

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.61-036.12-074

Н. В. Бедило, Н. А. Воробьева, К. Н. Зеленин

АГРЕГАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК – СВЯЗЬ С БИОХИМИЧЕСКИМИ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

ГБУЗ Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Северный государственный медицинский университет, Северный филиал Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ, Архангельск

Исследовали агрегационную функцию тромбоцитов, показатели системы гемостаза и рутинные биохимические маркеры у пациентов с хронической болезнью почек, получающих сеансы гемодиализа. Показано, что плазменный гемостаз активирован у всех пациентов, что существует взаимосвязь между степенью агрегации и уровнем фибринолитической активности плазмы, а также содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови.

Ключевые слова: гиперагрегация, гипоагрегация, тромбоциты, хроническая болезнь почек, плазменный гемостаз, кальций

N.V. Bedilo, N.A. Vorobyeva, K.N. Zelenin

THE AGGREGATION FUNCTIONS OF THROMBOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEYS DISEASE. THE RELATIONSHIP WITH BIOCHEMICAL AND HEMOSTASIOLOGIC INDICATORS

The article considers the results of studying the aggregation function of thrombocytes including indicators of homeostasis system and routine biochemical markers in patients with chronic kidneys disease receiving hemodialysis sessions. It is demonstrated that plasma hemostasis is activated in all patients. The relationship is established between aggregation degree and level of fibrinolytic activity of plasma and concentration of calcium and phosphorus in blood serum.

Key words: hyper-aggregation, hypo-aggregation, thrombocytes, chronic kidneys disease, plasma hemostasis, calcium

Как известно, пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют значительный спектр нарушений метаболизма, затрагивающих белковый, углеводный, липидный и водно-солевой обмен, а также нарушения регуляции системы гемостаза. Последнее, в частности, проявляется тромботическими либо геморрагическими осложнениями у данной категории больных, особенно при проведении процедур программного гемодиализа.

Целью данной работы явилось изучение связи агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с ХБП с лабораторными маркерами нарушений системы гемостаза и рядом рутинных биохимических показателей.

Материалы и методы. Нами было проведено проспективное клиничко-лабораторное исследование на базе отделения диализа ГБУЗ Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич Архангельска. Проведена сплошная выборка всех пациентов с ХБП ($n = 61$), получающих сеансы хронического гемодиализа, среди них 31 мужчина и 30 женщин в возрасте от 27 до 59 лет.

Забор крови для исследования системы гемостаза проводился в вакутейнеры с 3,8% цитратом натрия до введения антикоагулянтов в ходе проведения сеансов хронического гемодиализа. Исследование функциональной активности тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chronolog 490 (США) с использованием в качестве индукторов агрегации тромбоцитов растворов адреналина (АДР) в конечной концентрации 5 мкмоль/л и аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 10 мкмоль/л (соотношение плазма/индуктор = 500 мкл/5 мкл). Время наблюдения за агрегационной кривой в процессе исследования функциональной активности тромбоцитов составляло 6 мин. Получение богатой

тромбоцитами и бестромбоцитной плазм осуществлялось с помощью центрифуги "Labsystems" (Финляндия) при частоте вращения 1000 об/мин в течение 5 мин и 2700 об/мин в течение 15 мин соответственно. Стандартизация по количеству тромбоцитов плазмы, богатой тромбоцитами, не проводилась. Определение количества тромбоцитов проводилось в венозной крови стабилизированной K_2EDTA на гематологическом анализаторе NemoLux-18.

Дополнительно была выполнена развернутая оценка коагуляционного звена гемостаза с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена, D-димера, функциональной активности антитромбина (АТ) III. Данные показатели определялись клоттинговыми методами и методом с использованием хромогенного субстрата (АТ) на автоматическом анализаторе STA Compact ("Roche", Швейцария) с использованием реагентов "StagoDiagnostics". Фибринолитическая активность плазмы (фибринолиз) определялась по методу эуглобулинового лизиса, активированного стрептокиназой, сутью которого является получение эуглобулиновой фракции плазмы, лишенной ингибиторов фибринолиза, с добавлением стандартной дозы тромбина и стрептокиназы. Для данной методики, а также для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым методом использовались реагенты фирмы "Технология-Стандарт" (Россия).

Из биохимических показателей оценивали концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, креатинина, мочевины, натрия, калия, альбумина на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas-Integra 400 ("Roche", Швейцария) реагентами этой же фирмы. Концентрация ионизированного кальция определялась методом прямой потенциометрии на ионоселективном анализаторе AVL 9180 (Австрия).

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS-13.0 for Windows.

Результаты и обсуждение. Причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) и необходимости проведения хронического гемодиализа в изучаемой выборке пациентов явились хронический гломерулонефрит ($n = 29$), наслед-

Для корреспонденции:

Бедило Наталья Витальевна, врач клин.-диагн. лаб.

Адрес: 163045, Архангельск, ул. Суворова, 1

Телефон: 8182-632890

E-mail: bedilo@yandex.ru

Таблица 1

Результаты исследования агрегационной активности тромбоцитов с индукцией АДФ и АДР у пациентов с хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа

Функциональная активность тромбоцитов	Диапазон полученных значений		Среднее значение ($\bar{X} \pm m$)	
	АДР, %	АДФ, %	АДР, %	АДФ, %
Референсные значения	78–88	71–88		
Состояние гипoaгрегации тромбоцитов ($n = 38$)	5–76	17–77	40,7±6,82*	57,6±3,95*
Состояние нормoагрегации тромбоцитов ($n = 10$)	84–90	70–83	86,5±2,6	74,8±4,39
Состояние гиперaгрегации тромбоцитов ($n = 13$)	92–112	60–86	99,5±2,0*	76±2,54

Примечание. * – достоверность различий с группой нормoагрегации тромбоцитов ($p \leq 0,001$); n – число больных.

ственные нефропатии ($n = 6$), поликистоз почек ($n = 8$), артериальная гипертензия ($n = 3$), диабетическая нефропатия ($n = 4$), хронический пиелонефрит ($n = 3$), мочекаменная болезнь ($n = 2$), синдром Альпорта ($n = 2$), подагра ($n = 1$), гидронефроз ($n = 1$), острая почечная недостаточность, перешедшая в терминальную ХПН ($n = 2$).

На момент проведения исследования 36 из 61 пациента получали терапию препаратами, способными повлиять на агрегационную функцию тромбоцитов, а именно антиагрегационные препараты (кардиомагнил, курантил), нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ. Всем пациентам перед каждой процедурой гемодиализа в диализный контур вводили антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин).

По результатам исследования агрегационной активности тромбоцитов все пациенты были ранжированы на 3 группы: со сниженной, нормальной и повышенной агрегационной активностью (табл. 1).

Результаты изучения функциональной активности тромбоцитов методом агрегатометрии показали, что среди обследованных пациентов с ХБП на фоне хронического гемодиализа преобладают пациенты со сниженной агрегационной функцией (65,2%). Достоверность различий между группами со сниженной, повышенной и сохраненной функциональной активностью тромбоцитов была статистически значима. Следует отметить, что различие в результатах агрегации тромбоцитов при индукции с АДФ в группах с нормo- и гиперaгрегацией оказались недостоверны, так как состояние гиперaгрегации наблюдалось только при индукции с АДР. Агрегация тромбоцитов при индукции с АДФ в данной группе пациентов оставалась в пределах нормативных показателей.

Типы агрегационных кривых у пациентов с гипoaгрегацией тромбоцитов характеризовались как одноволновая, необратимая при индукции с АДР и как одноволновая, с разной степенью дезагрегации при индукции тромбоцитов с АДФ (необратимая, частично обратимая, полностью обратимая). У всех пациентов с состоянием нормo- и гиперaгрегацией кривая характеризовалась как двухволновая, необратимая с АДР и одноволновая необратимая – с АДФ.

Среди пациентов с гиперaгрегацией тромбоцитов только 6 из 13 получали антиагрегационную терапию. Возможно, что состояние гиперaгрегации тромбоцитов в данной группе обусловлено лабораторной резистентностью тромбоцитов на фоне терапии препаратами аспирина.

Известно, что состояние гиперaгрегации тромбоцитов при индукции адреналином может быть связана с нарушенным соотношением α_2 - и β_2 -рецепторов к адреналину. Стимуляция адреналином последних приводит к ингибированию агрегационной функции тромбоцитов. На тромбоцитарной мембране здорового человека преобладают рецепторы α_2 -класса над рецепторами β_2 -класса [9], но в патологических условиях соотношение между ними, по данным отдельных авторов, может меняться. Так, известно, что при повышении уровня холестерина в плазме и мембранного соотношения холестерина и фосфолипидов увеличивается плотность расположения на мембране α_2 -рецепторов [13]. Весьма вероятно, что при ХБП в плазме появляются вещества, способные блокировать β -рецепторы, оставляя еще более выраженное преимущество за α -формами, что может индуцировать состояние гиперaгрегации тромбоцитов при индукции адреналином. Другие авторы состояние гиперaгрегации тромбоцитов при индукции АДР у пациентов, получающих дезагреганты, объясняют данными о способности АДР восстанавливать агрегационную функцию тромбоцитов на фоне воздействия дезагрегантами [9, 10].

Как показали результаты нашего исследования, в группе пациентов с ХБП с состоянием гипoaгрегации тромбоцитов в той или иной степени выраженности дезагрегационную терапию получали 22 пациента. Возможно, что гипoaгрегация тромбоцитов у пациентов, не получающих данные препараты ($n = 16$), может быть связана с тромбоцитопенией на фоне ХБП, в том числе гепарининдуцированной тромбоцитопенией, возникающей на фоне терапии гепаринами. По мнению отдельных авторов, применение нефракционированного гепарина в отличие от низкомолекулярных фракций в ряде случаев может вызывать образование антител к тромбоцитарному фактору 4, что дополнительно ускоряет разрушение тромбоцитов, вызывая гепарининдуцированную тромбоцитопению и гепарининдуцированные рикошетные тромбозы [2, 6]. Агрегационная активность при этом может быть как усиленной, так и ослабленной. Следует отметить, что 14 из 16 пациентов получали нефракционированный гепарин в ходе проведения сеанса хронического гемодиализа. Средний уровень тромбоцитов у них составил $184 \cdot 10^9/\text{л}$, но без статистически значимой разницы с пациентами с нормальной агрегационной активностью.

Немаловажно отметить, что состояние гипoaгрегации тромбоцитов может быть связано с влиянием метаболитов, нарушающих функциональную активность тромбоцитов. Так, известно, что гипoaгрегационная активность тромбоцитов при индукции АДФ, возможно, обусловлена блокадой пуринных P_2 -рецепторов молекулами АТФ или аденозина [13]. Кроме того, агрегация тромбоцитов при индукции с АДФ и АДР может быть также ингибирована любыми пептидами, содержащими последовательность аминокислот Arg-Gly-Asp, которая узнается GP IIb/IIIa-рецепторами [4].

Анализ причин ХБП в исследуемой группе пациентов показал, что хронический гломерулонефрит как заболевание, приводящее к ХПН, встречался с большей частотой у пациентов с нормo- и гиперaгрегацией тромбоцитов (60 и 63% соответственно), чем у пациентов в группе гипoaгрегации (37%).

Известно, что при гломерулонефритах с выраженным иммунопатологическим процессом на территории клубочков с вовлечением эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также при хронических тубулоинтерстициальных нефритах имеет место постоянное воздействие цитокинов (интерлейкина-1, ФНО, интерферона) на эндотелиальные клетки. Как следствие этого прокоагулянтный потенциал эндотелия (тканевый тромбопластин, эндотелин-1, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена) начинает преобладать над антикоагулянтным (простаглин, оксид азота, тромбомодулин). Это соответственно провоцирует сначала локальную, а в дальнейшем и общую активацию тромбоцитарного звена гемостаза. При этом лабораторным признаком данного процесса являются

Таблица 2

Результаты исследования плазменного гемостаза у пациентов с хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

Агрегационная активность тромбоцитов	АТШ, %	Фибринолиз, с	D-димер, нг/мл	РФМК, мг/дл	Тромбиновое время, с	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с
Референсные интервалы	80–120	70–85	0–0,5	0–4	14–22	2–4	28–40
Состояние гипоагрегации тромбоцитов ($n = 38$)	85,4±3,5	78,4±5,5*	0,7±0,1	17,2±3,0	28,6±2,6	3,4±0,18	35,4±0,9
Состояние нормаагрегации тромбоцитов ($n = 10$)	85,4±4,3	103±8,6	0,6±0,1	17,4±3,3	23±1,36	3,5±0,2	37,6±0,9
Состояние гиперагрегации тромбоцитов ($n = 13$)	84±4,6	111±9,4	0,9±0,3	17±2,2	21,1±1,2	3,4±0,2	36,1±0,7

Примечание. * – $p = 0,001$; n – число пациентов.

Таблица 3

Результаты исследования биохимических показателей у пациентов с хронической болезнью почек на фоне программного гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

Агрегационная активность тромбоцитов	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Альбумин, г/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л
Референсный интервал	44–88	2,7–8,3	35–45	0,85–1,45	2,1–2,6	1,12–1,33	135–150	3,8–5,4
Состояние гипоагрегации тромбоцитов ($n = 16$)	872±60	25,6±1,18	39,8±0,92	1,98±0,17	2,3±0,8	1,08±0,051	138±1,6	6,0±0,2
Состояние нормаагрегации тромбоцитов ($n = 10$)	990±58	30,8±3,0	41,3±0,8	1,85±0,008	2,32±0,01	1,09±0,034	138±2,1	6,2±0,8
Состояние гиперагрегации тромбоцитов ($n = 13$)	1137±59	27,4±1,6	40,6±0,84	2,42±0,2*	2,11±0,01*	0,93±0,06**	139±1,3	5,8±0,17

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p = 0,07$; n – число пациентов.

ся повышение содержания тромбоксана A_2 , активности фактора тромбоцитов IV, агрегационной активности и активация плазменного звена гемостаза [1–4, 7, 9]. Последнее нашло подтверждение в проведенном нами исследовании (табл. 2).

Как следует из табл. 2, повышение маркеров тромбинемии было отмечено у всех пациентов, включая группу с нормаагрегацией тромбоцитов. Так, средние значения D-димеров и РФМК были значительно повышены на фоне снижения фибринолитической активности, что косвенно свидетельствует о наличии хронического ДВС-синдрома. Так, известно, что на фоне повреждающего воздействия компонентов диализного контура на форменные клетки крови, а также влияния на компоненты свертывающей системы неэкскретируемых почками продуктов метаболизма закономерно возникает гиперкоагуляционный синдром, провоцирующий развитие тромботического состояния. В нашем исследовании была отмечена корреляционная связь между фибринолитической активностью и уровнем агрегационной активности тромбоцитов в группах норма- и гиперагрегации тромбоцитов ($r = 0,736$ и $r = 0,688$ соответственно). Фибринолитическая активность плазмы в группе с гипоагрегационной активностью тромбоцитов была значимо выше, чем в группе с нормаагрегацией тромбоцитов ($p = 0,001$). Следует отметить, что статистически значимого различия других показателей гемостаза по сравнению с таковыми в группе пациентов, имеющих нормальную агрегационную активность, нами не было выявлено.

Следующим этапом нашей работы явилось выявление возможных корреляций между агрегационной функцией тромбоцитов и уровнем различных метаболитов, что потребовало исключения из групп с состоянием гипоагрегации тромбоцитов пациентов, принимающих дезагреганты (табл. 3).

Известно, что состояние гипоагрегации тромбоцитов у пациентов с ХБП связано с повышенными уровнями мочевины [8, 13], обуславливающей снижение кислородного поглощения и содержания АДФ в тромбоцитах. Так, в работе

Н. Horowitz и соавт. [14] указывается на возможность ингибции АДФ продуктами расщепления мочевины, что обуславливает формирование состояния гипоагрегации тромбоцитов при индукции АДФ. В ходе нашего исследования увеличения уровня мочевины у пациентов с состоянием гипоагрегации тромбоцитов не было выявлено по сравнению с пациентами с норма- и гиперагрегационной активностью тромбоцитов. Различия в уровнях мочевины в исследуемых группах пациентов статистически незначимы. Следует отметить, что в нашем исследовании уровень альбумина был также сопоставим у всех пациентов, хотя, по данным Е. А. Мовчан [5] и Н. Ю. Наточиной, гиперагрегация тромбоцитов может быть обусловлена снижением количества альбумина, который не в состоянии связать арахидоновую кислоту, приводя к избыточному образованию тромбоксана A_2 .

Нами была выявлена обратная зависимость между состоянием гиперагрегации тромбоцитов и уровнем кальция в сыворотке пациентов с ХБП. Известно, что поступлению кальция в тромбоцит постоянно противостоит Ca-выделяющая система (кальциевая помпа, регулируемая Ca, Mg-АТФазой и Na/Ca-каналы, регулируемые Na, K-АТФазой). Тем не менее поступление Ca^{2+} из плазмы в интактный тромбоцит все же происходит, что может иметь значение для пополнения его запасов в гранулах хранения, а при действии на мембрану определенных веществ играет роль в повышении уровня кальция, опосредующего реакции активации [9]. Возможно, в условиях постоянной активации тромбоцитов при ХБП на фоне программного гемодиализа происходит депонирование ионизированного кальция в тромбоцитах в больших количествах, чем в физиологических условиях, тем самым способствуя снижению Ca^{2+} в плазме. Это наряду с другими факторами определяет более выраженную агрегационную готовность тромбоцитов.

Существуют данные о прямой зависимости между низкими концентрациями внеклеточного ионизированного кальция и количеством мест связи с фибриногеном на

рецепторе GPH β /3 α [10, 14], что обуславливает усиление агрегационной активности тромбоцитов. Именно низкие концентрации плазменного Ca $^{2+}$, по данным ряда авторов, обуславливают более выраженный эффект адреналина на α_2 -рецепторы тромбоцитов [9, 13]. В нашем исследовании были выявлены отрицательные слабые и средние корреляционные связи между уровнем Ca $^{2+}$ и кальция общего со степенью агрегации тромбоцитов при индукции АДР ($r = -0,429$ и $r = -0,580$). Таким образом, исходно низкий уровень Ca $^{2+}$ у пациентов с ХБП, возможно, способствует развитию состояния гиперагрегации тромбоцитов при индукции АДР.

Уровень неорганического фосфата был повышен у всех пациентов в исследуемой выборке ХБП за счет снижения его фильтрации в почечных клубочках, но в группе пациентов с состоянием гиперагрегации тромбоцитов его значение было достоверно выше, чем в других группах пациентов. Анализ доступной нам литературы не привел к объяснению данного факта. Возможно, гиперфосфатемия такой степени приводит к изменению синтеза макроэргических соединений (АТФ, АДФ) и таким образом влияет на агрегационную функцию тромбоцитов.

Вывод. В процессе исследования нами были выявлены зависимости: между усилением агрегационной функции тромбоцитов и наличием хронического гломерулонефрита в анамнезе как причина ХПН; между состоянием гиперагрегации тромбоцитов при индукции АДР и депрессией фибринолитической активности плазмы; между состоянием гиперагрегации тромбоцитов при индукции АДР и низким уровнем

общего и ионизированного кальция; между высоким уровнем неорганического фосфора и усилением агрегационной функции тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзгоева Ф. У., Гатагонова Т. М. // Тер. арх. – 2010. – № 1. – С. 51.
2. Долгов В. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: РМАПО, 2005. – С. 176–183.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – СПб., 2008. – С. 241–273.
4. Клиническая биохимия / Бочков В. Н., Добровольский А. Б., Кушлинский Н. Е. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 224–238.
5. Мовчан Е. А. // Бюл. сиб. мед. – 2008.
6. Морозова В. Т., Авдеева Н. А. Коагулологические синдромы. Лабораторная диагностика. – М., 2006.
7. Папаян А. В. Патогенез геморрагического диатеза при почечной недостаточности: Сборник статей / Под ред. А. Ф. Тур. – Л., 1972.
8. Ставрова Т. С., Тов Н. Л., Мовчан Е. А. // Тер. арх. – 2007. – № 6.
9. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб., 2000. – С. 36–40; 52–53; 80–90; 144–145.
10. Kroll M. N., Schafer A. I. // Blood. – 1989.
11. Packham M. A., Mustard J. F. // Progress in hemostasis and thrombosis. – New York, 1984. – P. 211–288.
12. Schneider W., Schumacher K., Gross R. // Thromb. Diath. Haemorrh. – 1969. – N 1. – P. 208–209.
13. Siess W. // Physiol. Rev. – 1989. – Vol. 69. – P. 58–178.
14. Horowitz H., Cohem B., Martinez P. // Blood. – 1967. – Vol. 30, N 3. – P. 331.

Поступила 13.03.12

© Э. Ф. БАРИНОВ, О. Н. СУЛАЕВА, 2012

УДК 616.151.5-092:612.111.7

Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева

РОЛЬ ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Обсуждается роль АДФ и АТФ и их рецепторов в регуляции функционального состояния тромбоцитов, поддержании гомеостаза сосудистой стенки и координации воспалительно-репаративного процесса. На тромбоцитах представлены три варианта пуриновых рецепторов: P2X $_1$ – катионный канал, активируемый АТФ, и P2Y $_1$ и P2Y $_{12}$ – ассоциированные с G-белками и активируемые АДФ. Авторы рассматривают внутриклеточные механизмы реализации эффектов АДФ и АТФ в тромбоцитах, механизмы их десенситизации, связь с метаболизмом арахидоновой кислоты и тирозинкиназами, роль в регуляции внутриклеточного уровня Ca $^{2+}$. Приводятся данные о полиморфизме рецепторов P2Y, обсуждается роль этого феномена в нарушении тромбогенеза, развитии патологии сердечно-сосудистой системы и резистентности к антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: тромбоциты, пуриновые рецепторы

E.F. Barinov, O.N. Sulayeva

THE ROLE OF PURINE RECEPTORS OF THROMBOCYTES IN REGULATION OF HEMOSTASIS

The article discusses the role of ADP and ATP and their receptors in regulation of functional state of thrombocytes, maintenance of vessel wall homeostasis and coordination of inflammatory reparative process. The thrombocytes carry three modes of purine receptors: P2X $_1$ (cationic channel activated by ATP) P2Y $_1$ and P2Y $_{12}$ (associated with G-proteins and activated by ADP). The article considers intracellular mechanisms of implementation of effects of ADP and ATP in thrombocytes mechanisms of their desensitization, relationship with metabolism of arachidonic acid and tyrosine kinase and role in regulation of intracellular concentration of Ca $^{2+}$. The data concerning polymorphism of receptors P2Y is presented. The role of this phenomenon in thrombogenesis disorders, development of pathology of cardio-vascular system and resistance to anti-thrombocyte therapy is discussed.

Key words: thrombocytes, purine receptor