

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

Институт физиологии
им. А. А. Богомольца НАН Украины,
Киев;
Украинская Военно-медицинская
академия, Киев

ИНТРАТРОМБОЦИТАРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОПГ-ГЕСТОЗОМ

■ У женщин при физиологическом гестационном процессе и на фоне ОПГ-гестоза проведены с помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии и микрокоагуляции релятивные 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.

■ **Ключевые слова:** физиологическая беременность, ОПГ-гестоз, тромбоциты, реакция высвобождения тромбоцита

В данное время гестозы, которые не имеют тенденции к снижению удельного веса среди патологии беременности, рассматриваются как проявления адаптационных нарушений в организме женщин с вовлечением в патофизиологические механизмы системы гемостаза [1, 13, 21, 36]. Развитие в системе гемостаза ряда декомпенсаторных реакций характеризуется реализацией ДВС-синдрома [13, 14, 32]. Степень выраженности последнего определяет известную клиническую симптоматику гестозов, осложняющих течение второй половины беременности [9, 13, 33, 36].

Важнейшим звеном в их патогенезе являются реакции циркулирующих в сосудистом русле тромбоцитов [13, 31]. Эти форменные элементы крови в физиологических условиях в большинстве своем интактны [17, 31] и только при их активации [12, 27] способны осуществлять многочисленные потенциальные функции, одно из основных проявлений которых — тромбоцитарная реакция высвобождения [3, 12, 25, 28]. В ходе данного секреторного процесса происходит выброс из тромбоцитов содержащихся в их цитоплазматических гранулах различных биологически-активных индукторов и модуляторов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, коагуляции крови, воспалительных реакций [3, 5, 12, 25]. Однако остаются практически не изученными у женщин при физиологической беременности, а также при беременности, осложненной поздними гестозами, проявления циркулирующими тромбоцитами реакции высвобождения. Имеющиеся в доступной литературе данные или содержат аргументировано гипотетические сведения [15], или являются результатами экспериментально индуцированной (вне кровеносного русла) тромбоцитарной реакции высвобождения [27].

Целью нашей работы было изучение особенностей развития тромбоцитарной реакции высвобождения в организме женщины при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности.

Методика

Проведены релятивные исследования у 44 перво- и повторно беременных женщин активного репродуктивного возраста в конце III триместра гестации и у 15 не беременных аналогичной возрастной категории практически здоровых женщин. Последние составляли контрольную группу (группа 1). Беременные женщины были объединены в две группы наблюдения: 17 человек с физиологической не осложненной беременностью (группа 2) и 27 человек с беременностью, которая осложнена типичной формой чистого полисимптомного позднего гестоза с характерным симптомокомплексом Zangemeyster (ОПГ-гестоз) (группа 3). Беременные третьей группы в зависимости от выраженности клинической картины ОПГ-гестоза и соответственно градации модифицированной шкалы Goeke [16] до начала проведения лечебных мероприятий были разделены на две

подгруппы: 3-а — ОПГ-гестоз легкой степени, 15 человек и 3-б — среднетяжелый [8] ОПГ-гестоз, 12 человек.

В плазме крови проводилось микрокоагуляционное определение активности термостабильного фактора 4 тромбоцитов или антигепаринового фактора [11]. Для электронно-микроскопических исследований выделенные тромбоциты из немедленно фиксированной низкопроцентным раствором глютаральдегида цельной венозной крови подвергали последовательно дофиксации глютаральдегидом и четырехокисью осмия [3]. При определении гликогена осуществляли дополнительное контрастирование ферроцианидом калия на стадии фиксации тромбоцитов четырехокисью осмия [22] и проведением контрольных тест-инкубаций с α -амилазой [23]. Особенности проявления пероксидазной активности в тромбоцитах [20] изучали, используя ДАБ в качестве субстрата [26]. Дальнейшую дегидратацию тромбоцитов и заключение их в эпон-аралдитовую смесь осуществляли по общепринятой методике. Тромбоцитарные ультратонкие среды готовили на ультрамикротоме LKB-8800 и контрастировали для морфологических наблюдений уранилацетатом и цитратом свинца.

Препараты тромбоцитов изучали под электронным трансмиссионным микроскопом JEM-100CX при ускоряющем напряжении 80 кВ. При этом на экваториальных срезах тромбоцитов проводили сравнительные морфометрические [2, 17] исследования ультраструктурной организации тромбоцитов с учетом количественных и качественных критериев [3, 4, 29], определяли содержание гликогена [10, 18] и выявляли пероксидазную активность [20].

В исследованиях нами был применен статистический подход несплошного наблюдения или выборочный метод. При этом отбор единиц наблюдения в выборочную совокупность проводился способом группового отбора на основании типичной и собственно случайной выборки с учетом оптимальной численности последней. С целью определения достоверности различий результатов исследования количественных изменений изучаемых показателей у различных групп, для каждого осредняемого признака (показателя) исчислялись: общая средняя арифметическая (M), средняя квадратическая ошибка (m), показатель существенной разницы (t), а затем с учетом числа вариантов в рядах — определялась вероятность возможной ошибки (p). Различия расценивались как достоверные начиная со значений $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия больше 95%. Также были учтены полосы достоверности: $p > 0,5$ — недостоверная; $0,1 > p > 0,05$ — переход с тенденцией к недостаточности; $0,05 > p > 0,02$ — удовлетворительная;

$0,02 > p > 0,01$ — хорошая; $0,01 > p > 0,001$ — высокая и $p < 0,001$ — очень высокая.

Результаты и их обсуждение

Примененные методические подходы при подготовке препаратов для электронно-микроскопического исследования позволили нам [3, 17, 35] максимально объективизировать ультраструктурные изменения в тромбоцитах, адекватные их функциональному состоянию при циркуляции в сосудистом русле. У небеременных женщин было подтверждено, что морфологическая организация тромбоцитов соответствует ранее описанной у пациенток, находящихся в физиологических условиях [35, 3]. В результате проведенных сравнительных исследований установлено (рис. 1), что в циркулирующих тромбоцитах у женщин при физиологической беременности (рис. 2) и особенно при беременности, осложненной ОПГ-гестозом (рис. 3 и 4), происходят определенные реформации. Визуализация выраженности тромбоцитарных изменений зависит от степени клинической манифестации ОПГ-гестоза. На электроннограммах экваториальных срезов тромбоцитов определяется изменение формы тромбоцитарных профилей с появлением псевдоподий и увеличением плотности матрикса цитоплазмы (рис. 3 и 4). Одновременно наблюдаются сдвиги цитоплазматической дислокации в зоне органелл тромбоцитов. На фоне централизации альфа-гранул обнаруживается снижение их электронной плотности и уменьшение количества данных гранул (рис. 1). При этом результаты наших морфометрических исследований указывают на уменьшение относительного объема альфа-гранул в цитоплазме тромбоцитов (рис. 1). В интактных тромбоцитах альфа-гранулы рассматриваются как своеобразные интратромбоцитарные структуры накопления различных биологически-активных субстанций [3, 5, 12]. К альфа-гранулам относятся цитоплазматические дискретные органеллы, структурно-гетерогенные, окруженные трехслойной мембранной, с матриксом довольно высокой электронной плотности, в большинстве своем округлые с диаметром от 0,12 до 0,30 мкм или овальные, но которые также могут иметь вытянутую, гантелевидную и даже неправильную формы [3, 35]. Генезис, морфофункциональные и энзиматические особенности альфа-гранул позволяют идентифицировать возможно определенную их субпопуляцию как первичные лизосомы [3, 5, 29]. Просветление матрикса альфа-гранул свидетельствует о количественном снижении внутригранулярного содержимого [3, 4], а уменьшение относительного объема альфа-гранул мо-

жет подтверждать численное сокращение наличия альфа-гранул в тромбоцитах [2]. Необходимо отметить, что на характер профилей цитоплазматических гранул и их количество на тромбоцитарных электроннограммах влияет уровень плоскости ультратонкого среза тромбоцита [2], что нами было учтено. Кроме этого, если предыдущие электронно-микроскопические данные не позволяли однозначно интерпретировать изменения в тромбоцитах при физиологической беременности [6], то дальнейшие цитофлуориметрические исследования витально флуорохромированных тромбоцитов женщин при гестации [7] подтверждают нынешние ультраструктурные результаты об ис-

тинном уменьшении в тромбоцитах количества цитоплазматических альфа-гранул при физиологической и особенно при осложненной ОПГ-гестозом беременности. Выявленные нами дислокационные, качественные и количественные изменения альфа-гранул в тромбоцитах при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности являются ультраструктурными проявлениями развития тромбоцитарной реакции высвобождения [3, 25, 29]. При этом увеличение в плазме крови активности фактора 4 тромбоцитов (см. рис. 1) который непосредственно локализуется в тромбоцитарных альфа-гранулах [5], свидетельствует о степени развития в циркулирующих тромбоцитах

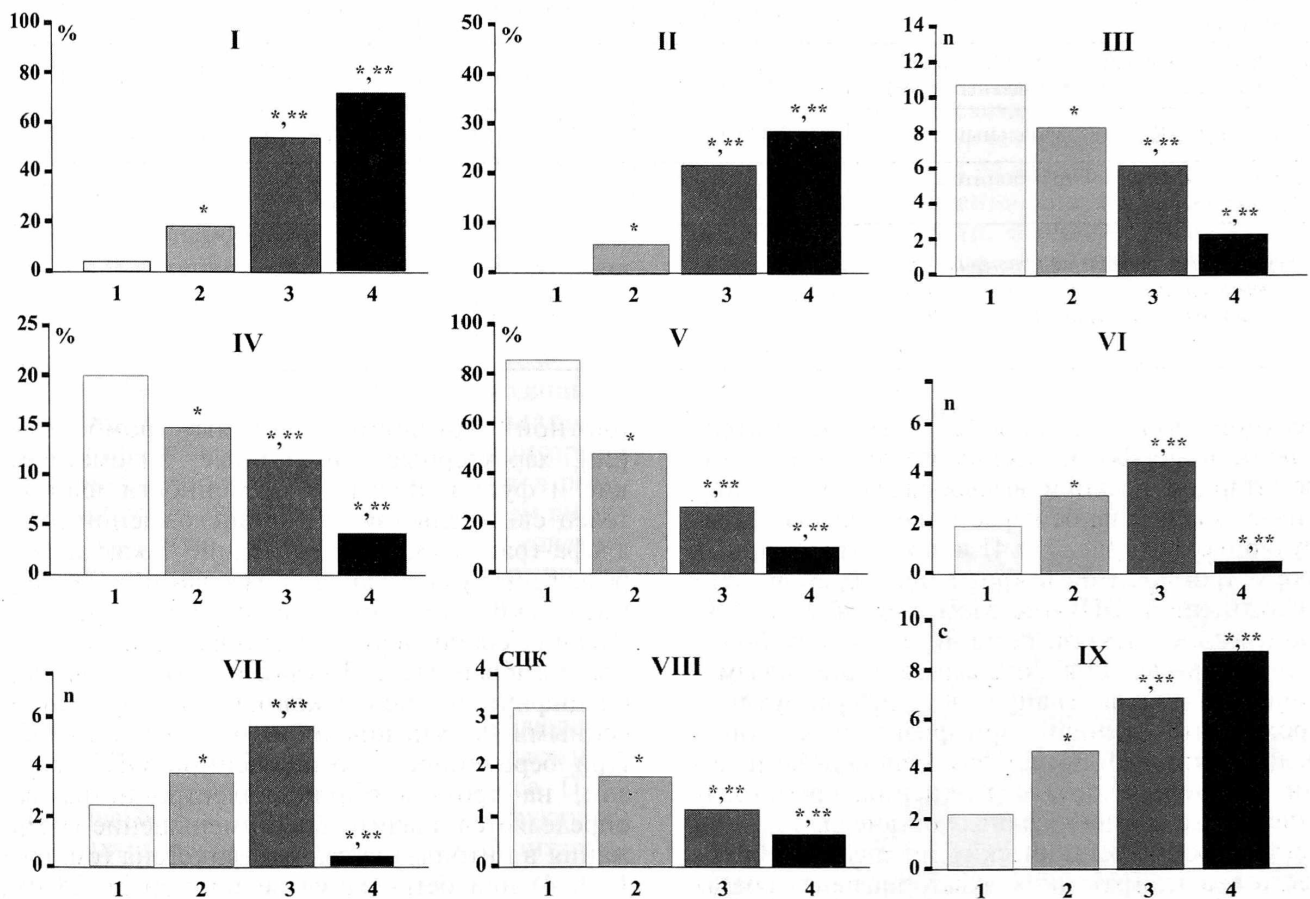


Рис. 1. Изменения циркулирующих тромбоцитов и активность тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови:

- 1 — небеременные женщины (контроль);
- 2 — женщины с неосложненной беременностью;
- 3 — беременные женщины с ОПГ-гестозом легкой степени;
- 4 — беременные женщины с ОПГ-гестозом среднетяжелой степени.
- I — структурно-измененные тромбоциты;
- II — агранулярные тромбоциты;
- III — α -гранулы (количество);
- IV — α -гранулы (относительный объем);
- V — электронноплотные α -гранулы;
- VI — плотные тельца (количество);
- VII — цитоплазматические мембранные включения (количество);
- VIII — гликоген (количество);
- IX — активность фактора 4 тромбоцитов.

* — достоверные изменения относительно группы 1, $p < 0,05$;

** — достоверные изменения относительно группы 2, $p < 0,05$

Таблица

Изменения циркулирующих тромбоцитов и активность тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
			3 а	3-б
<i>в том числе</i>				
Гипогранулярные (%)	4,1±0,24	16,6±0,58*	53,2±2,76***	71,5±5,6
Агранулярные тромбоциты (%)	0,53±0,02	9,4±0,39*	32,7±1,93***	41,8±3,61***
Альфа-гранулы (количество / экваториальный срез)	10,9±0,27	8,1±0,19*	6,2±0,21***	2,3±0,18***
Альфа-гранулы (относительный объем, %)	20,4±0,49	15,3±0,22*	11,5±0,23***	4,2±0,17***
Альфа-гранулы (электронно плотные / экваториальный срез)	87,5±3,91	48,7±2,87*	27,1±1,01***	9,3±0,68***
Плотные тельца (количество / экваториальный срез)	1,6±0,12	2,9±0,18*	4,1±0,29**	0,28±0,02***
Цитоплазматические мембранные включения (количество / экваториальный срез)	2,1±0,11	3,2±0,26*	4,8±0,33**	0,31±0,04***
Гликоген (СПК / экваториальный срез)	2,89±0,15	1,71±0,13*	1,11±0,10**	0,59±0,09***
Активность фактора 4 тромбоцитов в плазме крови (с)	2,3±0,35	4,8±0,41*	6,7±0,37**	9,1±0,53***
<p><i>Вероятность ошибки по критерию Стьюдента:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · относительно группы 1: * — $p < 0,001$ · относительно группы 2: ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,001$ 				

реакции высвобождения [27]. Именно интенсивность морфологических проявлений тромбоцитарной реакции высвобождения обуславливает значительное нарастание числа гипогранулярных (см. рис. 3 и 4) и даже агранулярных форм тромбоцитов в крови при беременности осложненной ОПГ-гестозом (см. рис. 1). На фоне установленной реакции экстратромбоцитарного выделения содержимого цитоплазматических альфа-гранул в циркулирующих тромбоцитах женщин при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности нами выявлены и другие изменения, происходящие в зоне тромбоцитарных органелл. Так, при легкой форме клинических проявлений ОПГ-гестоза в ультратонких экваториальных срезах циркулирующих тромбоцитов визуализируется увеличение количества плотных телец и цитоплазматических мембранных включений, а при среднетяжелой степени ОПГ-гестоза количество этих тромбоцитарных органелл резко уменьшено (см. рис. 1), вплоть до их полного отсутствия (см. рис. 4). Плотные тельца в тромбоцитах человека рассматриваются, как определенная группа цитоплазматических гранул, более мелких, ограниченных трехслойной мембраной, имеющих светлый матрикс с электронно-плотной сердцевиной в центре [34]. Наряду с имеющимися данными, указывающими на возможность формирования этих органелл из

плотной тубулярной системы тромбоцитов [20], характерные структурные, энзиматические и функциональные особенности плотных телец свидетельствуют о происхождении их из альфа-гранул [3, 34]. Последние также непосредственно участвуют в образовании цитоплазматических мембранных включений, представляющих собой округлые спиралевидные плотные мембранные 2–3 витка и которые по ряду специфических признаков не могут быть отнесенными к миелопоподобным структурам [3]. При беременности, осложненной ОПГ-гестозом, на тромбоцитарных электроннограммах определяется значительное уменьшение содержания в цитоплазме гранул гликогена (см. рис. 1, 3, 4) или бета-гранул величиной до 25 нм, обеспечивающих функциональный энергетический ресурс тромбоцитов [10]. При этом появление в цитоплазме циркулирующих тромбоцитов аутофагосом (рис. 3) указывает на развитие деградационных процессов [3]. Вероятно, такие внутритромбоцитарные изменения не позволяют морфологически идентифицировать покрытые или окаймленные пузырьки [3] и митохондрии в цитоплазме большинства циркулирующих тромбоцитов при выраженных клинических симптомах ОПГ-гестоза. В данном случае реактивные сдвиги в зоне органелл визуализируются на фоне значительного реформирования обеих внутритромбоцитарных

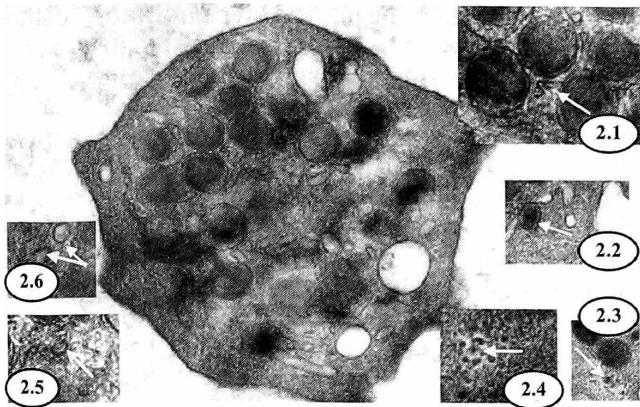


Рис. 2. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при физиологической беременности:

- 2.1 — альфа-гранулы ($\times 50\,000$);
- 2.2 — плотное тельце ($\times 50\,000$);
- 2.3 — локализация гранул гликогена возле альфа-гранул ($\times 30\,000$);
- 2.4 — гранулы гликогена ($\times 55\,000$);
- 2.5 и 2.6 — покрытые пузырьки ($\times 55\,000$ и $\times 50\,000$)

мембранных систем. На электроннограммах тромбоцитарных срезов гипертрофия системы каналов и вакуолей, связанных с поверхностью тромбоцита (комплекс ПВС), выражается в характерной вакуолизации цитоплазмы [24], что наглядно проявляется при ОПГ-гестозе (см. рис. 4). Известно, что структуры, входящие в комплекс ПВС, образованные в результате инвагинаций плазматической тромбоцитарной мембраны, непосредственно участвуют в реакции высвобождения, выполняя при этом внешнюю дренажную функцию [3, 24]. На вовлечение плотной тубулярной системы (комплекса ПТС) в интратромбоцитарные процессы на электроннограммах указывает увеличение соответствующих профилей составляющих ее элементов, обладающих пероксидазной активностью [20], что согласно нашим наблюдениям имеет место при беременности, осложненной ОПГ-гестозом. Каналы комплекса ПТС, относящегося к специфическим структурам тромбоцита, располагаются по тромбоцитарному экватору, но могут находиться и среди оргanelл, не контактируя ни с ними, ни с плазмалеммой, ни с мембранами комплекса ПВС [20, 35]. Комплекс ПТС, возможно, функционально аналогичный саркоплазматическому ретикулуму миоцитов, может участвовать в тромбоцитарной реакции высвобождения, определяя интратромбоцитарные центростремительные смещения цитоплазматических гранул [35]. Как известно, в ходе тромбоцитарной реакции высвобождения происходит выброс вначале в каналы комплекса ПВС плотных телец, затем альфа-гранул, где они утрачивают свою ограничивающую мембрану, и в дальнейшем содержимое гранул выделяется за пределы тромбо-

цита [3, 25]. Вероятно, это последовательные стадии единого секреторного тромбоцитарного процесса, но возможна и автономность в развитии этих вариантов или видов реакции высвобождения в тромбоцитах [25]. При беременности, осложненной ОПГ-гестозом, в системе ПВС циркулирующих тромбоцитов наличие цитоплазматических гранул на электроннограммах (в наших исследованиях) встречалось крайне редко. Однако анализ известных данных о морфологических изменениях тромбоцитов при их активации [3, 5, 17, 27, 29, 34], факты о наличии в тромбоцитах функционально полноценного лизосомального аппарата [3] и результаты собственных ультраструктурных исследований указывают на возможность существования ряда особенностей при проявлении тромбоцитарной реакции высвобождения. По нашему мнению, целесообразно дополнить ранее предложенные схемы строения интактных тромбоцитов [19, 35] установленными вариантами экзоцитоза при развитии тромбоцитарной реакции высвобождения (см. рис. 5). А именно, при беременности, осложненной ОПГ-гестозом, альфа-гранулы смешаясь в цитоплазме тромбоцитов, подходят вплотную к структурам комплекса ПВС и после контакта их мембран происходит развитие экзоцитарной реакции (см. рис. 5) с выделением содержимого альфа-гранул в тромбоцитарную дренажную систему (см. рис. 3 и 4). При этом степень выраженности экзоцитоза может быть различной. Так, может вовлекаться в экзоцитоз только содержи-

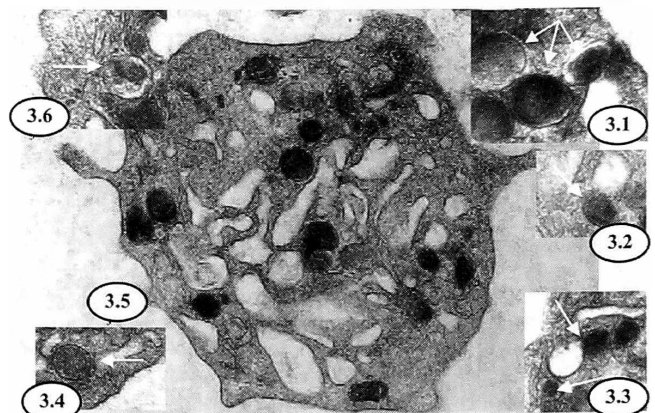


Рис. 3. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при беременности, осложненной ОПГ-гестозом легкой степени:

- 3.1 — альфа-гранулы возле ПВС и контакт их мембран ($\times 50\,000$);
- 3.2 — альфа-гранула с матриком сниженной электронной плотности, контактирующая с ПВС ($\times 35\,000$);
- 3.3 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы в ПВС и непосредственный контакт мембран плотного тельца с ПВС ($\times 50\,000$);
- 3.4 и 3.5 — цитоплазматические мембранные включения (варианты) возле ПВС ($\times 65\,000$ и $\times 50\,000$);
- 3.6 — аутофагосома ($\times 50\,000$)

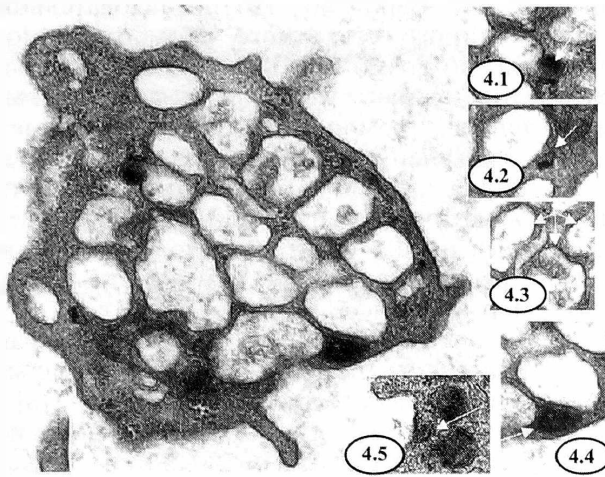


Рис. 4. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при беременности, осложненной ОПГ-гестозом среднес-тяжелой степени:

- 4.1 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы в ПВС ($\times 30\,000$);
- 4.2 — плотное тельце возле ПВС ($\times 40\,000$);
- 4.3 — гипертрофированный комплекс ПВС ($\times 35\,000$);
- 4.4 — альфа-гранула возле плазмалеммы ($\times 40\,000$);
- 4.5 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы, контактирующей с плазмалеммой ($\times 40\,000$).

ное альфа-гранул (см. рис. 3) без видимых изменений величины и формы последних (см. рис. 5). На тромбоцитарных электроннограммах интрагранулярное изменение содержания биологически-активных субстанций характеризуется альфа-гранулами с матриксом различной электронной плотности [3, 4] (см. рис. 3). Участие в процессе экзоцитоза наряду с содержимым альфа-гранул и их ограничивающей мембраны, которая способна встраиваться в

комплекс ПВС различной величины своих сегментов (см. рис. 5), может приводить к появлению цитоплазматических мембранных включений и плотных телец (см. рис. 3). Такие варианты развития экзоцитоза вполне возможны, поскольку имеются убедительные подтверждения непосредственного участия альфа-гранул и их ограничивающей мембраны в образовании плотных телец и цитоплазматических мембранных включений [3, 34], а также установленные при реакции высвобождения факты значительного увеличения площади мембранных структур комплекса ПВС, что определяет выраженное расширение его объема [24] (см. рис. 3 и 4). Идентификация в цитоплазме тромбоцитов аутофагосом (см. рис. 3), согласно лизосомальной концепции [30], в развитии основных процессов внутритромбоцитарного обмена [3], может определять еще два варианта экзоцитоза содержимого альфа-гранул (см. рис. 5). Возможность реализации этих направлений в механизме экзоцитоза подтверждает характерное появление при тромбоцитарной реакции высвобождения на плазмалемме активированных тромбоцитов специфического белка GMP-140, который в интактных тромбоцитах локализуется только в мембране, ограничивающей их альфа-гранулы [12].

Таким образом, нами установлено, что в циркулирующих тромбоцитах женщин при беременности, осложненной ОПГ-гестозом, могут проявляться различные варианты (возможно последовательные стадии единого процесса) развития реакции высвобождения, что определяет экстратромбоцитарное выделение биологически-активных субстанций и характеризует определенные особенности патогенеза данного осложнения гестационного процесса.

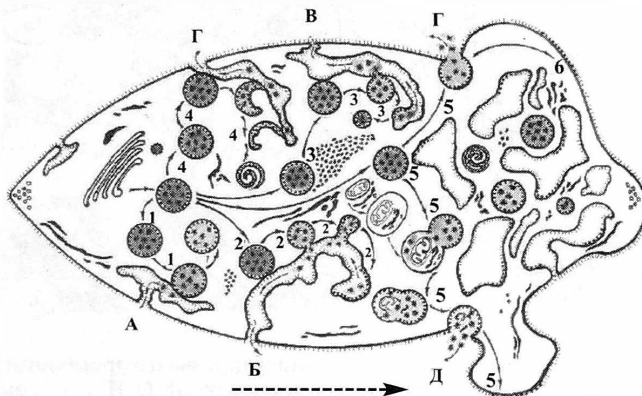


Рис. 5. Тромбоцитарная реакция высвобождения.

Профиль тромбоцита:

А, Б, В, Г, Д и Е — варианты проявления экзоцитоза и соответствующие им виды механизма его реализации: 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

→ — направленность динамики изменений;

● и ○ — альфа-гранулы, в том числе с неодинаковым количеством внутригранулярного содержимого;

○ — цитоплазматические мембранные включения;

● — плотные тельца

Литература

1. *Большакова Т. Д.* Активность симпатико-адреналовой системы как фактора риска развития болезней адаптации // *Клин. лабор. 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 миелофиброзом // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* — 1981. — Т. 26. — № 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. гематол. перелив. крови.* — 1975. — Т. 20. — № 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 // Цитолог. и генет.— 1983.— Т. 17.— № 4.— С. 61–66.
7. Коваль С. Б., Середенко М. М., Гончар О. О. Особливості патогенезу деяких клінічних аспектів полісимптомного пізнього гестозу вагітних // Експерім. та клініч. фізіол. біохім.— 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 // Акуш. и гин.— 1999.— № 3.— С. 16–19.
 9. Липко О. П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // Педіатр. акуш. та гінекол.— 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. радиал. АМН СССР.— М., 1972.— 32 с.
 11. Лычев В. Г. Об определении антигепаринового фактора тромбоцитов в плазме // Лабор. дело — 1974.— № 12.— С. 730–732.
 12. Мазуров А. В., Васильева С. А. Структура и функции мембранных гликопротеинов тромбоцитов // Гематол. трансфузиол.— 1994.— Т. 39.— № 1.— С. 29–34.
 13. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акуш. и гинекол.— 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 // Акуш. и гинекол.— 1986.— № 1.— С. 66–68.
 16. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Кашежеева А. З. Значение ранней диагностики и терапии гестозов // Акуш. и гинекол.— 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. лабор. диагност.— 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.— Vol. 17.— N 3.— P. 129–35.
 19. Benke O. Incomplete microtubules observed in mammalian blood platelets during microtubule polymerization // J. Cell. Biol.— 1967.— Vol. 34.— P. 697–701.
 20. Breton-Gorius J., Guichard J. Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakaryocytes // Amer. J. Path.— 1972.— Vol. 66.— P. 277–295.
 21. Davidge S. T. Oxidative stress and endothelial cell function in preeclampsia // Seminars in Reprod. Endocr.— 1998.— Vol. 16.— N 1.— P. 65–73.
 22. De Bruyn W. C. A modified OsO₄ — (double) fixation procedure which selectively contrasts glycogen // Europ. 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.— Vol. 14.— P. 898–906.
 24. Cowan D. H. Thrombokinetics in acute nonlymphocytic leukemia // J. Lab. Clin. Med.— 1973.— Vol. 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.— Vol. 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 histochemistry by a new technique // J. Histochem. Cytochem.— 1966.— Vol. 14.— P. 291–302.
 27. Hayashi M., Kiuchi F., Mitsuya K. Changes in platelet ATP secretion and aggregation during pregnancy and preeclampsia // Am. J. Med. Sci.— 1999.— Vol. 318.— N 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.— Vol. 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.— Vol. 37.— P. 29–42.
 30. Jacques P. J. Endocytosis and the lysosomal apparatus: recent developments // 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.— N 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.— Vol. 26.— N 1.— P. 17–20.
 33. Vinatier D., Monnier J. C. Preeclampsia: Physiology and immunological aspects // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.— 1995.— Vol. 61.— N 2.— P. 85–97.
 34. White J. G. Origin and function of platelet dense bodies // Ser. Haematol.— 1970.— Vol. 4.— P. 17–46.
 35. White J. Current concepts of platelet structure // Amer. J. Clin. Pathol.— 1979.— Vol. 71.— P. 363–378
 36. Williams D. J., de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia // Intensive Care Med.— 1997.— Vol. 23.— P. 620–629.

CHANGES IN THROMBOCYTES AT COMPLICATED PREGNANCY EPH-GESTOSIS

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

■ **The summary:** One has made in women at physiological pregnancy and EPH-gestosis with the help of electron microscopy methods and microcoagulant research of functional circulating thrombocyte changes. A series of singularities of a release reaction by thrombocytes, which determine discharge of their cytoplasmatic granule contents are established. The scheme of possible development versions of a release reaction of thrombocytes is given.

■ **Key words:** normal pregnancy; EPH gestosis; thrombocytes; releasereaction thrombocytus