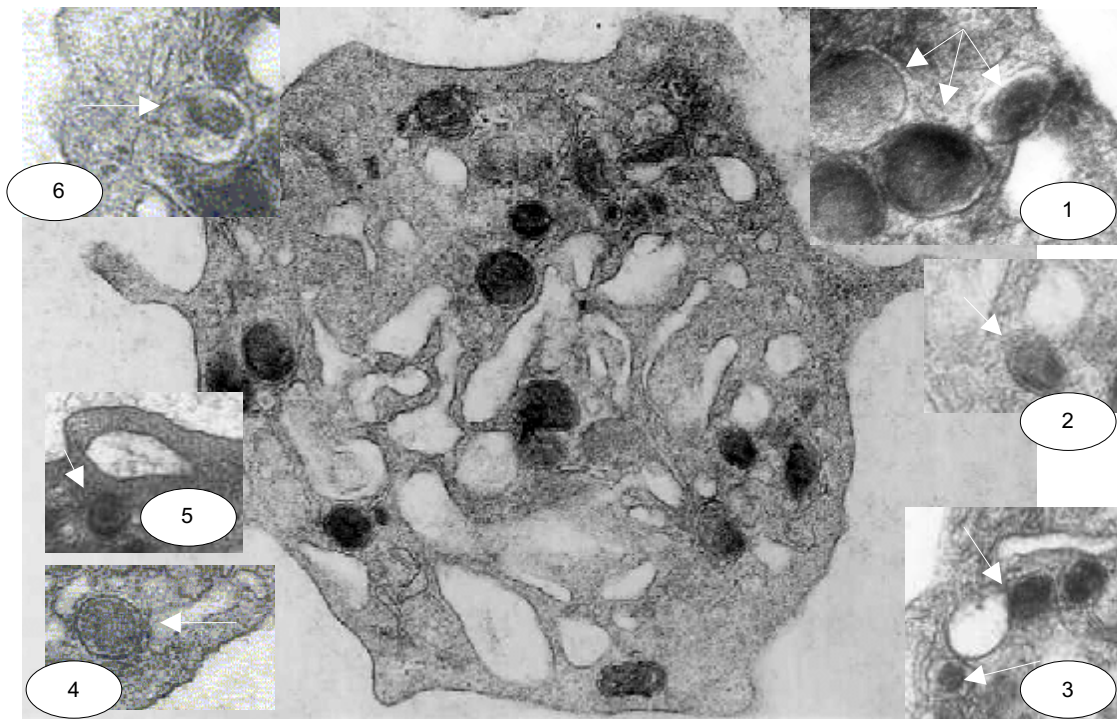


Рис. 3. Екваторіальний зріз циркулюючого тромбоцита жінки при вагітності, ускладненій НПГ-гестозом легкого ступеня. 3б. 20.000; 1 - α -гранули біля ПВС і контакт їх мембран. 3б. 50.000; 2 - α -гранули з матриксом зниженої електронної щільності, яка контактує з ПВС. 3б. 35.000; 3 - екзоцитоз вмісту α -гранул у ПВС і безпосередній контакт мембран щільного тільця з ПВС. 3б. 50.000; 4 і 5- цитоплазматичні мембранні включення біля ПВС. 3б. 65.000 і 50.000; 6- аутофагосома. 3б. 50.000.

нення, визначаючи інтратромбоцитарні доцентрові зсуви цитоплазматичних гранул [35].

Як відомо, у ході тромбоцитарної реакції вивільнення відбувається викид спочатку щільних тілець, потім α -гранул, у каналі комплексу ПВС, де вони втрачають свою обмежувальну мембрану і надалі вміст гранул виділяється за межі тромбоцита [3,25]. Ймовірно це послідовні стадії єдиного секреторного тромбоцитарного процесу, але можлива й автономність у розвитку цих варіантів чи видів реакції вивільнення в тромбоцитах [25].

При вагітності, ускладненій НПГ-гестозом, у системі ПВС циркулюючих тромбоцитів цитоплазматичні гранули зустрічалися вкрай рідко.

Аналіз відомих даних про морфологічні зміни тромбоцитів при їхній активації [3,5, 17,27,29,34] та про наявність у тромбоцитах функціонально повноцінного лізосомального апарату [3], а також результати власних ультраструктурних досліджень, указують на можливість існування деяких особливостей при прояві тромбоцитарної реакції вивільнення.

Раніше запропоновані схеми структури інтактних тромбоцитів [19,35] доцільно доповнити установленими нами варіантами екзоцитозу при розвитку тромбоцитарної реакції вивільнення (рис. 5). А саме, у разі ускладненої НПГ-гестозом вагітності α -гранули, зміщуючись у цитоплазмі тромбоцитів, підходять впритул до структур комп-

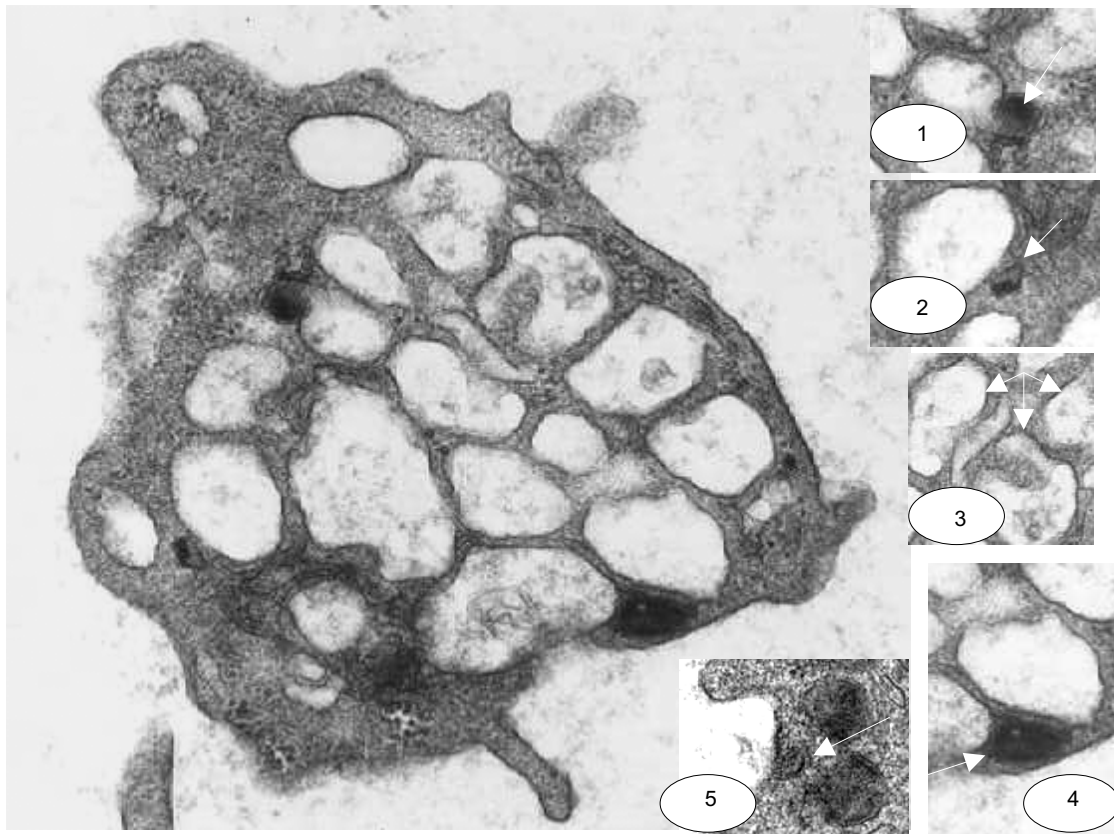


Рис. 4. Екваторіальний зріз циркулюючого тромбоцита жінки при вагітності, ускладненій НПГ-гестозом середньотяжкого ступеня. Зб. 20.000; 1 - екзоцитоз вмісту α -гранул у ПВС. Зб. 30.000; 2 - щільне тільце біля ПВС. Зб. 40.000; 3 - гіпертрофований комплекс ПВС. Зб. 35.000; 4 - α -гранула біля плазмалеми. Зб. 40.000; 5 - екзоцитоз вмісту α -гранул, які контактують з плазмалемою. Зб. 40.000.

лексу ПВС і після контакту їх мембран відбувається розвиток екзоцитарної реакції з виділенням вмісту α -гранул у тромбоцитарну дренажну систему (див. рис.3, 4). При цьому міра вираженості екзоцитозу може бути різною (див. рис. 5). Так, в екзоцитоз може утягуватися лише вміст α -гранул без видимих змін величини і форми останніх. На тромбоцитарних зрізах інтрагранулярна зміна вмісту біологічно активних субстанцій характеризується появою α -гранул з матриксом різної електронної щільності [3,4] (див. рис.3.). Участь у процесі екзоцитозу поряд із вмістом α -гранул і їх обмежуючої мембрани, що здатна вбудовуватися в комплекс ПВС своїми сегментами різної величини (див. рис. 5), може призводити до появи цитоплазматичних мембранних включень і щільних тілець (див. рис.3). Такі варіанти розвитку екзоцитозу (див. рис. 5) цілком можливі, оскільки є переконливі докази власне участі α -гранул і їх обмежуючої мембрани в утворенні щільних тілець і цитоплазматичних мембранних включень [3,34], а також установлені при реакції вивільнення факти

значного збільшення площі мембранних структур комплексу ПВС, що визначає виражене розширення його об'єму [24] (див. рис.3, 4). Ідентифікація в цитоплазмі тромбоцитів аутофагосом (див. рис.3), згідно з лізосомальною концепцією [30] у розвитку основних процесів внутрішньотромбоцитарного обміну [3], може визначати ще два варіанти екзоцитозу вмісту α -гранул (див. рис. 5). Можливість реалізації цих напрямків у механізмі екзоцитозу підтверджує характерна поява при тромбоцитарній реакції вивільнення на плазмалемі активованих тромбоцитів специфічного білка GMP-140, який у інтактних тромбоцитах локалізується тільки в мембрані, котра обмежує їх α -гранули [12].

Таким чином, нами встановлено, що в циркулюючих тромбоцитах жінок при вагітності, ускладненій НПГ-гестозом, можуть виявлятися різні варіанти, послідовні стадії єдиного процесу розвитку реакції вивільнення, що визначає екстратромбоцитарне виділення біологічно активних субстанцій і характеризує деякі особливості патогенезу даного ускладнення гестаційного процесу.

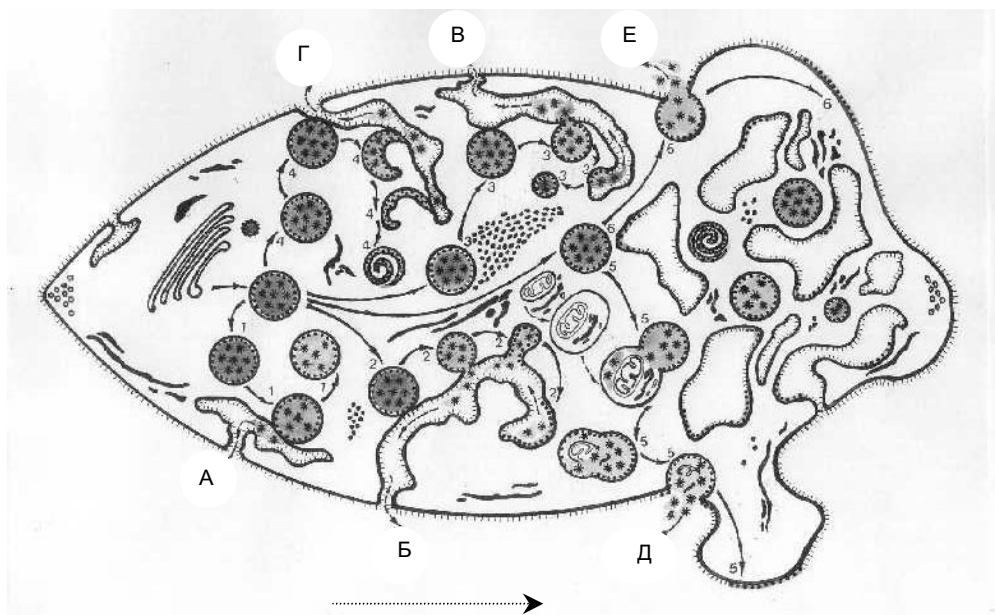


Рис. 5. Тромбоцитарна реакція вивільнення. Профіль тромбоцита. А,Б,В,Г,Д і Е – варіанти прояву екзоцитозу і відповідні їм 1,2,3,4, 5 і 6 – види механізму його реалізації.

→ - спрямованість змін; ● і ○ - α -гранули, у т.ч. з неоднаковою кількістю внутрішньогранулярного вмісту; ⊙ - цитоплазматичні мембранні включення; ⊙ - щільні тілця.

S.B.Koval, T.N.Kovalenko, M.M.Seredenko

**RELEASE REACTION BY
THROMBOCYTES AT PHYSIOLOGICAL
AND COMPLICATED PREGNANCY**

Research of functional changes in the circulating thrombocytes at physiological pregnancy and EPH – gestosis in women was conducted with methods of an electron microscopy and microcoaguly. Some peculiarities of the release reactions by thrombocytes which determine an extra thrombocyte release of the content from their cytoplasmatic granules have been determined.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National

Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Большакова Т.Д. Активность симпатико-адренальной системы как фактора риска развития болезней адаптации // Клин.лаб.диагностика. - 1997. - № 5. - С.31.
2. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Морфометрический анализ ультраструктуры тромбоцитов у здоровых лиц, больных острым лейкозом, хроническим миелолейкозом и миелодисплазией // Пробл.гематологии и переливания крови. - 1981. - № 4. - С.30-33.
3. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. - Л.: Наука, 1982. - 88 с.
4. Вашкинель В.К., Петров М.Н., Оксенкруг Г.Ф. К вопросу о локализации серотонина в тромбоцитах человека // Пробл.гематологии и переливания крови. - 1975. - № 10. - С.42-45.
5. Ермолаева Т.А., Пономаренко В.М., Головина О.Г. Система мегакариоцит-тромбоцит // Вестн.Росс.АМН. - 1996. - № 12. - С.34-43.
6. Коваль С.Б., Лунина Н.В., Антипчук Ю.П. Изменение лизосомального аппарата некоторых форменных элементов крови человека при адаптационном синдроме по данным электронной микроскопии // Цитология и генетика. - 1983. - № 4. - С.61-66.
7. Коваль С.Б., Середенко М.М., Гончар О.О. Особливості патогенезу деяких клінічних аспектів полісимптомного пізнього гестозу вагітних // Експерим. та клін.фізіол.біохімія. - 2001. - № 2. - С.67-72.
8. Кулаков В.И., Ходова С.И., Мурашко Л.Е. и соавт. Плацентарные белки в диагностике и оценке эффективности иммуноцитотерапии у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 3. - С.16-19.
9. Липко О.П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1997. - № 3. - С.92-94.
10. Лысогоров Н.В. Ультраструктура пластинок в норме и при лучевых поражениях: Автореф.дис... д-ра биол.наук: 03.099 / НИИ мед.радиол. АМН СССР. - М., 1972. - 32 с.
11. Лычев В.Г. Об определении антигепаринового фактора тромбоцитов в плазме // Лаб. дело. - 1974. - № 12. - С.730-732.
12. Мазуров А.В. Васильев С.А. Структура и функции мембранных гликопротеинов тромбоцитов // Гематол.трансфузиология. - 1994. - № 1. - С.29-34.
13. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 1. - С.38-41.
14. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. - Полтава: Укручетиздат, 1998. - 164 с.
15. Петрова Т.В. Клинико-патогенетическое значение функционального состояния тромбоцитов при нефропатии беременности // Акушерство и гинекология. - 1986. - № 1. - С.66-68.
16. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Кашежева А.З. Значение ранней диагностики и терапии гестозов // Там же. - 1989. - № 1. - С.73-76.
17. Шитикова А.С. Белязо О.Е., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клин. лаб.диагностика. - 1997. - № 2. - С.23-24, 33-35.
18. Astaldi G., Verga L. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leucaemia // Acta Haer. Atol. - 1957. - 17, № 3. - P.129-135.
19. Benke O. Incomplete microtubules observed in mammalian blood platelets during microtubule polymerization // J. Cell. Biol. - 1967. - № 34. - P.697-701.
20. Breton – Gorius J., Guichard J. Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakaryocytes // Amer. J. Pathol. - 1972. - № 66. - P.277-295.
21. Davidge S.T. Oxidative stress and endothelial cell function in preeclampsia // Seminars in Reprod. Endocr. - 1998. - № 16. - P.65-73.
22. De Bruyn W.C. A modified OsO₄ – (double) fixation procedure which selectively contrasts glycogen // Eur. IV Reg. Conf. EM. Rome. - 1968. - P.65-68.
23. Coimbra A. Evaluation of the glycogenolytic effect of α-amylase using autoradiography and electron microscopy // J. Histochem. Cytochem. - 1966. - № 14. - P.898-906.
24. Cowan D.H. Thrombokinetics in acute nonlymphocytic leukemia // J. Lab. Clin. Med. - 1973. - № 82. - P.911-923.

25. Ginsberg M., Henson P., Henson J., Kozin F. Mechanism of platelet response to monosodium urate crystals // Amer. J. Pathol. – 1979. – **94**. – P.549-557.
26. Graham R.C. Jr., Karnovsky M.J. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique // J. Histochem. Cytochem. – 1966. – **14**. – P. 291-302.
27. Hayashi M., Kiumi F., Mitsuya K. Changes in platelet ATP secretion and aggregation during pregnancy and preeclampsia // Amer. J. Med. Sci. – 1999. – **318**, № 2 – P.115-121.
28. Holmsen H. Ethanol-insoluble adenine nucleotides in platelet and their possible role in platelet function // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1972. – **201**. – P.109-121.
29. Ishihara T., Sugawara J. Ultrastructural and histochemical studies on platelets: about role of lysosomal enzymes on release reaction // Acta Haematol. Jap.- 1974. – **37**. – P.29-42.
30. Jacques P.J. Endocytosis and the lysosomal apparatus: recent developments. – In: Cell biological aspects of disease. The plasma, membrane and lysosomes. – Boston-London, 1981. – P.151-169.
31. Sainio S., Teramo K., Kekom R. Platelet induces during normal pregnancy and pre-eclampsia // Br. J. Biomed. Sci. – 1999. - № 9. – P.20-22.
32. Thiagarajah S., Wheby M.S., Jain R. e.a. Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnancy. The Role of Heparin Therapy // J. Reprod. Med. – 1981. – **26**, № 1. –P.17-20.
33. Vinatier D., Monnier J.C. Preeclampsia: Phisiology and immunological aspects // Eur. J. Obstet. Ginecol. Reprod. Biology. – 1995. – **61**, № 2. – P. 85-97.
34. White J.G. Origin and function of platelet dense bodies // Ser. Haematol. –1970.– **4**. – P.17-46.
35. White J. Current concepts of platelet structure // Amer. J. Clin. Pathol. – 1979. – **71**. – P.363-378.
36. Williams D.J., de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia // Intensive Care Med. – 1997. – **23**. – P.620-629.

*Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН
України, Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 24.12.2001*