

## АКТИВАЦИЯ ФАКТОРА XII СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

И. М. Баишев

*Кафедра биохимии (зав.— проф. Д. М. Зубаиров) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Истоки современных представлений о контактной активации свертывания крови восходят к середине прошлого века. В 1862 г. Листер обратил внимание на тот факт, что овечья кровь, собранная в каучуковую пробирку, остается текучей значительно дольше, чем помещенная в стеклянную или керамическую чашку [35]. Было также замечено, что свертывание крови замедлялось в пробирках, покрытых изнутри маслом или вазелином. В итоге стали считать, что смачиваемые кровью поверхности контакта (стекло и т. п.) способствуют быстрой коагуляции жидкой крови или плазмы, а несмачиваемые (типа парафина), наоборот, замедляют процесс свертывания.

По мере открытия новых факторов свертывания крови полагали, что прокоагулянтное действие поверхности стекла опосредуется протромбином, антигемофильным глобулином, факторами VII или IX. Позже эти предположения путем тщательных экспериментов были отвергнуты, а основная ответственность за взаимодействие со стеклом возложена на открытый в 1953—1955 гг. фактор Хагемана, или фактор XII [35]. Впоследствии было установлено, что некоторые вещества несмачиваемой кровью поверхностью, например насыщенные жирные кислоты, активируют фактор Хагемана и способствуют свертыванию крови [12]. Однако оказалось, что внутренняя поверхность кровеносных сосудов, традиционно считавшаяся несмачиваемой и в силу этого предохраняющей кровь от коагуляции, смачиваема [8]. Поэтому современные авторы, оперируя понятием «чужеродная поверхность», подразумевают под этим любую поверхность, кроме неповрежденной эндотелиальной выстилки кровеносного сосуда.

Необходимо особо отметить актуальность исследований, посвященных проблеме контактирования разнообразных чужеродных поверхностей с кровью или ее составными частями. В настоящее время широкое распространение получили лечебные и диагностические методы, при реализации которых циркулирующая в организме кровь соприкасается с полимерными материалами (фторопласт, дакрон, полипропилен), целлофаном, стеклом, углями-сорбентами и т. д. Подобный контакт крови осуществляется на поверхностях имплантированных протезов клапанов сердца и сосудов, введенных в артерии и вены катетеров, ныне действующей аппаратуры для гемодиализа, искусственного кровообращения, гемосорбции и в экспериментальных образцах перспективных искусственных органов. Кроме того, донорская кровь и ее компоненты при заготовке, хранении, переработке и использовании также контактируют с отсутствующими в организме материалами. В результате на чужеродных поверхностях происходит адсорбция и деградация клеток крови и плазменных белков, ведущие к тромбированию сосудистых протезов и катетеров, снижению содержания клеток и белков в крови, ухудшению свойств консервированной крови. Поэтому тромбо-

резистентность является одним из важнейших критериев отбора материалов, используемых в создании контактирующего с кровью медицинского оборудования.

Центральная роль в опосредовании воздействия чужеродной поверхности на плазменные белки принадлежит фактору XII, называемому также контактным фактором. В последнее время выделяют особую контактную систему белков плазмы крови, в которую включают факторы XII и XI, прекалликреин (ПК) и высокомолекулярный кининоген (ВМК). Данные многочисленных лабораторных исследований свидетельствуют о способности белков контактной системы активировать внутренний и внешний пути образования протромбиназы, фибринолиз, кининогенез [20], участвовать в активации системы комплемента [45], превращать проренин в ренин [20], стимулировать хемотаксис нейтрофилов [29, 20]. Таким образом, в отличие от системы иммуноглобулинов, защищающей организм хозяина от проникновения чужеродных антигенов, контактная система во главе с фактором XII мобилизует ряд систем плазменных белков крови против проникновения разнообразных чужеродных субстанций как неорганического, так и органического происхождения.

Открытие белков контактной фазы связано с обнаружением у редких субъектов аномально продолжительного времени свертывания крови или плазмы. Однако функциональные гемокоагуляционные тесты позволяют улавливать только глубокие дефициты факторов свертывания и нечувствительны к ним уже при уровне 10—20% от их нормального содержания. Они широко используются на практике, так как наилучшим образом соответствуют природе естественных процессов; их выполнение несложно, не требует много времени, дефицитных реактивов и дорогостоящего оборудования. К этим методам относятся определение времени свертывания цельной крови, содержания фибриногена, тромбинового и протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени, а также аутокоагуляционный тест и тест генерации тромбопластина [4]. С их помощью выявляют локализацию нарушения свертывания на определенном уровне, во внешней или внутренней ветви гемокоагуляционного каскада и проводят тонкую дифференциацию дефекта. Точное подтверждение дефицита того или иного фактора и установление его содержания производят с применением субстратных плазм с гарантированным глубоким дефицитом подозреваемого фактора свертывания.

Наиболее совершенными и точными методами определения контактных факторов являются иммунохимические и амидолитические. Так, используемый радиоиммунологический анализ позволяет обнаружить плазменный ПК или калликреин с минимального уровня (0,3%) и не дает перекрестных реакций с мочевым калликреином [40]. Комплексообразование с ВМК на результаты не влия-

ет, и даже ингибирование С1-ингибитором и  $\alpha_2$ -макроглобулином не мешает достаточно точно найти уровень калликреина, в то время как в их присутствии свертывающая активность калликреина инактивируется при 37° уже за 30 мин, когда гемокоагуляционные тесты провести практически невозможно. Комбинированное использование гемокоагуляционных и иммунохимических методов позволяет дифференцировать происхождение дефицита, а именно: установить, является ли последний результатом сниженной продукции белка-фактора свертывания, например при заболеваниях печени, или синтезируется функционально неактивный белок. Кроме того, уменьшенная активность фактора может возникать вследствие повышенной инактивации плазменными ингибиторами [13].

Со второй половины 70-х годов в научных и клинических лабораториях все шире используются синтетические пептидные хромо- и флюорогенные субстраты [11, 13, 31, 45], позволяющие непосредственно регистрировать амидолитическую активность факторов свертывания, в том числе и контактных. По сравнению с коагуляционными эти методы обладают важными преимуществами: они дают возможность сопоставлять данные различных лабораторий, выраженные в абсолютных единицах, обладают более высокой воспроизводимостью ( $\pm 2\%$ , а для гемокоагуляционных  $\pm 10\%$ ), лучше поддаются стандартизации и автоматизации. Препятствием к повсеместному применению синтетических пептидных субстратов является их сравнительно высокая стоимость. Кроме того, еще не созданы специфические пептидные субстраты для некоторых факторов, в том числе для прямого определения фактора XIIa в плазме крови. С этой целью применяются хромогенные субстраты H-D-Pro-Pho-Arg-pNA (S-2302) и Bz-le-Glu-Gly-Arg-pNA (S-2222), предназначенные соответственно для плазменного калликреина и фактора Ха [13].

С помощью указанных выше методов получены данные, правда, не всегда однозначные, свидетельствующие об участии факторов контактной системы в таких заболеваниях и синдромах, как артриты, аллергические реакции (в том числе бронхиальная астма), наследственный ангионевротический отек, карциноидный синдром, тропическая лихорадка, болезнь оперированного желудка, синдром острого отторжения пересаженной почки [39]. Уровень фактора XII в плазме крови падал при синдроме ДВС септического происхождения, циррозе печени, нефротическом синдроме, ишемии сердца, гипербеталипопротеинемии, бактериальном и экспериментальном анафилактическом шоках.

Обзорные статьи о контактной фазе свертывания крови, активизации участвующих в ней белков, их участии в физиологических и патологических процессах изложены в ряде отечественных журналов и монографий [6, 7, 9, 14, 15, 16]. За годы, прошедшие со времени этих публикаций, благодаря созданию высокоочищенных препаратов контактных факторов и применению наиболее современных методов исследований получены новые важные результаты. Один из первых выделенных препаратов бычьего фактора XII содержал практически полностью фрагментированный фактор и примеси сопутствующих белков [41] и поэтому мог быть использован лишь в функциональных коагуляционных пробах. Для изучения физико-химических и иммунохимических свойств белков, их взаимодействий тре-

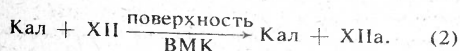
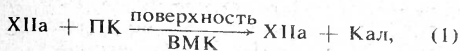
бовался значительно более чистый материал, получение которого стало возможным к 80-м годам. Например, по данным работы, опубликованной в 1984 г. [47], содержание активных форм в факторе XII составляло 0,08%, в прекалликреине — 0,1%, а в исследовании, выполненном авторами несколько раньше [43], перекрестное загрязнение одного компонента контактной системы другим равнялось 0,01%. Из используемых методов в качестве примера можно привести приемы из двух известных работ [22] и [32]. Авторы первой работы аутоактивацию фактора XII изучали методом электрофореза меченого радиоактивным изотопом белка. При этом способе образующийся активный центр фермента метят другим изотопом, с отличающимися от первого свойствами. В результате становится возможной дифференциация образующихся фрагментов. Во второй работе метод иммуноблоттинга применяли для обнаружения микроколичеств (0,3 нг) фактора XII и ПК, принадлежащих им фрагментов и продуктов их связывания с ингибиторами в активированной контактом цельной плазме крови и других комплексных смесях. Авторы утверждают, что иммуноблоттинг предпочтительнее в том случае, когда включение радиоактивной метки с целью проследить судьбу белковой молекулы может вызвать повреждение зимогена.

Вещества, контакт с которыми приводит к активации фактора XII и связанных с ним веществ, внешне очень различны. Среди них встречаются как органические, так и неорганические, растворимые и нерастворимые. В настоящее время считается доказанным, что адсорбция на поверхности веществ-активаторов происходит вследствие взаимодействия отрицательно заряженных (анионных) поверхностей с несущими положительный электрический заряд аминокислотными остатками в молекулах фактора XII и ВМК [43]. Показано, что связанный с анионной поверхностью фактор Хагемана в 500 раз более чувствителен к протеолиту калликреином, в 100 раз — плазмином и в 30 раз — фактором XIIa, чем в жидкой фазе [27]. Недавно было установлено, что растворимый активатор эллаговой кислоты образует в водных растворах со следовыми количествами ионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  медленно оседающие микроагрегаты, действующие подобно нерастворимым активаторам фактора XII [17].

В последнее время вместо нерастворимых активаторов типа каолина часто применяют растворимые в воде прозрачные активаторы, позволяющие исследовать процесс контактной активации фотометрически с помощью хромогенных субстратов [47]. Хотя у используемых в подобных опытах декстрансульфата и сульфатидов нет видимой поверхности, однако имеющиеся в их составе отрицательные сульфогруппы непосредственно способствуют взаимодействию с контактными белками и их активации. Получены данные, что полисахариды наиболее эффективны как активаторы, когда обладают высокой молекулярной массой (свыше 320 кД) и содержат не менее 16% сульфогрупп [42]. Высокие активаторные свойства сульфатидов также обеспечиваются большими размерами образующихся мицелл и эфирными сульфогруппами. Данные биологические субстанции являются потенциальными биологическими активаторами, так как сульфатиды присутствуют в значительном количестве в мозге и почках млекопитающих, мембранах эритроцитов, а полисахаридсульфаты — в экстрацеллюлярном матриксе.

Авторы, исследовавшие ускоряющий эффект

сульфатидов на активацию фактора XII плазменным калликреином, полагают, что кроме увеличения чувствительности к протеолизу, связанного с активатором фактора XII, облегчается образование энзим-субстратного комплекса при одновременном связывании сульфатидами калликреина и фактора XII [38]. Принципиально важно то, что при соприкосновении отрицательно заряженных веществ с плазмой крови или с очищенными контактными факторами на анионной поверхности осуществляется их концентрация и создаются условия для активирующих взаимодействий. Энзиматическая активность фактора XIa неизбежно приводит к возникновению калликреина и наоборот (рис. 1). Таким образом, процесс реципрокной активации контактных ферментов протекает по принципу положительной обратной связи. Механизм реципрокной активации может быть представлен следующими уравнениями:



Хотя в приведенной схеме (уравнение 2, рис. 1) на месте калликреина мог бы быть и фактор XIa, все же роль активирующего энзима отдана первому, так как и концентрация в плазме крови, и способность активировать фактор XII у калликреина значительно выше [19, 30]. Важнейшей и до конца не решенной остается проблема пусковой активности. Какой энзим в результате чего активируется первым? Недавно установлена возможность энзиматической аутоактивации фактора XII, то есть осуществления реакции вида:



Аутокаталитический механизм возникновения фактора XIa является альтернативным механизму реципрокной активации фактора XIIa с участием плазменного калликреина. С выявлением аутоактивации фактора XII стало принципиально возможным объяснение функционирования внутренней ветви гемокоагуляционного каскада при дефицитах типа Флетчера и Фитцджеральда (соответственно по плазменному прекалликреину и высокомолекулярному кининогену).

Существуют и другие вероятные гипотезы возникновения активности фактора XII, которые выдвигались и отстаивались авторами в последние 7—12 лет; 1) конформационная активация при адсорбции на вещество-активатор и специфическое неферментативное расщепление-активация на поверхности активатора; 2) энзиматическая аутоактивация; 3) субстратиндуцированный катализ.

Автором большинства публикаций, посвященных разработке первой гипотезы, является О. Рагноф. Согласно этой гипотезе, при экспозиции фактора XII с контактными активаторами происходит особое конформационное изменение молекулы, подтверждаемое соответствующими исследованиями [21, 25, 33], и открывается активный центр фермента [36]. Активация путем неэнзиматического расщепления контактной поверхностью, представляющая более позднее развитие данной гипотезы, предполагает, в отличие от обратимого конформационного перехода, дальнейшее глубокое и необратимое изменение с нарушением первичной структуры белка — расщепление полипептида [23]. Подобную активацию фактора

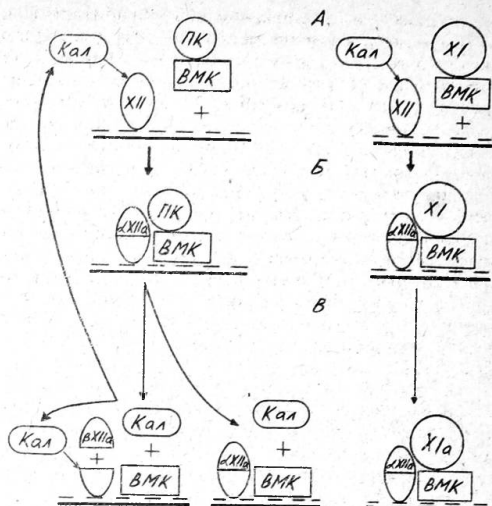


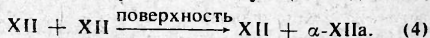
Рис. 1. Предполагаемый механизм взаимодействий контактных факторов на поверхности.

А — связанный с отрицательно заряженной поверхностью фактор XI активируется плазменным калликреином; прекалликреин и фактор XI доставляются на поверхность в виде комплексов с высокомолекулярным кининогеном; В — фактор  $\alpha$ -XIIa и комплексы ПК — ВМК или фактор XI — ВМК струптировались на поверхности; В — образующийся на поверхности калликреин диссоциирует в жидкую фазу и осуществляет реципрокную активацию фактора XII или его дальнейшее расщепление в фактор  $\beta$ -XIIa либо участвует в кининогенолизе; активный фактор XI действует без диссоциации с поверхности.

XII эллаговой кислотой фиксировали по появлению коагуляционной, амидолитической активностей и по фрагментации молекулы [37]. Кукурузный ингибитор фактора XIIa — КИФХIIa [28] и антисыворотка к фактору XII полностью угнетали амидолизис, а КИФХIIa предотвращал и фрагментацию молекулы. Добавление к смеси фактора XII и эллаговой кислоты ингибитора трипсина из соевых бобов с целью блокирования возможных следов калликреина и плазмина не смогло предотвратить генерацию амидолитической активности и фрагментацию фактора XII, что исключало ответственность примесных протеаз за активацию фактора XII и последующее проявление активности фактора XIIa. Аналогичные результаты — генерация амидолитической и прокоагулянтной активности, ограниченный протеолиз — были получены при инкубации фактора XII с сульфатидами или каолином, которые в сравнении с эллаговой кислотой являлись даже лучшими активаторами [23, 24].

Перед рассмотрением гипотез аутоактивации и субстратиндуцированного катализа следует отметить, что при интерпретации результатов некоторые авторы используют концепцию «активного зимогена». Они исходят из результатов исследования, в котором показано, что однопочечные фактор XII и ПК инкорпорируют  $^3\text{H}$  диизопротилфторфосфат с константой скорости второго порядка, равной  $0,24 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , а у двухцепочечного фактора  $\alpha$ -XIIa эта величина равна  $150\text{—}170 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  [27].

Первая работа об аутоактивации кроличьего фактора XII была опубликована в 1979 г. [49]. Кроме реакции согласно уравнению 3 авторы считают возможной реакцию следующего вида:



Заключение об этом было сделано после обнару-

жения расщепления-активации в присутствии 10 000 молярного избытка диизопропилфторфосфата. То, что в таких условиях фактор XII, связанный с каолином, равномерно расщепляется со скоростью 0,1% в минуту, было принято за активность зимогена — фактора XII. Для расщепления фактора XII, связанного с контактной поверхностью, имелось оптимальное соотношение каолин/фактор XII; поэтому был сделан вывод, что генерация фактора  $\alpha$ -XIIa происходит путем взаимодействия молекул фактора XIIa на поверхности контакта, а не просто адсорбции. О протекании реакции согласно уравнению 3 судили по

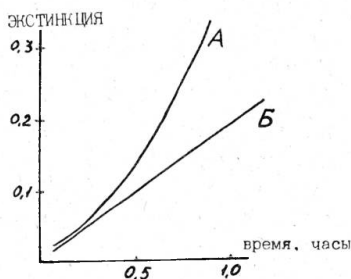


Рис. 2. Разложение хромогенного субстрата фактором XIIa: в кварцевой ювете (А), в пластиковой ювете (Б).

инкубационному опыту — итоговое превращение фактора XII (он был помечен изотопом <sup>125</sup>I) в фактор XIIa было прямо пропорционально действующей концентрации фактора  $\alpha$ -XIIa.

Другие группы исследователей развивают аутоактивационную концепцию, используя в своих экспериментах факторы свертывания из человеческой плазмы крови. В отличие от предыдущей работы, они ограничивают понятие аутоактивации только реакцией 3.

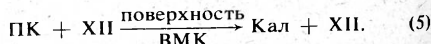
Согласно опытам [34], аутоактивация фактора XII происходила в присутствии каолина и не шла в растворе, а ее скорость была прямо пропорциональна количеству фактора XIIa в смеси. В исследовании ряда авторов [44] было впервые установлено, что ответственным за ауторасщепление является форма фактора XIIa, способная контактировать с анионной поверхностью, — фактор  $\alpha$ -XIIa. В опытах связанный со стеклом фактор XII подвергался расщеплению только при добавлении  $\alpha$ -XIIa, но не  $\beta$ -XIIa и не самостоятельно в контроле. При инкубации фактора XII с хромогенным субстратом в пластиковой ювете был получен линейный рост экстинкции, а в кварцевой ювете регистрируемая кривая гидролиза субстрата была экспоненциального вида (рис. 2). Ускорение роста экстинкции со временем в последнем случае трактуется авторами как проявление природы активного энзима в соответствии с уравнением 3. Математический анализ кривых роста экстинкции позволил сделать вывод, что вследствие своего экспоненциального характера они отражают рост количества активного энзима — фактора XIIa, а не присутствие постоянного количества примесной протеазы.

В другой лаборатории, используя в качестве активатора сульфатиды и декстрансульфат, показали, что полученные в опытах кривые хорошо согласуются с предположенной математической моделью ферментативной аутоактивации фактора XII в диапазоне 0,5—90% расщепления фактора XII, и только в области 0,02—0,5% имеется неустраиваемое «непопадание» экспериментальных

точек на расчетную кривую [48]. Скорость аутоактивации определяется соотношением факторов XII и  $\alpha$ -XIIa, связанных с сульфатидами; оптимальный pH для реакции аутоактивации составляет 7,4.

В работе [47] с использованием высокоочищенных человеческих факторов свертывания крови установлены кинетические константы реакции реципрокной активации и аутоактивации фактора XII (уравнения 1, 2, 3) и соответствие их кинетическому механизму Михаэлиса-Ментен.

Гипотеза субстратиндуцированного катализа заключается в том, что при совместной адсорбции на контактную поверхность с высокоспецифическими субстратами — прекалликреином и фактором XI — фактор XII претерпевает субстратиндуцированную конформационную перестройку, вскрывающую активный центр; после этого происходит активирующий протеолиз ПК и фактора XI [26, 30]. Обнаружено, что человеческий и бычий фактор XII обладают амидолитической активностью менее 0,5% от таковой у фактора  $\alpha$ -XIIa. В то же время и фактор XII, и фактор  $\alpha$ -XIIa с одинаковой скоростью активируют фактор XI и ПК, адсорбированные в комплексах с ВМК [26]. Авторы работы [46] подтверждают возможность субстратиндуцированного катализа и отвергают концепцию аутоактивации фактора XII. По их данным, бычий фактор XII в кварцевой ювете не разлагает ни хромогенный субстрат S-2302, ни специфический флюорогенный субстрат, и лишь при добавлении к фактору XII фактора XIIa происходит линейное, без ускорения, разложение флюорогенного субстрата. При инкубации фактора XII и ПК в присутствии ВМК и каолина ферментативные активности калликреина и фактора XIIa возникают последовательно с незначительной фазой задержки, причем ингибитор калликреина тризидол блокирует генерацию фактора XIIa, а КИФХIIa не может предотвратить образование калликреина. По мнению авторов, инициальной контактной реакцией является протеолитическая атака фактора XII на прекалликреин:



В этой реакции субстратиндуцированного катализа в качестве субстрата выступает прекалликреин, а не фактор XII. Ход рассуждений таков — тризидол блокирует получающийся калликреин и его дальнейшее участие в реакции типа 2, ведущее к появлению фактора XIIa. В отсутствие же тризида вследствие за калликреином активируется фактор XII, а возникающий фактор XIIa ускоряет активацию ПК.

Во многих цитированных статьях имеются сведения, поддерживающие концепцию реципрокной активации фактора XIIa и калликреина. Однако в условиях плазмы крови, являющейся многокомпонентной системой, фактор XIIa может по-лучаться не только путем реципрокной активации. В исследовании, выполненном автором настоящей обзора, изучалось соотношение реципрокной аутопротеолитической активации фактора XII в плазме крови. В результате было установлено, что генерация активных энзимов контактной фазы свертывания, фактора XIIa и калликреина при контакте человеческой плазмы крови с чужеродной поверхностью осуществляется преимущественно (не менее 93%) по механизму реципрокной активации. Вклад ферментативной аутоактивации фактора XII составляет не более 7% [10].

Специфическое ингибирование фактора XIIIa ингибитором КИФХIIa приводит к замедлению активируемого контактом фибринолиза [1] и к снижению холодовой активации фактора VII в человеческой плазме крови [3]. Торможение реципрокной и аутопротеолитической активации фактора XII контрикалом и КИФХIIa не предотвращает уменьшения активности факторов V и VII в стабилизированной плазме крови при хранении [2]. Это свидетельствует о том, что снижение их активности в консервированной плазме крови происходит путем, отличающимся от потребления указанных факторов в гемокоагуляционном каскаде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башев И. М. // Казанский мед. ж. — 1984. — № 3. — С. 230.
2. Башев И. М. // Казанский мед. ж. — 1985. — № 6. — С. 449.
3. Башев И. М., Зубаиров Д. М. // Гематол. и трансфузиол. — 1986. — № 4. — С. 32.
4. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. // Лабораторные методы исследования системы гемостаза (под ред. Е. Д. Гольдберга). — Томск, Томский медицинский институт, 1980.
5. Баркаган З. С. // Руководство по гематологии (под ред. А. И. Воробьева). — Т. 2. — М., Медицина, 1985.
6. Бышевский А. Ш., Кожевников В. Н. // Свертываемость крови при реакции напряжения. — Свердловск, Средне-Уральское книжное изд-во, 1986.
7. Дзизинский А. А., Гомазков О. А. // Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. — Новосибирск, Наука, 1976.
8. Зубаиров Д. М. // Свертываемость крови. — Казань, изд-во КГУ, 1966.
9. Зубаиров Д. М. // Биохимия животных и человека. Свертывание крови и фибринолиз/АН УССР, Институт биохимии им. А. В. Палладина. — Вып. 6. — Киев, Наукова думка, 1982.
10. Зубаиров Д. М., Башев И. М., Михайлов В. Н. // Казанский мед. ж. — 1986. — № 5. — С. 362.
11. Кавешникова Б. Ф. // Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови (под ред. О. К. Гаврилова). — М., Медицина, 1981.
12. Калишевская Т. М. // Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. — М., Изд-во МГУ, 1982.
13. Нарушения реакцией образования тромбина. Перев. с англ. (под ред. Р. У. Колмена). — М., Медицина, 1988.
14. Попова Л. Г. // Казанский мед. ж. — 1977. — № 2. — С. 11.
15. Попова Л. Г. // Успехи физ. наук. — 1980. — № 1. — С. 47.
16. Федорова З. Д., Петрова С. И., Падаян А. В. // Казанский мед. ж. — 1981. — № 3. — С. 70.
17. Bock E. B., Srinivasan K. R., Shore J. D. // Biochemistry. — 1984. — Vol. 30. — P. 1065.
18. Bouma B. N., Griffin J. H. // Blood. Coagulation. Eds. R. F. A. Zwaal and H. C. Hemker. — 1986. — P. 103.
19. Cochrane C. G., Revak S. D., Wuepper K. D. // J. Exp. Med. — 1973. — Vol. 52. — P. 1564.
20. Cochrane C. G., Griffin J. H. // Advances in Immunology. — New-York e. a. — 1982. — Vol. 33. — P. 241.
21. Donaldson V. H., Ratnoff O. D. // Science. — 1965. — Vol. 150. — P. 754.
22. Dunn J. T., Silverberg M., Kaplan A. P. // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 1779.
23. Espana F., Ratnoff O. D. // J. Lab. clin. Med. — 1983. — Vol. 102. — P. 31.
24. Espana F., Ratnoff O. D. // J. Lab. clin. Med. — 1983. — Vol. 102. — P. 487.
25. Fair B. D., Saito H., Ratnoff O. D., Rippon W. B. // Proc. Soc. Exp. Biol. — 1977. — Vol. 155. — P. 199.
26. Fujikawa K., McMullen B., Heimark R. L. et al. // Protides of the Biol. Fluids. Proc. 28-th Colloq./Ed. H. Peeters. — Oxford et al., 1980.
27. Griffin J. H., Beretta G. // Proc. Intern. Symp. Kinins/Eds. S. Fujii et al. — New-York, 1979.
28. Hojima Y., Pierce J. V., Pisano J. J. // Thromb. Res. — 1980. — Vol. 20. — P. 149.
29. Kaplan A. P., Kay A. B., Austen K. F. // J. Exp. Med. — 1972. — Vol. 135. — P. 81.
30. Kistiel W., Fujikawa K. // Behring Inst. Mitt. — 1983. — № 73. — P. 29.
31. Lottenberg R., Christensen H., Jackson C. M., Coleman P. L. // Methods in Enzymology/Ed. L. Lorand. — 1981. — Vol. 80.
32. Lammle B., Beretini M., Griffin J. H. // Anal. Biochem. — 1985. — Vol. 156. — P. 118.
33. McMillin C. R., Saito H., Ratnoff O. D., Walton A. G. // J. clin. Invest. — 1974. — Vol. 54. — P. 1312.
34. Miller G., Silverberg M., Kaplan A. P. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1980. — Vol. 92. — P. 803.
35. Ratnoff O. D. // Progress in Hematology/Eds. E. B. Brown, C. V. Moore. — New-York et al., 1966.
36. Ratnoff O. D., Saito H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 1461.
37. Ratnoff O. D., Saito H. // J. Lab. clin. Med. — 1982. — Vol. 100. — P. 248.
38. Rosing J., Tans G., Griffin J. H. // Eur. J. Biochem. — 1985. — Vol. 151. — P. 531.
39. Saito H. // Sem. Thrombos. Hemostas./Ed. E. F. Mammen. — 1987. — Vol. 13. — P. 36.
40. Saito H., Poon M.-C., Vicic W. et al. // J. Lab. clin. Med. — 1978. — Vol. 92. — P. 84.
41. Schoenmakers J. G., Kurstjens R. M., Haanen C., Zilliken F. // Thromb. Diath. Haemor. — 1963. — № 9. — P. 546.
42. Shimada T., Sugo T., Kato H. et al. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 97. — P. 429.
43. Silverberg M., Nicoll J. E., Kaplan A. P. // Thromb. Res. — 1980. — Vol. 20. — P. 173.
44. Silverberg M., Dunn J. T., Garen L., Kaplan A. P. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255. — P. 7281.
45. Spaethe R. Haemostasis: Physiology, Pathophysiology, Diagnostics. — AHS/Deutschland GmbH. — 1985. — P. 168.
46. Sugo T., Hamaguchi A., Shimada T. et al. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 92. — P. 689.
47. Tankerslay D. L., Finlayson J. S. // Biochemistry. — 1984. — Vol. 23. — P. 273.
48. Tans G., Rosing J., Griffin J. H. // J. Biol. Chem. — 1983. — Vol. 258. — P. 8215.
49. Wiggins R. C., Cochrane C. G. // J. Exp. Med. — 1979. — Vol. 150. — P. 1122.

Поступила 11.07.88.