
ОБЗОРЫ

АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков

Читинская государственная медицинская академия

Вторая половина XX века характеризуется значительными открытиями в иммунологии. Было установлено, что центральными органами клеточного и гуморального иммунитета являются тимус, бурса (у птиц) и костный мозг у человека и млекопитающих. Благодаря фундаментальным работам F.M. Burnet [6, 64, 65], E. Cooper, [35], J. Miller [40, 68, 78] и др. к началу 60-х гг. было сформулировано представление об иммунологическом надзоре, в рамках которого системе иммунитета отводилась центральная роль в элиминации клеток после соматических мутаций. В связи с этим был сделан вывод о ключевом значении системы иммунитета в противоопухолевой резистентности, пересмотрены и существенно модифицированы основные представления о сущности иммунитета и его механизмах. Иммунитет стал рассматриваться как комплекс реакций, направленных на распознавание, уничтожение (деструкцию) и элиминацию чужеродных агентов независимо от того, попали они в организм извне или образовались в результате мутации. Следовательно, было выяснено, что одной из важнейших задач иммунитета является контроль за генетическим гомеостазом.

Однако уже к 70-м гг. прошлого века стали появляться работы, говорящие о том, что функции иммунной системы не ограничиваются лишь защитой организма от генетически чужеродных для организма агентов. В 1972 г. А.Г. Бабаева [1] представила данные, свидетельствующие о том, что система иммунитета и иммунокомпетентные клетки — лимфоциты принимают участие в пролиферативных и репаративных процессах. Вскоре Р.В. Петров и др. [43] доказали, что удаление тимуса приводит к изменению соотношения между эритроцитарным, лейкоцитарным и мегакариоцитарным ростка-

ми кроветворения. Эти сдвиги обусловлены нарушением деятельности так называемых Т-дифференцировочных (Td) лимфоцитов, функция которых связана с регуляцией процесса кроветворения. В дальнейшем эти вопросы получили развитие в капитальных исследованиях Е.Д. Гольдберга и др. [11].

В.А. Козлов и др. [23] установили, что важная роль в иммунном ответе принадлежит не только полипотентной стволовой клетке, но и клеткам эритроидного ряда. Более того, авторы показали, что в условиях угнетения и стимуляции эритропоэза значительно изменяется течение иммунологических реакций. Р.В. Петровым [44] было показано, что иммунная система через клеточные медиаторы оказывает влияние на деятельность центральной нервной системы, а Э. Кемелева [19] представила материалы, свидетельствующие о том, что система иммунитета является регулятором обменных процессов, деятельности сердечно-сосудистой системы и процессов пищеварения. Согласно данным А.Я. Кульберга [34], важнейшей регуляторной функцией обладают иммуноглобулины, являющиеся стимуляторами неспецифической защиты и оказывающие влияние на течение клеточного и гуморального иммунитета.

Однако еще в 1961 г. О. Streng [цит. по 26] привёл доказательства иммунного контроля за состоянием системы комплемента, обеспечивающей неспецифический (врожденный) иммунитет. Автор установил, что компоненты комплемента способны приобретать аутоантигенные свойства вследствие обнажения детерминант, скрытых в нативном белке.

А.А. Закс и А.А. Быкова [14, 15] выдвинули представление о наличии иммунного механизма регуляции химического гомеостаза в орга-

низме с помощью аАт. На огромном материале, применив реакцию пассивной гемагглютинации, авторы показали, что у человека и животных в условиях нормы существуют аАт к ферментам, гормонам и медиаторам. И.Е. Ковалёвым и О.Ю. Полевой [21, 22] установлено, что аАт могут образовываться не только к соединениям белковой природы, но и к низкомолекулярным лекарственным препаратам, что лежит в основе возникновения аллергических осложнений. Более того, этими же авторами были применены Ат для лечения отравлений лекарственными препаратами.

Стало очевидным, что система иммунитета по своей природе система регуляторная, функционально связанная с деятельностью нервной и эндокринной систем и обладающая функциями, выходящими за рамки традиционных представлений о защите. Это мнение горячо поддерживалось на протяжении многих лет академиком Н.В. Васильевым [8, 9].

В начале 80-х гг. прошлого века нами была выдвинута концепция, согласно которой система иммунитета, гемостаз и фибринолиз представляют собой единую клеточно-гуморальную защитную систему организма [30]. Уже в те годы мы предполагали, что важную роль в объединении этих систем должны играть лейкоциты (лимфоциты и моноциты), макрофаги, эндотелий сосудистой стенки и система комплемента [30, 50, 51]. В дальнейшем, в результате проведенных экспериментальных и клинических наблюдений, эта идея была полностью подтверждена. В частности, было показано, что удаление вилочковой железы у различных животных (крыс, морских свинок, кроликов и собак), а также у человека (при миастении) приводит не только к развитию иммунодефицита, но и к возникновению гиперкоагуляции и торможению фибринолиза [31, 33, 51, 52, 57]. Одновременно было установлено, что удаление сумки Фабрициуса на различных стадиях онтогенеза у цыплят и взрослых кур сопровождается аналогичными явлениями [31, 45, 51, 52]. Инъекции тимэктомированным животным и бурсэктомированным птицам различных нейрогоморальных раздражителей (адrenalина, ацетилхолина, гистамина, тромби-

на, тромбопластина), а также кровопотеря и переливание гетерогенной крови сопровождались массовой гибелью животных и птиц в результате развития тромбоэмболических осложнений. Предварительное введение тимэктомированным животным иммуномодулятора тималина и бурсэктомированным птицам комплекса полипептидов, выделенных из сумки Фабрициуса кур - бурсилина, ликвидировали состояние иммунодефицита и восстанавливали адекватный характер ответа со стороны системы гемостаза на действие различных раздражителей [31, 32, 33, 45, 47, 48, 51, 74].

Эти исследования вскоре нашли подтверждение в клинике. При перитонитах, деструктивных заболеваниях лёгких, термической травме, гестозах, невынашивании и перенашивании беременности, многих инфекционных заболеваниях у взрослых и детей наряду с иммунодефицитами нередко наблюдалось диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС), сопровождающееся снижением уровня естественных антикоагулянтов и депрессией фибринолиза. Введение на протяжении 5—10 дней таким больным тималина или тимогена не только способствовало ликвидации вторичных иммунодефицитов, но и приводило к нормализации процессов свёртывания крови и фибринолиза [7, 12, 13, 17, 24, 26].

Тогда же нами было выдвинуто предположение, что прокоагулянты, будучи проферментами, являются иммунотолерантными. В процессе активации при отщеплении ингибитора, наряду с приобретением ферментативных свойств, у факторов свёртывания крови и фибринолиза открываются активные (антигенные) детерминанты, в результате чего происходит образование к этим соединениям аАт, обладающих антикоагулянтными свойствами. Эта гипотеза вскоре была подтверждена в ряде исследований [33, 51—55].

Первые эксперименты были проведены по следующей схеме: факторы свертывания крови человека в неактивной (X и II) и активной форме (Ха и На) иммобилизовали на эритроцитах барана посредством глютарового альдегида и использовали в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). Оказалось, что в цитратной

плазме человека в норме содержатся аАт к активным факторам (Ха и Па). Вместе с тем к неактивным факторам аАт не были выявлены. Если в качестве объекта исследования брали не плазму, а полученную из нее сыворотку, то аАт ни в одном из опытов не определялись [51, 53, 56].

Исходя из этих данных можно было сделать вывод, что в цитратной плазме человека в условиях нормы находятся аАт к активным факторам свертывания крови, исчезающие в сыворотке в результате потребления. Аналогичные факты были получены в исследованиях с факторами свертывания крови быка и крысы и вскоре нашли подтверждение с помощью тогда ещё нового ELISA-метода [55, 57]. В дальнейшем очищенные факторы свертывания крови человека в активной и неактивной форме иммобилизовывали на сефарозу 4В и методом аффинной хроматографии выделяли аАт к факторам Па и Ха. В чистых тест-системах было доказано, что аАт обладают антикоагулянтным действием [51, 57, 58]. Оказалось, что эти белки позитивно реагируют с сывороткой против IgG. аАт проявляют выраженный антитромбиновый эффект, а также препятствуют образованию протромбиназы по внешнему и внутреннему механизму [26, 51, 55].

В те же годы нами [26, 51] было показано, что в невысокой концентрации аАт к неактивированным факторам II и X находятся в плазме здорового человека. Эти факты были объяснены тем, что при иммобилизации проферментов в результате конформации частично обнажаются скрытые Ag детерминанты.

Концентрация аАТ при развитии гиперкоагуляции резко падает, что связано с их потреблением. Так, после острой кровопотери у собак содержание аАт уменьшается и возвращается к норме лишь на 7-й день после кровопотери. Падение уровня аАт к факторам Па и Ха наблюдается у крыс и собак после инъекций адреналина, приводящего к развитию гиперкоагуляции. Аналогичные сдвиги отмечаются при введении животным тромбина и тромбопластина [51].

У здоровых людей обнаружены аАт не только к тромбину и фактору Ха, но и к фрагментам фибриногена и фибрина, а также к ТФ. Особенно высока концентрация аАт к ТФ у многорожавших женщин [26, 74]. В третьем триместре беременности наряду с гиперкоагуляцией

обнаружено увеличение аАт к тромбину. аАт против факторов Па и Ха выявляются у новорожденных детей, родившихся в состоянии гипоксии [38]. При заболеваниях, сопровождающихся развитием тромбозов и хронического ДВС-синдрома, при ИБС и инфаркте миокарда уровень аАт к факторам Па и Ха снижается, а к моменту выздоровления и ликвидации ДВС вновь нарастает [26, 52, 56, 71]. Чем выше концентрация фермента в крови, тем выше уровень возникающих к нему аАт. Так, у больных острым и хроническим панкреатитами повышен титр аАт к трипсину и тромбину. Аналогичная картина наблюдается и у животных, у которых вызывали панкреатит введением желчи в поджелудочную железу [54].

У людей, перенесших тимэктомию в связи с генерализованной формой миастении, также регистрируется гиперкоагуляция и ингибируется фибринолиз. Параллельно с обнаруженными сдвигами отмечалось снижение концентрации аАт к активным факторам свертывания крови [26, 51, 52, 53]. После травмы, септических состояний, воспаления легких концентрация аАт к активным факторам свертывания крови в первые дни заболевания снижалась, а в последующие сроки возрастала. Полученные данные были оценены следующим образом: в острый период болезни появляются активные факторы свертывания крови, которые частично связываются аАт, благодаря чему содержание последних уменьшается. Увеличение же в дальнейшем концентрации аАт обусловлено иммуностимулирующим действием активных факторов свертывания крови [51, 53, 57].

Представленные факты говорят о том, что при развитии ДВС-синдрома происходит уменьшение концентрации аАт против ферментов, появившихся в кровотоке. В более поздние сроки титр аАт к активированным факторам свертывания вновь возрастает, что связано со стимулирующим влиянием коагулянтов на иммунную систему [10, 32, 39].

Согласно выдвинутой нами гипотезе предполагалось существование в организме человека и животных генетически детерминированных иммунокомпетентных клеток, способных специфически связываться с активированными факторами свертывания крови. Для выявления подобных клеток был использован метод иммунного розеткообразования с эритроцитами ба-

рана, сенсibilизированными факторами Па и Ха с помощью глутарового альдегида. Оказалось, что в крови человека и животных от 1 до 5% лимфоцитов способны в таких опытах образовывать розетки. Из этих экспериментов был сделан вывод, что существует генетически запрограммированный клон лимфоцитов, несущих рецепторы к тромбину и фактору Ха [26, 51, 58]. Оказалось, что число лимфоцитов, несущих рецепторы к тромбину, возрастало при острой пневмонии, когда наблюдалась таперкоагуляция, обусловленная гипертромбинемией [36].

Доказательством выдвигаемой гипотезы явились опыты по изучению скорости элиминации факторов X и Ха из кровотока интактных и иммунодефицитных животных. В этих экспериментах контрольным и тимэктомированным крысам вводили факторы X и Ха, меченные ^{131}I . Установлено, что уже через 1 ч после инъекции фактора Ха концентрация его в крови у тимэктомированных крыс была ниже, чем у интактных. Затем на протяжении 12 ч уровень радиоактивности у всех животных был практически одинаковым. К концу опыта содержание фактора Ха у тимэктомированных крыс вновь снижалось. К концу эксперимента (через 18 ч) у интактных крыс, которым вводили фактор Ха, регистрировалась гиперкоагуляция, тогда как у тимэктомированных животных возникла явная гапокоагуляция.

Обнаруженные факты были объяснены следующим: после тимэктомии у различных животных возникает гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз. На этом фоне инъекции факторов свёртывания усиливали процессы внутрисосудистой коагуляции и приводили к ДВС-синдрому, сопровождающемуся коагулопатией потребления.

К настоящему времени аАт обнаружены практически ко всем факторам свёртывания крови. В частности, выявлен ингибитор, принадлежащий к Ig G и препятствующий активации факторов XI и XII. При очень высокой концентрации аАт к фактору XIa могут развиваться приобретенные формы гемофилии C [26, 38]. Ингибитор к фактору XIa не блокирует активность фактора XII, высокомолекулярного кининогена (ВМК) и калликреина [26, 72].

Особый интерес представляет образование аАт к факторам VIII и IX у больных гемофилией А и В. Многочисленные данные литературы

свидетельствуют о том, что у 5-15 % больных гемофилией А в крови появляется ингибитор, инактивирующий фактор VIII плазмы и относящийся к IgG₃ или IgG₄. В крови больных гемофилией В ингибитор к фактору IX обнаруживается у 1-3 % пациентов. Наиболее часто ингибитор к фактору VIII образуется у больных уже после 9—10 переливаний концентрата фактора VIII. При особо тяжелых формах гемофилии А частота этого осложнения достигает 21—53 % [37]. Развитие ингибитора у больных гемофилией А и В в преобладающем числе случаев возникает в возрасте до 16 и даже 10 лет. Но ингибитор фактора VIII можно выявить при токсикозах беременных, ревматоидном артрите, СКВ, язвенном колите, бронхиальной астме, пузырчатке, псориазе и других заболеваниях с ярко выраженным аутоиммунным компонентом. Содержание ингибитора фактора VIII может быть настолько велико, что приводит к возникновению приобретенной гемофилии с появлением кровоточивости [37]. Иногда такие гемофилии возникают в период полового созревания. Для нейтрализации ингибитора и ликвидации кровотечений вводят концентрат фактора VIII (до недавнего времени переливали криопреципитат). При этом нередко появляются аллергические реакции и даже описаны случаи анафилактического шока.

Ингибитор к фактору VIII может появляться у пожилых людей в процессе старения. Не исключено, что в этих случаях аАт к фактору VIII возникали на фоне многократных заболеваний. В то же время иногда ингибитор к фактору VIII выявляется в младенческом возрасте, что может быть обусловлено изменением его молекулярной структуры. Обнаруживаются аАт к фактору VIII как в плазме, так и в сыворотке. Последний факт указывает на то, что это соединение способно вступать во взаимодействие с неактивированным фактором VIII [26].

Ингибитор к фактору IX по своим свойствам чрезвычайно напоминает приобретенный антикоагулянт к антигемофильному глобулину А [71, 72].

В крови человека выявлены аАт к фактору фон Виллебранда, в результате чего возникает приобретенная болезнь Виллебранда [37]. В литературе имеются сообщения о наличии аАт к факторам V, VII и X. Во всех этих случаях могут возникать тяжелейшие кровотечения, требующие немедленного вмешательства врача для спасения жизни больного.

факторам свёртывания крови. Однако при патологических состояниях, когда их концентрация особенно велика, они способны связывать и прокоагулянты. Нет никакого сомнения, что в подобных ситуациях изменяется молекулярная структура фактора и обнажаются общие антигенные детерминанты как у активированных, так и неактивированных факторов свёртывания крови [26].

Как мы уже отмечали, аАт могут образовываться и к антикоагулянтам. В этом случае они способствуют развитию тромбозомболических осложнений, что и является одной из причин возникновения тромбозов при АФС.

Следовательно, практически ко всем факторам свёртывания и естественным антикоагулянтам в условиях патологии могут образовываться аАт, блокирующие прокоагулянтную или антикоагулянтную активность. Эти соединения обладают довольно высокой активностью и способны нарушать физиологические механизмы регуляции системы гемостаза.

В то же время известно, что в основе развития патологического процесса лежат срывы физиологических механизмов регуляции. Мы считаем, что появление ингибиторных, в том числе «приобретенных гемофилии», АФС и других аутоиммунных заболеваний, протекающих с нарушениями процесса свёртывания крови, обусловлено срывом физиологических иммунных механизмов регуляции системы гемостаза.

По всей видимости, при создании благоприятных условий, к коим могут относиться врожденные или приобретенные изменения молекулярной структуры факторов, участвующих в гемостазе, уровень аАт к этим соединениям может значительно превысить норму, что сопровождается иммунными нарушениями в системе гемостаза.

В настоящее время начато использование иммуноглобулинов и их фрагментов — F(ab), против АФА и аАт к фактору VIII и при этом получены положительные результаты [61, 66, 75]. Мы не сомневаемся, что со временем аАт к факторам свёртывания крови найдут достойное место в арсенале средств, применяемых для лечения тромбозомболии и ЛВС-синдрома.

Следует отметить, что использование иммуномодуляторов тималина, тимогена, виллона и др. при заболеваниях, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами и хроническим ДВС-синдромом, приводит к улучшению клиничес-

ких результатов терапии и сопровождается нормализацией процесса гемокоагуляции, что отчасти может быть связано с восстановлением физиологического уровня аАт к факторам свёртывания крови [7, 12, 25-29, 41, 49].

Сегодня мы с глубокой благодарностью вспоминаем нашего друга и соавтора академика Н.В. Васильева, который активно поддерживал исследования в области аутоиммунных механизмов регуляции системы гемостаза.

Литература

1. *Бабаева А.Г.* Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М.: Медицина, 1972. 152 с.
2. *Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. и др.* // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4. С. 69-74.
3. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др.* Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. М.; Амстердам: ООО «Зеркало-М», 1999. 298 с.
4. *Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В. и др.* Диагностика антифосфолипидного синдрома. Барнаул: АГМУ, 2003. 46 с.
5. *Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В.* Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М: Ньюдиамед, 2003. 46 с.
6. *Вернет Ф.* Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971. 432 с.
7. *Будажабон Г.Б.* Взаимосвязь иммунитета и гемостаза в клинике: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Л., 1988. 32 с.
8. *Васильев Н.В.* Очерки о роли кроветворной ткани в антителообразовании. Томск: Изд-во Том. ун-та. 1975. 301 с.
9. *Васильев Н.В.* Влияние антигенов на неспецифическую резистентность организма. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1978. 224 с.
10. *Витковский Ю.А., Кузник Б.И.* // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 4. С. 21-24.
11. *Гальдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В.* Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1982. 159 с.
12. *Долгое Г.В., Цвелёв Ю.В., Малинин В.В.* Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб.: Фолиант, 2004. 142 с.
13. *Загородняя Э.Д.* Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии поздних токсикозов беременности. Цитомедины. Чита, 1988. С. 79-81.
14. *Закс А.С., Быкова А.А.* // Фармакология и токсикология. 1981. № 5. С. 453-458.
15. *Закс А.С., Быкова А.А.* // Патол. физиол. эксперим. мед. 1979. №4. С. 23-28.
16. *Зубаиров Д.А.* Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 368 с.
17. *Иозефсон С.А.* Применение тималина при перенашивании беременности. Цитомедины. Чита, 1988. С. 84-86.

18. Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б., Соколова Н.А. Аутоиммунная патология эндотелия // Мед. иммунология. 2004. № 1-2. С. 25-36.
19. Кемелева Э. Вилочковая железа. М.: Медицина, 1984. 256 с.
20. Киселёв С.В., Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Кападзе Ю.П. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2004. № 6. С. 614-617.
21. Ковалёв И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологическим активным соединениям. М.: Медицина, 1981. 126 с.
22. Ковалёв И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука, 1985. 304 с.
23. Кознов В.А., Журавкин К.Н., Цырлова К.Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ. Новосибирск: Наука, 1982. 222 с.
24. Кокотов Ю.К., Будажабон Г.Б., Кузнец Б.И. // Вест. хирургии. 1986. № 2. С. 53-56.
25. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. М.: Вузовская книга, 2004. 298 с.
26. Кузник Б.К., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989. 320 с.
27. Кузник Б.К., Морозов В.Т., Хавинсон В.Х. Цитомедины. СПб.: Наука, 1998. 310 с.
28. Кузник Б.К., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. СПб.: Эскулап, 1999. 142 с.
29. Кузник Б.К., Хавинсон В.Х., Морозов В.Т. и др. Пептидные биорегуляторы. Применение в хирургии, травматологии, стоматологии и онкологии. М.: Вузовская книга, 2004. 400 с.
30. Кузник Б.К., Цыбиков Н.Н. // Успехи совр. биол. 1981. №2. С. 243-260.
31. Кузник Б.К., Цыбиков Н.Н. // Успехи физиол. наук. 1989. №4. С. 77-93.
32. Кузник Б.К., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. // Забайкальский мед. вест. 2004. № 4. С. 13-19.
33. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Писаревская Л.И. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1983. № 2. С. 26-28.
34. Кульберг А.Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. М.: Медицина, 1975. 200 с.
35. Купер Э. Сравнительная иммунология. М.: Мир, 1980. 422 с.
36. Кусельман А.И. // Гематол. и трансфузиол. 1987. № 5. С. 17-20.
37. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. СПб.: АПРАРТ, 2004. 82 с.
38. Макацараш А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М., 2001. 704 с.
39. Малержик Л.П. // Забайкальский мед. вест. 2004. № 4. С. 59-61.
40. Миллер Дж., Дукор П. Биология тимуса. М.: Мир, 1967. 112 с.
41. Морозов В.Т., Хавинсон В.Х., Калинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука. 2000. 156 с.
42. Папаян Л.П., Кобилянская В.А., Шитикова А.С. // Ученые записки С.-Петербургского гос. мед. ун-та. 2004. № 3. С. 59-62.
43. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976. 236 с.
44. Петров Р.В. // Вест. АМН СССР. 1980. № 8. С. 3-11.
45. Писаревская Л.И., Кузник Б.К., Цыбиков Н.Н. // Физиол. ж. СССР. 1984. № 1. С. 23-31.
46. Решетняк Т.М. // Гемостаз, тромбоз, реология. 2004. № 1. С. 4-12.
47. Степанов А.В. // Физиология и фармакология полипептидов. Чита 1985. С. 64-66.
48. Степанов А.В., Цепелев В.Л., Цепелев С.Л., Аюшиев А.Д. Пептидные регуляторы гуморального иммунитета. Чита: Поиск, 2002. 158 с.
49. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003. 196 с.
50. Цыбиков Н.Н. // Успехи физиол. наук. 1983. № 4. С. 114-123.
51. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1984. 20 с.
52. Цыбиков Н.И. // Цитомедины. Чита, 1988. С. 11-14.
53. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. // Пробл. гематол. и перелив. крови. 1986. № 2. С. 23-28.
54. Цыбиков К.Н., Медведев В.Л. // Патол. физиол. 1987. №2. С. 47-50.
55. Цыбиков К.Н., Рудник М.П., Кузник Б.И. // Бюл. экспер. мед. и биол. 1985. № 4. С. 467-469.
56. Цыбиков Н.Н., Султанов С.Н., Хаджиметов А.А. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1989. № 4. С. 77-83.
57. Цыбиков Н.Н., Терсенов О.А., Бышевский А.Ш. и др. // Пат. физиол. и экспер. тер. 1983. № 8. С. 52-55.
58. Цыбиков К.Н., Фелелова К.В., Аюшиев О.Д. и др. // Забайкальский мед. вест. 2004. Ка 4. С. 108-111.
59. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000. 227 с.
60. Шитикова А.С. // Ученые записки С.-Петербургского государственного медицинского университета. 2004. № 3. С. 47-59.
61. Штивельбанд И.В., Кондратьева А.В., Решетняк Т.М. // Гемостаз, тромбоз, реология. 2004. № 1. С. 17-27.
62. Arnout J., Vermilen J. // Hi. Thromb. Haemost 2003. Vol. 1. P. 931-942.
63. Bick R.L. // Clin. Appl. Thromb. Haemost 2001. Vol. 7. P. 241-258.
64. Burnet P.M. The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Nashville, Tennessee. Vanderbilt University Press, 1959.
65. Burnet E.M. Immunological Surveillance. New York, Pergamon Press. 1970.
66. Caccavo D., Vaccaro E., Eerri G.M. et al. // Autoimmun. 1994. Vol. 7. P. 537-548.
67. Donochoe S., Kingdom J., Macble I.J. et al. // Thromb. Haemost 2000. Vol. 84. P. 32-38.
68. Dukor R., Miller J.J. // Naturwissenschaften. 1965. Vol. 52. №8. P. 189.
69. Galli M., Barbui T. // Blood. 1999. Vol. 93. P. 2149-2157.
70. Jones D. W., Nicholls P.J., Donochoe S. et al. // Thromb. Haemost 2002. Vol. 87. P. 426-430.
71. Kolev K., Gombas J., Varadi B. et al. // Thromb. Haemost 2002. Vol. 87. P. 502-508.

72. KuznikBI, TsybikovN.N. //Hematol. Rev. 1992. Vol. 3, Part 2. P. 3-20.
73. KuznikBI, TsybikovN.N. //Hematol. Rev. 1996. Vol. 7. Part 2. P. 43-70.
74. Kuznik B., Tsybikov N., Vitkovsky Yu. II Thrombosis and Haemostasis / Abs. of X Vth Congr. of the Intern. Society on Thrombosis and Haemostasis. Florence, Italy, 1997. P. 111.
75. Levy Y, Sherer Y, LangevitzP. et al. //Lupus. 1999. Vol. 8. P. 705-712.
76. Martinuzzo M.E., MaclofijJ., CorrerasLO. et al.//Thromb. Haemost. 1993. Vol. 70. P. 667.
77. McCrue K.R., Feinstein D.I., Cines D.B. II Haemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice, 4* ed. Chapter
79. Philadelphia, Baltimore, New York et al., Lippincott. Williams and Wilkins. 2001. P. 1339-1356.
78. Miller J.F., Block M., Rowlands D.T. et al. Effect of thymectomy on hematopoietic organs of the opossum «embryo». Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1999. Vol. 118. P. 916.
79. OostingJ.D., Derksen R.H.W.M., BobbinkLW.G. et al. //Blood. 1993. Vol. 81. P. 2618-2625.
80. OostingJ.D., Preissner K.T., Derksen R.H.W.M. et al. //Br. J. Haemotal. 1992. Vol. 85. P. 761.
81. TriplettRA. //Haemostasis. 1994. Vol. 24. P. 155-164.
82. Watson K. V., Shorer A.E II Am. J. Med. 1991. Vol. 90. P. 47.

Поступила 20.12.04