



EMA PLUG

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакариоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше
на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®

Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакариоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlez.com.ua/>



Тромбоцити та тромбopoетин: історія досліджень

Тромбоцити, які раніше називалися «клітинним пилом», є дрібними без'ядерними елементами дископодібної форми діаметром 1-3 мкм. Відомо, що тромбоцити незамінні в процесах гемостазу, загоювання ран, ангіогенезу, запалення та вродженого імунітету. Біологія тромбоцитів пройшла складну та цікаву історію від теоретичних здогадок до надсучасних досліджень.

Історія досліджень тромбоцитів

Хоча тромбоцити були описані ще Bizzozero в 1880-х рр. (Bizzozero, 1882; Brewer, 2006), походження цих клітин від мегакаріоцитів (МКЦ) кісткового мозку довели тільки в 1906 р. (Wright, 1906). Це відкриття базувалося на мікроскопії препаратів крові та кісткового мозку, при якій тромбоцити та МКЦ однаково зафарбовувались, а також на дослідженні мікрорізів, які показали брунькування тромбоцитів від МКЦ. Надалі Wright також продемонстрував, що зниження кількості тромбоцитів асоціюється з кровотечами, а також винайшов напівкількісний підрахунок тромбоцитів за допомогою мікроскопа.

W. Duke (1910) описав осіб, яких лікували від тромбоцитопенії за допомогою переливання цільної крові через артеріовенозні канюлі. Трансфузія цільної крові здорового донора тимчасово підвищувала кількість тромбоцитів та знижувала кровоточивість.

Хоча George Minot найбільш відомий відкриттям вітаміну B_{12} , за що він отримав Нобелівську премію в 1934 р., його більш ранні роботи стосувалися ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП), яку він називав геморагічною пурпурою. Minot (1916) вважав, що низька кількість тромбоцитів є наслідком підвищення швидкості їх руйнування в порівнянні зі швидкістю утворення або аплазії тромбоцитотворюючих елементів, найбільш імовірно – внаслідок дії токсичного фактора.

З 1910 до 1960 року висловлювалися різні теорії регуляції кількості тромбоцитів, які можна узагальнити у вигляді п'яти фізіологічних принципів.

1. Кількість тромбоцитів у здорових осіб відносно стабільна, що було продемонстровано ще ранніми технологіями підрахунку тромбоцитів (Brecher, Cronkite, 1950; Brecher et al., 1953).

2. У здорових осіб кількість тромбоцитів значно відрізняється ($140-450 \times 10^9/\text{л}$). Для порівняння, кількість еритроцитів у нормі має досить низьку варіабельність ($4,32-5,72 \times 10^{12}/\text{л}$ у чоловіків) (Sloan, 1951).

3. Розмір тромбоцитів зворотно пов'язаний з їх кількістю. Von Behrens (1972) вивчав цей зв'язок у великій когорті здорових добровольців і встановив, що медіана кількості тромбоцитів у англо-саксонській популяції становила $220 \times 10^9/\text{л}$, медіана середнього об'єму клітини – 10 фл, а в середземноморській популяції – $89 \times 10^9/\text{л}$ та 17 фл відповідно. Подальші дослідження показали, що цей зворотний зв'язок є нелінійним (Bessman et al., 1981).

4. Організм підтримує сталу масу тромбоцитів, а не їх кількість. У досліді на мишах Pennington оцінив загальну масу тромбоцитів після спленектомії (тобто з високою кількістю тромбоцитів) та в разі спленомегалії (тромбоцитопенії відповідно) порівняно з відповідним показником у здорових гризунів (Pennington, Olsen, 1970). Було виявлено, що загальна маса тромбоцитів у цих тварин є приблизно однаковою, відрізняється тільки пропорція між селезінковим та тромбоцитопенічним пулами. Надалі Aster підтвердив зазначену концепцію стосовно людей (Aster, 1967).

5. Розмір та кількість ядер МКЦ зворотно пов'язані з кількістю тромбоцитів. В експериментах на тваринах було показано, що при штучному підвищенні кількості тромбоцитів за допомогою трансфузії розмір та кількість ядер у МКЦ зменшувалися (Harker, 1970; Pennington, Olsen, 1970; Jackson et al., 1984). Подальші дослідження підтвердили, що між цими показниками існує зворотна логарифмічна залежність (Kuter, Rosenberg, 1990; Kuter, 1996).

Формування тромбоцитів

Тромбоцити утворюються з цитоплазми МКЦ, які є найбільшими (50-100 мкм) та одними з найбільш рідкісних

клітин кісткового мозку (0,01% усіх ядерних клітин) (Nakeff, Maat, 1974). У процесі формування та вивільнення тромбоцитів МКЦ стають поліплоїдними шляхом ендомітозу (реплікації ДНК без поділу клітини), надалі підлягають дозріванню, у процесі якого увесь об'єм цитоплазми розподіляється на численні довгі відростки (протромбоцити), а ядро виштовхується. Кожен МКЦ одночасно здатен утворити 10-20 протромбоцитів. Кожен з них виникає як тупе вип'ячування, а з часом видовжується, витоншується та кількаразово розгалужується. Зрештою на кінцях протромбоцитів формуються тромбоцити, які отримують свій вміст (гранули та органели) шляхом транспорту з основної клітини (Italiano et al., 1999; Richardson et al., 2005).

Загалом утворення тромбоцитів можна розділити на дві фази. Перша фаза, що триває кілька днів, полягає в дозріванні та розвитку МКЦ і потребує наявності МКЦ-специфічних факторів росту. Під час цієї фази відбувається потужна проліферація ядра та збільшення цитоплазми МКЦ з утворенням достатньої кількості білків цитоскелету, тромбоцитспецифічних гранул та мембран для «збірки» тромбоцита. Друга фаза є відносно швидкою і триває кілька годин. Упродовж другої фази відбувається ремодельовання цитоплазми МКЦ спершу на протромбоцити, а далі – на претромбоцити, які підлягають подальшому розщепленню з утворенням дископодібних тромбоцитів. Повний процес поліплоїдизації МКЦ, дозрівання та вивільнення тромбоцитів у людини триває близько 5 діб (Ebbe, Stohlman, 1965; Odell, Jackson, 1968; Odell et al., 1970). Після виходу в кровоток людський тромбоцит живе 7-10 діб (Aster, 1967; Harker, Finch, 1969; Jackson, Edwards, 1977).

Ендомітоз МКЦ

Ендомітоз – це процес, за допомогою якого МКЦ стають поліплоїдними, пройшовши кілька циклів реплікації ДНК без поділу клітини (Gurney et al., 1994). У процесі численних ендомітозів МКЦ накопичують 4-, 8-, 16-, 32-, 64- та навіть 128-кратний вміст ДНК в одному багаточасточковому ядрі (Zimmet, Ravid, 2000). Основою ендомітозу є дефект пізнього цитокінезу, який призводить до неповного утворення борозни поділу – скоротливого кільця, що складається з міозину і F-актину та забезпечує достатню механічну силу для розділення клітини (Geddis et al., 2007; Lordier et al., 2008). Однією з цілей ендомітозу є синтез великої кількості білків та ліпідів, необхідних для формування інвагінованої мембранної системи – комплексу цистерн і тубул, розташованих у цитоплазмі МКЦ, який є джерелом мембран для подальшої формації протромбоцитів (Yamada, 1957; Radley, Haller, 1982; Schulze et al., 2006).

Кінцевий розвиток МКЦ та утворення протромбоцитів

Зрілі МКЦ простягають довгі розгалужені відростки (протромбоцити) в синусоїдальні кровеносні судини кісткового мозку. Протромбоцити, які функціонують як конвеєрні лінії продукції тромбоцитів, – ланцюжки опуклостей, поєднані тонкими цитоплазматичними містками (Italiano et al., 1999).

Основним білком цитоскелету МКЦ є 1-тубулін; його реорганізація необхідна для утворення протромбоцитів (Lecine et al., 2000; Patel et al., 2005). У мишей з відсутнім 1-тубуліном виробляється на 60% менше тромбоцитів, а утворені клітини мають структурні та функціональні дефекти (Schwer et al., 2001). Мутації 1-тубуліну в людей призводять до автономної

домінантної макротромбоцитопенії (Kunishima et al., 2009). У свою чергу, місця розгалужень та згинів протромбоцитарних відростків формує F-актин (Italiano et al., 1999; Patel et al., 2005), мутації якого також супроводжуються тромбоцитопеніями (Kelley et al., 2000; Seri et al., 2000).

Тіло МКЦ та бруньки-тромбоцити сполучають містки цитоскелету. Мікротубули цих містків не тільки відіграють важливу роль у видовженні протромбоцитів, а й транспортують гранули і органели до майбутніх тромбоцитів (Blair, Flaumenhaft, 2009). Цей процес нагадує транспорт у нейронах, аксони яких досягають кількох міліметрів та переносять органели на довгі відстані. Рух відбувається двома шляхами: по-перше, органели та гранули переміщуються вздовж мікротубул; по-друге, самі мікротубули ковзають відносно інших елементів, пересуваючи свій вміст по протромбоцитах (Richardson et al., 2005).

Роль мікрооточення у формуванні тромбоцитів

МКЦ, культивовані *in vitro*, також здатні формувати протромбоцити. Однак ефективність продукції цих клітин у культурі є нижчою порівняно з показниками *in vivo*. З цього можна зробити висновок, що середовище кісткового мозку відіграє важливу роль у стимуляції утворення протромбоцитів та вивільненні тромбоцитів.

Існує дві т. зв. ніші формування тромбоцитів: остеобластична та васкулярна. Вважається, що динамічна взаємодія МКЦ з різними білками екстрацелюлярного матриксу в кістковому мозку забезпечує їх дозрівання в певних специфічних ділянках. Важливо, що до початку процесу утворення протромбоцитів МКЦ розвивається з гематопоетичної стовбурової клітини в остеобластичній ніші, а далі мігрує до васкулярної. Основним компонентом остеобластичної ніші є колаген I типу, зв'язування якого з МКЦ гальмує формування протромбоцитів (Reddi et al., 1977; Sabri et al., 2004, 2006; Zou et al., 2009). Це свідчить про те, що в нормальних фізіологічних умовах перебування МКЦ в остеобластичній ніші пригнічує тромбоцитотворення (Arai, Suda, 2007; Pallotta et al., 2009). У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що середовище на основі остеобластів дозволяє гематопоетичній стовбуровій клітині розвиватися по мегакаріоцитарній лінії, не завершуючи дозрівання і не випускаючи протромбоцитарних відростків (Pallotta et al., 2009).

Подальший розвиток відбувається у васкулярній ніші, яка представлена такими білками позаклітинного матриксу, як колаген IV типу, фібронектин, фібриноген та фактор фон Віллебранда. Ці білки в поєднанні з відповідними хемокінами дозволяють МКЦ формувати протромбоцити (Avecilla et al., 2004). Таким чином, остеобластична ніша забезпечує середовище дозрівання та розвитку МКЦ, а умови васкулярної ніші спрямовані на посилення формування протромбоцитів.

Архітектура та морфологія протромбоцитів дозволяє їм доставляти тромбоцити в кровоток. Враховуючи їх унікальне розташування, МКЦ підлягають дії трансендотеліального градієнта компонентів крові. Дослідження Zhang та співавт. (2012), присвячене цьому феномену, показало, що при контакті з кров'ю протромбоцити підлягають впливу високої концентрації сфінгозин-1-фосфату (С1Ф), який запускає процес викиду тромбоцитів у циркуляцію. Це відкриття було підтверджено тим, що в мишей з відсутніми рецепторами до С1Ф виникає важка тромбоцитопенія внаслідок позасудинного утворення протромбоцитів та порушення вивільнення їх у просвіт судини. Існує теорія, що, оскільки протромбоцити простягаються в судинне русло, вони здатні «моніторувати» рівні циркулюючих білків, у т. ч. тромбopoетину (ТП), а також безпосередньо кількість тромбоцитів.

Продовження на стор. 6.

Тромбоцити та тромбopoетин: історія досліджень

Продовження. Початок на стор. 5.

Імовірно, це забезпечує МКЦ інформацією про необхідну кількість та вміст тромбоцитів.

Як протромбоцити проникають у судинне русло? Нещодавнє дослідження показало, що подосоми – циліндричні, багаті на актин структури, що знаходяться на зовнішній поверхні плазматичної мембрани, – активно руйнують екстрацелюлярний матрикс та дають можливість протромбоцитам проривати базальну мембрану (Schachtner et al., 2013). Крім того, мультифотонна прижиттєва мікроскопія продемонструвала, що кровоток допомагає відділяти протромбоцитарні фрагменти від тіла МКЦ. Моделі *in vitro* підтвердили, що в рухомих культурах МКЦ віддають більше протромбоцитів, ніж у статичних (Junt et al., 2007).

Остаточне утворення тромбоцитів

Наявність у крові структур, подібних до протромбоцитів, була задокументована досить давно, тому, мабуть, що тромбоцити утворюються вже в судинному руслі. Schwertz та співавт. (2010) виявили, що тромбоцити здатні давати потомство: вони утворюють 8-подібні структури з двох опуклостей з окремими власними органами та цитоскелетом, які надалі розділяються на дві клітини.

Розмір тромбоцитів корелює з їх реактивністю: більші тромбоцити мають більший протромботичний потенціал. Збільшений розмір тромбоцитів асоціюється з посиленою їх агрегацією, підвищеною експресією молекул адгезії та збільшеним ризиком розвитку кардіоваскулярних патологій і хвороб периферійних артерій (Bath, Butterworth, 1996; Kamath et al., 2001; Berger et al., 2010; Chu et al., 2010; Slavka et al., 2011).

Тромбopoетин

Процес розвитку МКЦ регулюється ТП. Відкриття ТП та його МКЦ-специфічного рецептора c-Mpl революціонізувало галузь біології тромбоцитів та гематології в цілому. ТП виконує роль головного регулятора росту та розвитку МКЦ з клітин-попередників (de Sauvage et al., 1994; Kaushansky et al., 1994; Kuter et al., 1994; Lok et al., 1994; Wendling et al., 1994).

Надалі це відкриття сприяло розробці клітинних культур *in vitro*, які дозволяють відтворювати диференціацію та дозрівання МКЦ, утворення відростків-протромбоцитів і продукцію тромбоцитів. Ці культури розширили можливості вивчення механізмів, що регулюють процеси тромбоцитогенезу (Choi et al., 1995; Cramer et al., 1997; Lecine et al., 1998). Цікаво, однак, що в мишей з відсутніми рецепторами c-Mpl або ТП успішно виробляються тромбоцити, що свідчить про роль інших регуляторів у цьому процесі (Choi et al., 1995; Ito et al., 1996).

Концепція тромбopoетину

У 1958 р. професор Endre Kelemen (1921-2000) висловив думку, що існує гематопоетичний фактор росту, який керує продукцією тромбоцитів так само, як еритропоетин (ЕП) регулює синтез еритроцитів. Цей фактор мав стати ланкою між циркулюючими тромбоцитами та МКЦ кісткового мозку. На жаль, гіпотеза мала суттєву помилку: ТП вважався не фактором, що виробляється при тромбоцитопенії, а речовиною, наявною в плазмі осіб з надлишком тромбоцитів. Тільки в 1959-1963 рр. більш масштабна експериментальна база дозволила модифікувати концепцію ТП та стверджувати, що ця речовина циркулює в плазмі осіб з тромбоцитопенією та стимулює продукцію тромбоцитів, прискорюючи одужання (Rak et al., 1959; Kelemen et al., 1963).

Виділення чистого ТП

Коли концепція ТП затвердилася в академічній науці, лабораторії під керівництвом різних науковців розпочали спроби виділення цього гематопоетичного фактора росту (Kelemen et al., 1958; McDonald, 1973; McDonald et al., 1974; McDonald, Nolan, 1979). Основним джерелом для виділення ТП були сеча та плазма крові тромбоцитопенічних тварин або середовище на основі ниркових клітин людських ембріонів. На противагу легкому виділенню ЕП, ТП вдалося виділити тільки через більше ніж 35 років спроб.

У 1958-1994 рр. було відкрито декілька інших гематопоетичних факторів росту: інтерлейкін-3, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, c-kit ліганд та інтерлейкін-11 (ІЛ-11). На різноманітних клітинних та тваринних моделях кожен з цих факторів викликав помірне посилення росту МКЦ чи збільшення кількості тромбоцитів. Проте у тварин, в яких ці фактори були інактивовані, тромбоцитопенії не виникало. ІЛ-11 підвищував кількість тромбоцитів у тварин та людей після хіміотерапії, тому зрештою здобув ліцензію Управління продовольства і медикаментів США (FDA) як препарат для лікування тромбоцитопенії внаслідок хіміотерапії (Tepler et al., 1996). Однак ІЛ-11 також не був справжнім ТП, оскільки у тварин з його дефіцитом кількість тромбоцитів була в межах норми (Robb et al., 1998).

У 1994 р. п'ять лабораторій (Amgen, Genentech, Zymogenetics, Kirin, Massachusetts Institute of Technology) майже одночасно повідомили про виділення чистого ТП. Дослідження відбувалися абсолютно незалежно і за різними технологіями. Деякі з цих наукових груп досягали мети більше 10 років. Спроби виділити чистий ТП ускладнювалися кількома основними факторами: пошуком адекватного джерела речовини (сеча тромбоцитопенічних тварин не виправдала сподівань, оскільки у зв'язку з розміром (приблизно 94 кД) ні молекула ТП, ні його активні продукти розпаду не фільтруються нирками на відміну від ЕП); низькою концентрацією ТП у нормі (у 1000 разів нижче, ніж показник для ЕП: 39 (7-99) пг/мл проти 32-216 нг/мл (Li et al., 2001; Makar et al., 2013; Cotes, Bangham, 1966); відсутністю затвердженого методу визначення ТП.

Найлегшим завданням для науковців виявився пошук джерел ТП у високих концентраціях. У тромбоцитопенічній плазмі крові тварин, що підлягали опроміненню, було виявлено підвищену кількість речовини, яка стимулювала ріст мегакаріоцитарних колонієутворюючих клітин (Solberg, 2013). У певних дозах бусульфан викликає тромбоцитопенію в мишей, щурів, кролів та овець, що зрештою дозволило збір сотень літрів тромбоцитопенічної овечої плазми, яка містила речовину, що підвищувала кількість, плоідність та розмір МКЦ при додаванні до культур кісткового мозку (Kuter, Rosenberg, 1995; Kuter et al., 1997).

У кінцевому підсумку п'ять груп науковців видобули очищений ТП. Лабораторія Kirin виділяла цю речовину з тромбоцитопенічної плазми опромінених щурів, Genentech – опромінених овець, Massachusetts Institute of Technology – з плазми овець, які підлягали дії бусульфану, Amgen – з плазми собак з апластичною анемією, а науковці Zymogenetics застосовували стратегію функціонального клонування (Kato et al., 1995; Kuter et al., 1994; de Sauvage et al., 1994; Solberg, 2013; Bartley et al., 1994; Kaushansky et al., 1994; Lok, Foster, 1994; Lok et al., 1994).

У кінці ХХ – на початку ХХІ ст. було проведено чимало досліджень рекомбінантних ТП, призначення яких підвищувало кількість тромбоцитів, знижувало тривалість пов'язаної з хіміотерапією тромбоцитопенії та зменшувало потребу в переливаннях тромбоцитарної маси (Basser et al., 1996, 1997; Fanucchi et al., 1997; Vadhan-Raj et al., 2000).

Зв'язок біології тромбоцитів з практичною медициною

Тромбоцити необхідні для гемостазу, а отже, тромбоцитопенія (<150×10⁹/л) – значна клінічна проблема, що супроводжує широкий спектр патологічних станів (ІТП, мієлодиспластичні синдроми, апластичну анемію, ВІЛ-інфекцію, ускладнення вагітності, хіміотерапії та хірургічних втручань). За приблизною оцінкою, з метою запобігання важким кровотечам щороку призначається близько 1,5 млн переливань тромбоцитарної маси, вартість кожної з яких становить більше 600 доларів (Kaushansky, 2008). З огляду на сильний вплив ТП на продукцію тромбоцитів клінічні дослідження на тему рекомбінантного ТП у лікуванні тромбоцитопенії розпочалися вже у 1995 р. (Kuter, Begley, 2002). Однак у деяких хворих, які підлягали лікуванню рекомбінантним ТП, сформувалися антитіла до нього, що призвело до парадоксального зниження рівня тромбоцитів. Цей ефект спричинив створення ТП-міметиків (роміпlostим, елтромбопаг), які високоефективно підвищують кількість тромбоцитів при ІТП (Li et al., 2001). Хоча ТП-міметики є дієвими при хронічних патологічних станах, підвищення кількості тромбоцитів під їх впливом відбувається через 5 днів, а досягнення максимального ефекту потребує 12 днів, що робить їх малоприматними для використання при гострих станах (Kuter, 2010). До того ж серйозним побічним ефектом існуючих нині ТП-міметиків є розвиток мієлофіброзу кісткового мозку (Kuter et al., 2009). Отже, очевидно є потреба у винайденні альтернативної терапії для швидкого збільшення кількості тромбоцитів при хірургічних втручаннях, сепсисі, травмах чи синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Можливість штучно створювати тромбоцити з культивованих МКЦ може стати надзвичайно цінним клінічним інструментом. На сьогодні основним джерелом створення МКЦ є фібробласти шкіри (Takayama et al., 2010; Nishimura et al., 2013). Однак для того, щоб культури МКЦ *in vitro* були доцільними, вони повинні виробляти велику кількість тромбоцитів, оскільки одна ефективна трансфузія тромбоцитарної маси забезпечує 1-5×10¹¹ цих клітин (Cid, Lozano, 2010). Потреба в такій великій кількості пояснюється тим, що тромбоцити дуже швидко виробляються та використовуються організмом: щодня продукується близько 10¹¹ тромбоцитів, які живуть тільки 7-10 діб (Harker, 1977). У зв'язку з цим процес тромбоцитопоезу в кістковому мозку є надзвичайно ефективним: кожен МКЦ вивільняє 10⁴ тромбоцитів (Kaufman et al., 1965). На жаль, МКЦ, диференційований з ембріонної чи індукованої плюріпотентної клітини в лабораторній культурі, виробляє тільки 20-400 тромбоцитів (Takayama et al., 2008; Lu et al., 2011; Ono et al., 2012). Нині відбувся значний прогрес у створенні МКЦ з плюрипотентних клітин, проте прямого контролю над продукцією тромбоцитів досі немає.

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на суттєвий прогрес у розумінні механізмів тромбоцитопоезу та функціонування тромбоцитів, деякі питання залишаються відкритими. На сьогодні галузь біології тромбоцитів – це не тільки вивчення їх ролі як медіаторів гемостазу, а й дослідження участі цих клітин у запаленні, імунітеті та розвитку злоякісних пухлин. Крім того, ведуться пошуки гуморальних регуляторів синтезу протромбоцитів та вивільнення тромбоцитів. Нові знання в цій сфері дозволять покращити розуміння впливу різноманітних патологічних процесів на продукцію тромбоцитів, а також винайти інноваційні методи лікування тромбоцитопенії.

З часу публікації першої фундаментальної роботи, яка пов'язала продукцію тромбоцитів з МКЦ, пройшло дещо більше 100 років. Надалі ретельні фізіологічні та клінічні спостереження підтвердили, що синтез тромбоцитів МКЦ регулюється певним гематопоетичним фактором. Історія досліджень ТП ілюструє тривалий шлях від теоретичної розробки до ідентифікації молекули, що зараз є ефективним медичним препаратом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Лариса Стрільчук

