







**В.П. МИЩЕНКО, Г.А. ЛОБАНЬ,
И.В. МИЩЕНКО**

A(II) Rh+
0(I) Rh-

**ГРУППЫ КРОВИ,
гемостаз,
питание
и ЗДОРОВЬЕ**

	$\alpha\beta$	β	α
A			
B			

**В.П. МИЩЕНКО, Г.А. ЛОБАНЬ,
И.В. МИЩЕНКО**

**ГРУППЫ КРОВИ,
гемостаз,
питание
и ЗДОРОВЬЕ**

Полтава 2007

УДК 612.39+616-005.2+615.825.4

Мищенко В.П., Лобань Г.А., Мищенко И.В. Группы крови, гемостаз, питание и здоровье. – Полтава: АСМИ, 2007. - 120 с.

В монографии приведены сведения литературы и собственные данные авторов, посвященные изучению проблемы взаимосвязи процесса гемостаза с группами крови в системе АВО. Детально описаны возможные варианты этих взаимосвязей у здоровых людей, а также представлены отдельные данные, характеризующие возможности питания в соответствии с группой крови с целью профилактики атеросклероза и его осложнений.

Книга предназначена для работников медицинских профессий, но может представлять определенный интерес и для широкого круга читателей. Она может быть также использована и как **учебное пособие для углубленного и самостоятельного изучения** таких разделов физиологии (медицины в целом), как учение о группах крови, современный механизм свертывания крови, питание в современных условиях жизни человека для студентов-медиков всех факультетов и курсов медицинских Вузов.

Рецензенты.

Доктор медицинских наук, профессор Читинской медицинской академии (Чита, Россия), Заслуженный деятель науки России **Кузник Б.И.**

Доктор медицинских наук, профессор Буковинского медицинского университета (Черновцы, Украина) **Ходоровский Г.И.**

ISBN 966-7653-30-7

© В.П.Мищенко, Г.А.Лобань, И.В.Мищенко, 2007.
© «АСМИ»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1 УЧЕНИЕ О ГРУППАХ КРОВИ	9
1.1. Система АВО	9
1.2. Система резус (Rh) и другие.	15
1.4. Группы крови и заболеваемость.	26
Литература к главе 1	29
Глава 2. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА	33
2.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.	34
2.2. Свертывание крови	36
2.3. Естественные антикоагулянты.	46
2.4. Фибринолиз	49
2.5. Регуляция сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза.	53
Литература к главе 2	62
Глава 3. ГРУППЫ КРОВИ И ЕЕ СВЕРТЫВАНИЕ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ	69
Литература к главе 3	82
Глава 4 ПИТАНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С ГРУППАМИ КРОВИ, КАК ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ЕЕ СВЕРТЫВАНИЯ	89
4.1. Избыточное калоригенное питание и свертывание крови ..	91
4.2. Влияние пищевой липемии на свертывание крови	93
4.2. Белки пищи и их влияние на свертывание крови	98
4.3. Углеводы пищи и их влияние на свертывание крови	100
4.4. Минеральные соли, микроэлементы и их влияние на свертывание крови	101
4.5. Витамины и их влияние на свертывание крови	105
Литература к главе 4	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – антиген
АДФ – аденозиндифосфат
АОС – антиоксидантная система
АТФ – аденозинтрифосфат
ВМК – высокомолекулярный кининоген
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ПДФ – продукты деградации фибрина
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ТЭГ – тромбоэластограмма
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ФАС – физиологическая антиоксидантная система
ФАТ – фактор, активирующий тромбоциты
ФНО – фактор некроза опухолей
HLA – человеческие лейкоцитарные антигены
РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1
P_gG – простагландин G
P_gH – простагландин H
ТАFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
TF – тканевой фактор
TRFI – ингибитор внешнего пути свертывания
TNF – тумор-некротический фактор
t-PA – тканевой активатор плазминогена
u-PA – активатор плазминогена урокиназного типа
vWF – фактор фон Виллебранда

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время в клинической практике нередко прибегают к переливаниям крови. И хотя на данный период развития науки имеется много данных о групповой дифференциации в человеческом организме, вопрос этот еще очень далек от своего окончательного разрешения. Это связано с тем, что постоянно открываются новые, ранее неизвестные, данные изосерологии.

В последние десятилетия появилась целая серия работ о взаимосвязи групп крови с различными состояниями организма. Даже возникло такое понятие: «Группа крови как маркер здоровья». Под этим понимают не только определенное поведение, образ жизни в зависимости от групп крови, но и генетически заложенная предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Так как в генезе многих (если не большинства) заболеваний лежат нарушения в системе гемостаза (как неспецифической реакции на действие физических, химических, бактериальных, вирусных и других воздействий на организм), то несомненно, что знания об особенностях свертывания крови у людей различной групповой принадлежности могут значительно помочь в раскрытии механизмов их возникновения.

Роль наследственности в развитии, например, атеросклероза, ишемической болезни сердца и других заболеваний человека сегодня не вызывает сомнений. Наследственность, возможно, является тем свойством организма, через которое реализуется действие признанных факторов риска. Можно предположить, что какие-то особенности генотипа определяют судьбу людей с одинаковыми исходными характеристиками, живущих в одинаковых «стрессовых» условиях. Естественно, что одной из наиболее доступных генетических характеристик организма являются группы крови, в частности, в системе АВО.

Групповая принадлежность не служит для человека безразличным селекционным свойством, а является проявлением индивидуальной биохимической «настройки» организма, обеспечивает индивидуальную способность специфически реагировать на различные факторы окружающей среды.

Можно полагать, что групповые маркеры крови определяют особенности гемокоагуляции у здоровых людей. Изначально же повышенный генетически определенный коагуляционный потенциал

крови может служить благоприятным фоном развития, например, сердечно-сосудистых заболеваний. Не случайно, очевидно, люди с группой крови А(II), у которых самые высокие показатели свертывания, составляют группу риска развития атеротромбоза, а у людей с группой О(I) чаще возникают кровотечения (коагулирующая активность их крови самая низкая).

С нашей точки зрения, знания об особенностях гемокоагуляции у здоровых людей с различной группой крови, могут помочь не только в объяснении развития того иного заболевания, но и в составлении программы оздоровления, профилактики этих заболеваний. В их число может входить учет взаимосвязи между группой крови и типом высшей нервной деятельности людей, их физической активностью, характером питания и другими факторами, определяющими здоровый образ жизни. Все это возможно потому, что от группы крови зависят способность противостоять стрессам, состояние психики, эффективность обмена веществ, крепость иммунной системы, пищеварение и другие реакции организма.

Авторы.

ВВЕДЕНИЕ

Учение о группах крови возникло из потребностей клинической медицины. Несмотря на то, что кровь пытались переливать еще в глубокой древности, этот метод стали широко и с успехом применять в клинической медицине только в XX веке. На заре этого века в работах американца Шаттока появились первые указания на способность сыворотки человека вызывать склеивание эритроцитов другого человека.

В 1901 году Ландштейнер показал, что сыворотка, как больных, так и здоровых людей во многих случаях способна давать агглютинацию (склеивание) одинаково как с эритроцитами больных, так и здоровых людей. Это получило название **изогемагглютинации**. Эта реакция наступает при смешивании сыворотки крови и эритроцитов, взятой у одних людей, у других - агглютинация не наступает. На основании своих исследований Ландштейнер пришел к выводу, что все люди по способности сыворотки и эритроцитов их крови давать явление изогемагглютинации могут быть разделены на три группы.

В 1907 году Янский, обследуя групповую принадлежность людей, установил наличие 4-х групп. Он же дал группам крови порядковые обозначения римскими цифрами I, II, III, IV. В 1921 году на съезде американских бактериологов, иммунологов и патологов приоритет был признан за Янским и предложено было пользоваться его номенклатурой. В 1928 году в гигиенической комиссии Лиги наций была принята буквенная номенклатура, рекомендованная ещё в 1910 году Дунгерном и Гиршфельдом.

Различия агглютинабельных свойств эритроцитов зависят от имеющихся в них определенных специфических для каждой группы веществ – **агглютиногенов**, которые по их предложению обозначают латинскими буквами «А» и «В». Эта буквенная номенклатура в настоящее время принята во всем мире. В соответствии с этим обозначением эритроциты одних лиц не содержат агглютиногенов А и В (I группа по Янскому, или 0 группа), эритроциты других содержат агглютиноген А (II группа крови), эритроциты третьих лиц содержат агглютиноген В (III группа крови), эритроциты четвертых содержат агглютиногены А и В (IV группа крови).

В дальнейшем, было открыто много различных агглютиногенов на эритроцитах, которые убеждают нас в том, что отличия одной группы крови от другой еще более дифференцированно.

Группа крови является не каким-то инертным фактором и учитывать ее необходимо не только тогда, когда возникает некая потребность во врачебном вмешательстве. Этот «инертный фактор» всегда был движущей силой человеческого выживания, средством адаптации к новому климату, окружению, к потребляемой пище и другим факторам. Некоторые антропологи полагают, что группа крови – гораздо более важный показатель индивидуальности (или подобия), чем расовая принадлежность. Генетические показатели предков живут в нашей крови. Считают, что группа 0 – самая древняя с мощной иммунной системой. Группа А – появилась тогда, когда возникла необходимость переключаться на питание продуктами земледелия и соответственно изменить образ жизни. Группа В – появилась вследствие слияния популяций и адаптации к новым климатическим условиям. Группа АВ – это продукт слияния толерантной группы А и более сбалансированной группы В.

Группа крови является ключом к иммунной системе организма. Она контролирует влияние вирусов, бактерий, инфекций, химических веществ, стрессов и всех прочих внешних факторов и условий, с которыми имеет дело. Антигены, определяющие группу крови, настолько чувствительны, что при их эффективном действии для иммунной системы создается надежная «служба безопасности».

Существует много независимых друг от друга антигенных систем, которые определяют отличие одной группы крови от другой. Для клинической практики первостепенное значение имеет система АВО. Второе место занимает система резус. Другие антигенные системы имеют меньшее значение в практике переливания крови, но важны с разных иных позиций, как в медицине, так и в науке в целом.

Исходя из потребностей медицины, мы провели анализ литературы, а также представили в данной книге собственные данные об особенностях свертывания крови у здоровых людей и больных атеросклерозом различной групповой принадлежности по системе АВО.

ГЛАВА 1.

УЧЕНИЕ О ГРУППАХ КРОВИ

Группы крови – это совокупность нормальных иммуногенетических признаков, изоантигенная структура эритроцитов и специфичность антиэритроцитарных антител, обуславливающая возможность объединения людей в определенные группы [1,2,3,4, 8,29,30,37,38,39,44].

1.1. СИСТЕМА АВО

Реакция изоагглютинации, положенная в основу деления людей по группам крови, рассматривается как реакция иммунитета, а агглютинационные свойства эритроцитов – как антигены, которые имеют в сыворотке (плазме) соответствующие антитела. В данной системе агглютиногены (антигены), находящиеся в эритроцитах, обозначают латинскими буквами **A** и **B**. А агглютинины (антитела), находящиеся в сыворотке (плазме) крови обозначают греческими буквами α и β .

В крови одного и того же человека не может быть одноименных агглютиногенов и агглютининов, ибо в противном случае у здоровых людей происходило бы массовое склеивание эритроцитов, что несовместимо с жизнью. Дифференцировка крови на группы по системе АВО основана на четырех различных комбинациях двух агглютиногенов и агглютининов.

У лиц **первой группы крови** эритроциты не содержат агглютиногенов **A** и **B**, поэтому первую группу крови обозначают символом **0(I)**: в сыворотке крови этой группы имеются агглютинины α и β .

Вторая группа крови – **A(II)** характеризуется наличием в эритроцитах агглютиногена **A**, а в сыворотке – агглютинина β .

В эритроцитах лиц с **третьей группой крови** – **B(III)** имеется агглютиноген **B**, а в сыворотке – агглютинин α .

Четвертая группа крови – **AB(IV)** является противоположностью первой. В ее эритроцитах имеются оба агглютиногена – **A** и **B**, а соответствующие агглютинины в сыворотке отсутствуют.

Исходя из всех этих данных, можно вывести основные свойства четырех групп:

Группа 0(I)αβ. Эритроциты этой группы не содержат агглютиногенов и, следовательно, не дадут реакции агглютинации ни с какими сыворотками, так как отсутствует один из компонентов этой реакции. Сыворотка же, имея оба агглютинина, агглютинирует эритроциты всех прочих групп, потому что их эритроциты всегда содержат тот или иной агглютиноген.

Группа A(II)β. Эритроциты этой группы агглютинируют с сыворотками первой и третьей группами крови. Сыворотка этой группы агглютинирует эритроциты третьей и четвертой групп крови.

Группа B(III)α. Эритроциты этой группы дадут реакцию агглютинации с сыворотками первой и четвертой групп крови. Сыворотка же агглютинирует эритроциты второй и четвертой групп крови.

Группа AB(IV). Эритроциты этой группы крови содержат оба агглютиногена и поэтому способны давать реакцию агглютинации с сыворотками всех остальных групп. Сыворотка не содержит никаких агглютининов и ни с какими эритроцитами реакции агглютинации давать не может.

Таким образом, каждая группа крови обладает определенными серологическими свойствами.

Биохимия антигенов системы АВО. Групповые вещества А и В относятся к полисахаридам. Они связаны в мембране эритроцитов с липидами и белками. Очищенные групповые вещества содержат около 85% углеводов. Среди них наибольшее значение имеют: α-гексоза, D-галактоза, α-метилпентоза, l-фукоза, N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетил-D-галактозамин и другие. Основной химической структуры, характерной для разных групп человеческой крови, является цепочка повторяющихся молекул сахара — фукозы.

Специфические групповые свойства антигенов А и В обусловлены не только составом входящих в них углеводных компонентов, но и пространственной композицией. На основе общности углеводного строения антигенов А и В предприняты успешные попытки получения крови, лишенной изоантисгенных свойств («универсальной крови»). Путем воздействия на эритроциты А и В ферментами растительного, животного и бактериального происхождения удалось получить эритроциты с серологическими свойствами группы 0(I).

Подгруппы крови в системе АВО. Еще в начале прошлого века после открытия групп крови было показано, что антиген А не является однородным. Агглютиноген А, содержащийся в эритроцитах людей A(II) и AB(IV), неоднороден и может быть представлен в виде

двух вариантов (подгрупп) – A_1 и A_2 . Эритроциты, имеющие агглютиноген A_1 , отличаются от эритроцитов с агглютиногенами A_2 более выраженной агглютинационной и адсорбционной способностью по отношению к агглютинаинам α . Среди лиц со второй и четвертой группами подгруппа A_2 выявляется у 12%, чаще у лиц четвертой группы (каждый 5-6-ой человек с четвертой группой является носителем слабого A_2 - антигена).

В этих случаях, важно помнить, что у лиц с подгруппами крови A_1 и A_2 в сыворотке могут присутствовать иррегулярные антитела – экстраагглютинины. У лиц, имеющих группы $A_2(II)$ и $A_2B(IV)$, могут быть экстраагглютинины α_1 , у лиц с группами крови $A_1(II)$ и $A_1B(IV)$ – экстраагглютинины α_2 . Экстраагглютинины α_1 обнаруживаются примерно у 25% лиц с группой крови $A_2B(IV)$ и у 1-2% лиц с группой крови $A_2(II)$. Экстраагглютинины α_2 выявляются значительно реже.

О существовании подгрупп крови следует постоянно помнить при определении групп крови, особенно у доноров. Из-за слабой агглютинабельности эритроцитов A_2 , недостаточной продолжительности наблюдения за реакцией, наличия экстраагглютининов кровь подгруппы $A_2\alpha, \beta(II)$ может быть ошибочно отнесена к группе $O\alpha, \beta(I)$, а кровь подгруппы $A_2B\alpha_1(IV)$ – к группе $B\alpha(III)$, что приводит к серьезным осложнениям при гемотрансфузиях. Кровь со слабыми A_2 - агглютиногенами в эритроцитах и наличием в сыворотке экстраагглютининов α , выявляется часто (в одном из 250-300 образцов крови).

Концентрация агглютиногенов на поверхности мембраны эритроцитов чрезвычайно велика. Так, один эритроцит группы крови A_1 содержит в среднем от 900 тыс. до 1,7 млн. антигенных детерминант, или рецепторов к одноименным агглютиногенам. Эритроциты группы A_2 имеют всего около 250-260 тыс. антигенных детерминант, что объясняет меньшую активность этого агглютиногена.

Различия в группе $A(II)$ не исчерпываются наличием двух подгрупп A_1 и A_2 . Описаны и более слабые, чем A_2 , варианты – A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , ... A_n , A_o , A_x и т.д. Несмотря на то, что указанные агглютиногены редко встречаются, с существованием их необходимо считаться, как с возможным источником ошибок при определении групп крови. Это особенно важно в отношении четвертой группы крови. Хотя и принято считать, что в сыворотке группы $AB(IV)$ нет агглю-

тининов, это неверно, так как в сыворотке крови подгруппы A_2B довольно часто встречается экстраагглютинин α_1 .

Все это в равной мере относится и к агглютиногену В, который может иметь разновидности – B_1, B_2, B_3 и т. д. С увеличением порядкового номера агглютиногена число детерминат уменьшается.

Следует также учитывать, что большинство человеческих эритроцитов несет антиген Н. Этот антиген всегда находится на поверхности клеточных мембран у лиц с группой крови 0, а также присутствует в качестве скрытой детерминанты на клетках людей группы крови А, В и АВ. Н – это агглютиноген, из которого образуются А и В агглютиногены. У лиц первой группы крови антиген доступен действию анти-Н-антител, которые могут встречаться у людей II, III и IV групп крови. Это обстоятельство может послужить причиной гемотрансфузионных осложнений при переливании форменных элементов первой группы людям, имеющим другие группы крови. В настоящее время система АВО часто обозначается как АВН, а вместо терминов агглютиногены и агглютинины применяются термины **антигены и антитела**.

Генетика антигенов АВО. Формирование групповых факторов А, В и 0 связывают с действием одноименных генов на субстанцию Н, являющуюся общим предшественником всех трех антигенов. Один из трех аллельных генов (А, В или 0) передается от матери, другой (А, В или 0) – от отца. Одновременное наследование от одного из родителей двух генов – казуистика.

Потомству передается только одна из 6 возможных комбинаций трех аллельных генов: гомозиготная (00, АА, ВВ), когда оба наследуемые гены идентичны, или гетерозиготная (А0, В0, АВ), когда наследуемые гены неодинаковы. Таким образом, лица группы крови А(II) и В(III) могут быть гомо- и гетерозиготными. Лица группы 0(I) всегда гомозиготны, а группы АВ(IV) – всегда гетерозиготны.

Наследование антигенов А и В происходит по кодоминантному типу. Вопрос о типе наследования фактора 0 остается дискуссионным. Отсутствие естественных агглютининов к антигену 0, подобных антителам α и β , создает видимость доминирования антигенов А и В над фактором 0. Однако последний может быть обнаружен в эритроцитах гетерозигот А0 и В0 при помощи иммунных сывороток анти-0. Агглютинины наследуются в корреляционной связи с агглютиногенами в виде трех сцепленных признаков $0\alpha\beta$, $A\beta$ и $В\alpha$. Поскольку между антигенами и антителами существует строгая за-

активности, анализ данных, касающихся наследования, часто ограничивается учетом только групповых факторов А, В и 0.

У матерей, имеющих группу АВ, дети могут стать носителями антигена А, В или АВ. В последнем случае отец должен обязательно иметь группу АВ. При такой комбинации ребенок не может иметь группу 0. Если же мать имеет группу 0, то дети никогда не смогут иметь группу крови АВ. В то же время они могут относиться к первой группе крови, если отец имеет 0 группу или является гетерозиготом — А0 или В0. Дети таких родителей могут иметь вторую или третью группу крови, независимо от того, является ли отец гомозиготным или гетерозиготным по названным группам крови. Если один из родителей будет гетерозиготным по группе А, а другой по группе В, то ребенок может иметь группу 0, А, В и АВ. В случае же гомозиготного сочетания этих групп крови ребенок не может иметь первую группу крови, но может принадлежать ко второй, третьей или четвертой группам крови. Несовпадение групп крови с теоретическими возможными, вариантами наследования может быть объяснено либо неправильным определением групп крови (что, к сожалению, совершенно реально в жизни), либо внебрачным зачатием ребенка.

Антитела против антигенов АВО. Противогрупповые изогемагглютинины α и β являются естественными антителами. Способность к их выработке передается по наследству. Высота титра антител α и β также предопределена генетически. Изогемагглютинины α и β проявляют одинаковую агглютинирующую активность по отношению к соответствующим эритроцитам, как в соленой, так и в коллоидной среде. Они являются полными холодовыми агглютинидами. Температурный оптимум их действия находится в пределах 2-4°C. Однако температурная амплитуда их действия достаточно широка. Они могут реагировать с эритроцитами при комнатной температуре и температуре 37°C. Повышение температуры снижает их агглютинирующие свойства, что необходимо учитывать при определении группы крови. Они термолабильны, относительно непродолжительное их прогревание при температуре 70°C приводит к разрушению. В процессе длительного хранения крови групповые агглютинины постепенно утрачивают свою активность, причем агглютинины β раньше, чем агглютинины α .

Изогемагглютинины могут реагировать не только с антигенами эритроцитов человека, но и с целым рядом веществ, близких по

своему строению к этим антигенам (различными возбудителями инфекций, патогенными бактериями и другими).

Правила совместимости крови по системе АВО. Совместимой является одногруппная кровь. Некоторые иногруппные сочетания крови также возможны, но больше теоретически. Понятия «универсальный донор» и «универсальный реципиент» весьма опасны на практике. У отдельных лиц 0 группы титр агглютининов α и β очень высок, что может вызвать трансфузионные осложнения. Нередко α -агглютинины у лиц с группой крови 0 обладают выраженными гемолитическими свойствами. Доноры группы крови А и В с высоким титром агглютининов также могут оказаться опасными для реципиента крови АВ. Поэтому лучше всего придерживаться принципа строгого соответствия группы крови донора и реципиента.

Формирование групп крови в системе АВО у плода и детей, изменчивость групп крови. Агглютиногены А и В формируются уже на 2-3 месяце беременности у плода. Эти агглютиногены обладают чрезвычайно низкой способностью к агглютинации. Даже у новорожденных она в 5-10 раз ниже, чем у взрослых людей. Однако постепенно титр агглютиногенов и их способность образовывать иммунные комплексы с соответствующими агглютинидами возрастает, достигая функций взрослых людей к 10-20 годам.

Агглютинины α и β в онтогенезе возникают гораздо позже, чем агглютиногены. К моменту рождения ребенка титр агглютининов очень низок (а у половины детей они вообще могут отсутствовать). Все это свидетельствует о серьезной опасности переливаний крови у детей.

Следует также обратить внимание на то обстоятельство, что у больного человека группа крови может измениться! Это может происходить, например, при лейкозах, когда осуществляется пересадка аллогенного костного мозга. При этом в качестве доноров используются родственники больного. Однако у них могут не совпадать группы крови по системе АВО. Успешное же приживление донорского костного мозга констатируется по появлению химер, то есть эритроцитов донорского фенотипа. Судьба таких кровяных химер в организме реципиента неодинакова. В одних случаях эритроциты реципиента полностью замещаются донорскими эритроцитами и, следовательно, у больного изменяется группа крови. В других случаях в крови реципиента циркулируют собственные эритроциты и эритроциты донора. Но существует и третий вариант, когда при-

через месяц после трансплантации костного мозга у больных появляются клетки, которые несут антигены и донора, и реципиента одновременно. Это уже не отдельно А-фенотип или В-фенотип, а новый – АВ-фенотип. По всей видимости, сразу же после трансплантации основная масса клеток несет агглютиногены реципиента, а меньшая – агглютиногены донора, и еще меньшая – агглютиногены и донора, и реципиента в одной клетке, возникшей в результате генетической перестройки. Возможен и такой вариант, что после трансплантации может не только изменяться группа крови, но и клетки донора и реципиента могут потерять свои «родные» антигены. Так, если донор и реципиент были гетерозиготны и имели антигены А и 0 (II группа крови), то после пересадки больной нередко становится обладателем I (0) группы крови.

Значение антигенов и агглютининов системы АВО в медицине и биологии. Вещества подобные групповым агглютиногенам и агглютинином человека, широко распространены в природе. Группоспецифические вещества содержатся в органах, тканях, соках различных животных и птиц, представителей членистоногих, бактерий и вирусов.

Вещества со свойствами α - и β - антител обнаруживаются в семенах и соках растений, рыб, тканях моллюсков. Люди, не имеющие А- и В- веществ, вырабатывают соответствующие антитела к ним и, наоборот, люди, не имеющие антител, вырабатывают соответствующие антигены А и В. Поэтому группы крови в системе АВО выполняют важную барьерную функцию в биологическом взаимодействии человека и окружающей природы. Это очень важно для питания [30,37-39], двигательной активности [8,37-39,44], географической местности проживания [29] и т.п.

Постоянство групповых признаков человека в течение всей его жизни и строгое их наследование используется не только в генетике, но и антропологии, судебной медицине и других областях знаний.

1.2. СИСТЕМА РЕЗУС (Rh) И ДРУГИЕ.

1.2.1. Система резус (Rh- Hr). Первый антиген этой системы Rh₀ (D), названный **резус-фактором**, был открыт в эритроцитах человека в 1940 году американским ученым Винером при помощи сыворотки кроликов, иммунизированных эритроцитами обезьян макак резус. Резус-фактор присутствует в крови 85% людей (**резус-положитель-**

ные люди), у 15% людей этого фактора нет (резус-отрицательные люди).

Номенклатура и генетика антигенов системы резус. Система резус представлена разными антигенами. Как и другие групповые признаки крови человека, передаются по наследству и в течение жизни не меняются. Принято двойное обозначение этой системы символами Ландштейнера-Винера (r, R, R^o, R^+, R'') и символами Рейса-Фишера (D, C, E, d, c, e).

Образование резус антигенов контролируется тремя парами аллельных генов: Dd, Cc, Ee , которые расположены на двух хромосомах. Каждая хромосома способна нести только 3 гена из 6, причем лишь 1 ген из каждой пары – D или d, C или c, E или e . Гены D и d, C и c, E и e являются по отношению друг к другу аллельными. Поэтому эритроциты, не содержащие антигены $rh^+(C)$ или $rh^+(E)$, всегда содержат аллельные антигены соответственно $rh^-(c)$ или $rh^-(e)$ и, наоборот, $rh^-(c), rh^-(e)$ – отрицательные эритроциты неизменно оказываются $rh^+(C), rh^+(E)$ – положительными.

Указанные антигены резус встречаются в эритроцитах в виде одного из 18 возможных сочетаний. Фенотипически каждый человек содержит 5, 4 или 3 антигена резус в зависимости от количества генов, по которым он гомозиготен. Однако генотипическая формула изображается шестью буквами. Например, cDE/Cde , обозначающими, 3 гена резус, унаследованных с хромосомой одного из родителей, 3 – с хромосомой другого. Наиболее часто встречаются комбинации генов резус на наследуемой хромосоме следующие: CDe – 53,2%, CDE – 15,8%, cDE – 14,5%, cde – 12,3%.

Биохимия резус - антигенов. Антигены резус относят к липопотеидам. Они нерастворимы в воде, легко разрушаются под действием высокой температуры и высушивания. Ввиду большой лабильности антиген резус в очищенном виде из эритроцитов человека выделить трудно. Отдельные рецепторы резус - антигенов имеют дисахаридную природу.

Антитела антирезус. Система резус не имеет в норме одноименных агглютининов. Естественные резус-антитела представляют казуистику. Специфичность резус - антител обусловлена антигенами, послужившими причиной изосенсибилизации. Различают два типа антител: полные и неполные. Полные (бивалентные) резус - антитела обладают способностью непосредственно склеивать резус-положительные эритроциты в пробирке без предварительной обра-

ботки. Они встречаются редко, поэтому имеют меньшее значение в трансфузионной практике. Полные резус - антитела относят к классу иммуноглобулинов М (IgM): они имеют большую молекулярную массу, хуже проникают через неповрежденную плаценту. **Неполные (гаммаопицидные, блокирующие)** резус - антитела характеризуются способностью фиксироваться к резус-положительным эритроцитам, не вызывая их склеивания. Они агглютинируют эритроциты только в присутствии коллоидных растворов, протеолитических ферментов или под действием специально приготовленной антиглобулиновой преципитирующей сыворотки. Неполные антитела относят к классу иммуноглобулинов IgG, они значительно чаще образуются, чем полные резус - антитела, легко проникают через плацентарный барьер и поэтому более агрессивны. При изосенсибилизации к резус-фактору сначала образуются полные антитела, которые затем трансформируются в неполные.

Резус - антитела могут вырабатываться у лиц с резус-отрицательной кровью под влиянием попадания в организм резус - антигена.

Значение антигенов системы резус при переливании крови и беременности. Значение резус - антигенов в клинической практике неодинаково. Наиболее важными из них являются 3 антигена: Rh₀ (D), rh (C), rh⁺ (E), обладающие наибольшей иммуногенной активностью. Установлено, что у резус-отрицательных лиц в результате переливания им резус-положительной крови или повторных беременностей резус-положительным плодом могут появиться резус - антитела. На однократную трансфузию 400 мл резус-положительной крови около 30% резус-отрицательных реципиентов реагируют выработкой резус - антител. При повторном переливании резус-положительной крови таким лицам возникают тяжелые осложнения, сопровождающиеся внутрисосудистым гемолизом перелитых эритроцитов. Более 90% посттрансфузионных осложнений, обусловленных резус-несовместимостью донора и реципиента, связаны с разновидностью резус-фактора Rh₀ (D). Людей, в эритроцитах которых присутствует такой антиген, относят к резус-положительным, а людей, эритроциты которых лишены его относят к резус-отрицательным. Иначе подходят к оценке резус - принадлежности лиц, являющихся донорами крови.

В том случае, если эритроциты донора содержат одну из указанных разновидностей резус-фактора, его считают резус-положительным. Резус-отрицательными донорами называют лишь тех лиц,

в эритроцитах которых нет ни одной из трех указанных разновидностей резус-фактора.

Так как резус-фактор передается по наследству, то в случае если женщина резус-отрицательная, а мужчина резус-положительный, то плод может унаследовать резус-фактор от отца, и тогда мать и плод будут несовместимыми по резус-фактору. Установлено, что при такой беременности плацента обладает повышенной проницаемостью по отношению к эритроцитам плода. Даже при незначительном проникновении эритроцитов плода в кровь беременных женщин (до 1 мл) может развиваться резус-конфликт. Эритроциты плода, попадая в кровь матери, приводят к образованию антител (антирезусагглютининов). Проникая в кровь плода перед родами, они вызывают агглютинацию и гемолиз его эритроцитов.

У беременных с группой А, по сравнению с женщинами, имеющими группу 0, в два раза чаще возникает конфликт на почве несовместимости резус-фактора у матери и плода. Более того, установлено, что титр антирезусных антител у новорожденных совместимых с матерью по группам АВО, гораздо больше, чем у несовместимых. Следовательно, опасаться резус-конфликтной ситуации в большей степени следует женщинам II, III, IV групп крови, у которых могут быть общие агглютиногены по системе АВО с агглютиногенами плода [15,18]. Установлено, что иммунные резус - антитела могут сохраняться в крови иммунизированного человека в течение нескольких недель, месяцев или многих лет после иммунизации [4].

1.2.2. Система MNSs. Это сложная полиморфная система, объединяющая 2 самостоятельные системы антигенов MN, Ss и около 30 сопутствующих антигенов: Nu, Ne, Mi^a, Vw, M^ug и другие. Группа крови М встречается у 36% людей, N – у 16%, MN – у 48%. Антитела анти-М и анти-N имеют изоиммунную природу. Естественные антитела анти-М и анти-N чрезвычайно редки. Подобно антителам анти-S и анти-s они могут служить причиной посттрансфузионных реакций.

Группу крови S имеют 10% людей, группу s – 45%, группу Ss – 44%. Фактор S в сочетании с антигеном M встречается в 2 раза чаще, чем фактор № Это послужило основанием для объединения двух пар аллельных генов (MN и Ss) в одну генетическую группу [29].

Все эти антигены учитываются при пересадке тканей и органов. Кроме того, наличие антигенов этой системы дает право судебным медикам решать вопрос об отрицании отцовства [15].

1.2.3. Система Келл (Kell). Включает три пары антигенов: К к; К^r, К^r, Js^a, Js^b, продукция которых контролируется тремя парами одноименных аллельных генов. Существуют три основных варианта сочетаний агглютиногенов этой системы: К₁- группа Келл, К₂- группа Келлано, К₁К₂ – Келл-Келлано.

Наибольшее значение в трансфузиологии имеет антиген Келл (К). По иммуногенной активности этот фактор занимает второе место после антигенов резус. Изосенсибилизация к нему может привести к развитию посттрансфузионных осложнений, а также явиться причиной гемолитической болезни новорожденных. Фактор К частично разрушается под действием протеолитических ферментов.

Фактор Келл встречается сравнительно редко – в 4-12%, а Келлано очень часто – в 98-99%. Вот почему более 90% людей имеют группу Келлано, около 8-10% - группу Келл-Келлано и очень небольшой процент людей (менее 1%) имеет группу Келл. Остальные агглютиногены этой системы встречаются очень редко и практического значения не имеют.

1.2.4. Система Лютеран (Lutheran). Это диаллельная система, содержащая 2 фактора Lu^a и Lu^b. Антиген Lu^a присутствует в эритроцитах 8% людей, а Lu^b – у 99,9%. Антиген Lu^a способен вызывать иммунизацию. Однако антитела к нему встречаются редко. Изредка к этим антигенам встречаются антитела, что при несовместимой по этой системе беременности приводит к легкой гемолитической болезни новорожденных.

1.2.5. Система Р. Известны 2, качественно отличающихся, антигена этой системы: Р₁ Р₂. Отсутствие этих антигенов обозначают буквой р. Антиген Р₁ встречается у 74% лиц, Р₂ – у 26%.

Происхождение антител анти-Р₁ двойное. Встречаются естественные антитела и реже изоиммунные. При отсутствии антигена Р₁ у носителей антигенов Р₂ и р анти-Р₁-антитела могут появляться в результате повторных гемотрансфузий или инвазии эхинококком и некоторыми гельминтами, у которых имеются антигены, сходные с антигеном Р₁ человека. Антитела анти-Р₁ относятся к полным холодовым антителам. Они имеют низкую активность, однако с их присутствием связывают наблюдаемые при гемотрансфузиях реакции.

Отмечена связь между системой антигенов Р и холодовой пароксизмальной гемоглобинурией.

1.2.6. Система Левис (Levis). Эта система объединяет 4 антигена: Le^a, Le^b, Le^c, Le^d. Наиболее изучены первые два. Антигены этой

системы тесно связаны с системой АВО. Лица, содержащие антигены $Le^b Le^d$, являются выделителями (секреторами) групповых веществ А, В и Н, которые легко обнаруживаются в их слюне, пищеварительных соках и других секретах. Лица с фенотипом $Le^{(a+c)}$ групповых веществ не выделяют. Их относят к несекреторам.

Антигены системы Левис относят к серии сывороточных групповых факторов, которые адсорбируются на поверхности эритроцитов и определяют их антигенную характеристику в отношении Le фактора. Практическое значение антигенов системы Левис в трансфузиологии сравнительно невелико. Описаны отдельные посттрансфузионные реакции, связанные с изосенсибилизацией к фактору Le^a и Le^b .

1.2.7. Система Даффи (Duffy) представлена двумя антигенами: Fy^a и Fy^b . Фактор Fy^a встречается у 74% лиц русской национальности, фактор Fy^b – у 85% людей. Люди, являющиеся гетерозиготами $Fy^{(a+b)}$, составляют 48%. У некоторых народов (эскимосы) частота выявления антигена Fy^a – 100%. Фактор Fy^b в отличие от Fy^a менее иммуногенен. Антитела к нему встречаются реже, посттрансфузионные осложнения не описаны. Фактор Fy^a является более иммуногенным. Отмечены случаи тяжелых посттрансфузионных осложнений, обусловленных несовместимостью крови донора и реципиента по антигену Fy^a .

1.2.8. Система Кидд (Kidd). Эта система образуется двумя аллельными генами: Jk^a и Jk^b . Эти антигены встречаются одинаково часто у 75% лиц, что обуславливает одинаковую частоту гомозигот – 25%. Изосенсибилизация к антигену Jk^a носит сопутствующий характер. Оба фактора обладают относительно низкой активностью. Описаны редкие случаи гемолитической болезни новорожденных, а также осложнений при переливании крови, обусловленных этими антигенами.

1.2.9. Система антигенов Вел (Vel). Число Вел-отрицательных людей составляет менее 0,04%, остальные люди, по крайней мере среди европейцев, являются Вел-положительными. При переливании Вел - положительной крови Вел-отрицательному человеку могут образовываться антитела (анти-Вел). В связи со сказанным, если Вел-отрицательному человеку предстоит серьезная плановая операция, или женщина, отрицательная по Вел - антигену, беременна, то у таких людей берется заранее собственная кровь, которая в даль-

пейшем, в случае необходимости, может быть использована для переливания.

Широко распространены антигены, частота выявления которых в пределах 100% - это Ge, Lan, Sm и другие. Есть и редко встречающиеся антигены - это Wp, Bi, Bu и другие. Практическое значение таких антигенов невелико.

Согласно современным представлениям, мембрана эритроцитов рассматривается как набор самых различных антигенов, которых насчитывается более 500. Только из этих антигенов можно составить более 400 миллионов комбинаций, т.е. групповых признаков. Если не учитывать и все остальные антигены, встречающиеся в крови, то число комбинаций достигнет более 700 миллиардов, т.е. во много больше, чем людей на земном шаре. Это не может не учитываться в клинике при постановке задач, связанных с переливанием крови.

В настоящее время переливание крови должно производиться крайне редко. Даже при массивной кровопотере лучше вливать плазму, в подобных ситуациях вводится меньше антигенов, что снижает риск посттрансфузионных осложнений. Исходя из полиморфизма групп крови, лучше всего идти путем консервации и сохранения собственной (пациента) крови для использования в случае операционного вмешательства или других ситуаций.

1.2.10. Система антигенов лейкоцитов и тромбоцитов. В настоящее время доказано, что не только эритроциты, но и другие форменные элементы крови (лейкоциты и тромбоциты) содержат антигены ABO, MN, Rh, Lu, K и другие.

Лейкоциты человека имеют сложное антигенное строение. Они содержат антигены однозначные с антигенами, находящимися в эритроцитах того же индивидуума. Менее выражены в лейкоцитах Rh-фактор и другие антигены эритроцитов. Деление людей по принадлежности к группам крови лейкоцитов обусловлено наличием в этих группах особых антигенов, независимых от антигенов системы ABO, системы резус и других. Насчитывается более 90 антигенов лейкоцитов, которые можно отнести к следующим категориям: антигены главного локуса (HLA - Human Leucocyte Antigen), антигены гранулоцитов (NA-NB), антигены В-популяции лимфоцитов (HLA-DR).

Система HLA является наиболее сложной из всех известных систем антигенов. Она имеется в лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах, в клетках различных органов и тканей. Эта система играет

важную роль в развитии реакции несовместимости при трансплантации органов и тканей, поэтому и получила название **антигенов гистосовместимости**. Антигены гистосовместимости имеют большое значение в клинической медицине, в частности, при переливании крови или ее компонентов. Сенсибилизация к антигенам гистосовместимости отмечена при повторных переливаниях крови, лейкоцитарной и тромбоцитарной массы, повторных беременностях, трансплантации аллогенной ткани. Переливания цельной крови или ее компонентов (лейкоцитов и тромбоцитов) больным с противолейкоцитарными антителами сопровождаются развитием трансфузионных реакций негемолитического типа. При этом происходит быстрое повреждение и выведение из организма перелитых лейкоцитов и тромбоцитов без заметного терапевтического эффекта.

Антигены гистосовместимости имеют также важную диагностическую ценность. Имеется выраженная связь антигенов гистосовместимости с заболеваниями у людей с измененной иммунологической реактивностью, сочетающейся с клиническими признаками поражения костей, слизистых и сосудистых оболочек и разрастанием соединительной ткани в местах поражения. Не исключена также антигенная общность между HLA и некоторыми вирусно-бактериальными агентами.

Антигены тромбоцитов. Сравнительно редким осложнением, связанным с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам, является посттрансфузионная пурпура (мелкоочаговые кровоизлияния на коже), которая развивается в основном у женщин через неделю после переливания крови или тромбоцитарной взвеси. Кроме системы ABO, M, N, Rh тромбоциты содержат HLA, одинаковые с антигенами лейкоцитов. В тромбоцитах имеются и многочисленные тканеспецифические антигены. Согласно современным представлениям гематологии тромбоцитарные антигены обозначаются как HPA (Human Platelets Antigens). Кроме тромбоцитов эти антигены представлены на эндотелиальных клетках и миоцитах сосудов, фибробластах и активированных Т-лимфоцитах. Совместимость по этим антигенам имеет большое значение при пересадках органов и тканей, а также при частых повторных переливаниях крови и ее компонентов больным.

1.2.11. Система антигенов белков плазмы крови. Группы крови белков плазмы связаны главным образом с аллогенными вариантами иммуноглобулинов. Они включают две системы антигенов: Gm

и Iiv. Система антигенов Gm обусловлена аллогенными вариантами тяжелых γ -цепей иммуноглобулинов. Поэтому такой специфичности обладают только иммуноглобулины класса IgG. Gm-антигены составляют полиаллельную систему, насчитывающую более 20 факторов. Наиболее часто выявляются у европейского населения антигены Gm¹, Gm², Gm³ (соответственно 50, 85 и 35%).

Система Iiv-антигенов – полиаллельная система, обусловленная аллогенными вариантами легких цепей иммуноглобулинов. Аллельные варианты легких цепей в равной мере характеризуют иммуноглобулины любого класса, так как все они содержат в своем составе одноименные легкие цепи.

Аллогенные варианты плазменных белков могут служить причиной сенсибилизации при повторных переливаниях крови, плазмы и вызывать нежелательные иммунологические реакции. Антитела к иммуноглобулинам и, реже к другим белкам плазмы, обуславливают трансфузионные реакции негемолитического типа. Типичным для них является анафилактический характер реакции. Аллогенная сенсибилизация к иммуноглобулинам развивается также в результате повторных беременностей. Основной формой предупреждения трансфузионных реакций за счет внутривитальных антител является трансфузия эритроцитов, освобожденных от антигенов плазмы путем их многократных отмываний, или применения крови, сохраненной в замороженном состоянии. **1.2.12. Групповые признаки в других элементах человеческого тела.**

Групповые признаки человеческого организма находятся не только в элементах крови, но также в других клетках и тканевых соках. Агглютиногены системы АВО имеются в клетках: печени, почек, селезенки, мозга, желудка, кишечника, поджелудочной железы, надпочечников, сердца, легких, скелетных мышц, аорты, щитовидной железы, гипофиза, подкожной клетчатки, слюнных желез, яичников, яичек, сперме [27].

Особенно богаты групповыми признаками клетки, продуцирующие желудочный сок и слюну. Однако слюна не от каждого человека вызывает агглютинацию. Всех людей, на основании этого, делят на два типа: тип «выделительный» и тип «невыделительный». Секреты первого типа людей содержат в себе групповой признак и могут давать специфическую задержку реакции агглютинации, секреты же людей второго типа задержки агглютинации не дают, так как в них отсутствуют групповой признак. Тип выделителя обозна-

чается буквой S (secretio – отделение). Таких людей называют **секреторами**. У людей секреторов такие же антигены содержатся и в выделениях организма: слюне, слизи, сперме и других жидкостях. Секреторами являются около 80% населения, прочие 20% – **несекреторы**. Несекреторы – это люди, не выделяющие в другие жидкости антигены, указывающие его группу крови. Т.е. секретор человек или несекретор не зависит от группы крови. Но, конечно, группу крови определить у секреторов значительно легче, так как возможностей больше (это можно сделать по анализу слюны или другой жидкости организма).

Групповые признаки в органах и тканях появляются у плода в возрасте уже 6 месяцев.

В клетках различных органов, тканях и жидкостях человеческого организма содержатся и антигены системы резус. К органам, которые содержат наибольшее количество резус-агглютиногена, относятся: печень, желудок, поджелудочная железа, почки, надпочечник. Небольшое содержание его в легких, скелетных мышцах, сердечной мышце, слюнных железах, сером веществе мозга. Практически не содержат его – кожа, кости, аорта, белое вещество мозга. Резус-антиген имеется во многих жидкостях: желудочном соке, околоплодной жидкости, в слюне.

Агглютиногены М и N также содержатся в клетках различных органов человеческого тела – в печени, почках, мышечной ткани, мозге.

Агглютинины встречаются в большинстве транссудатов, экссудатов и лимфе. Их можно обнаружить в плевральном экссудате, в грыжевой воде, при отеках тканей, в моче.

1.2.13. Групповые признаки у животных. Эта проблема интересна не только в связи с животноводством и ветеринарной службой. Она имеет определенное значение и в связи с питанием. Человек, как известно, потребляет продукты животного происхождения, а это не безразлично для его крови, клеток, тканей и жидкостей организма.

Групповые признаки по системе АВО, резус-системе и М, N обнаружены у различных типов обезьян.

В крови лошадей выделены (по разным данным) от 4 до 6 агглютиногенов, а крупного рогатого скота – до 7 агглютиногенов (групп крови).

У свиней удалось установить четыре группы, аналогичные группам крови человека по системе АВО.

У овен обнаружено три группы с формулами: 0 α , 0 α , A α .

У кроликов реакция изоагглютинации наблюдается редко и выражена слабо.

Практически не обнаружено явлений изогемагглютинации у домашних птиц: кур, уток, индюшек.

Отсутствует групповая дифференциация у холоднокровных животных.

1.2.14. Гемагглютинины и гемагглютиногены у растений.

Фрагменты из некоторых частей растений содержат в себе гемагглютинин, т.е. вещество, способное вызывать агглютинацию эритроцитов человека. Эти вещества находятся в семенах различных растений, в соках большинства плодов и ягод.

Наша пища содержит так называемые лектины (фитогемагглютинины) – разнообразные белки, обладающие склеивающим действием (в том числе и по отношению к клеткам крови). Когда мы употребляем пищу, содержащую белковые лектины, несовместимые с антигеном нашей крови, то происходит реакция гемагглютинации в организме. Например, молоко обладает B-подобными лектинами, если его употребил носитель крови группы A, в крови которого содержится агглютинин β , то в организме сразу же начнется процесс агглютинации. Поэтому есть прямой смысл избегать продуктов с лектинами, вызывающими агглютинацию. В последние годы появилось много работ, в которых детально расписан рацион людей в зависимости от их групп крови [1,2,3,22-26,37-39].

1.3. Расовые особенности и география групп крови.

Существуют явные отличия групповых признаков у людей разных рас и национальностей. Однако к настоящему времени нет в литературе достаточно убедительных данных, почему это возможно. Большинство авторов считают, что в далекие времена люди разных рас были разделены горными хребтами, океанами и морями, пустынями. Некоторые племена находились в, так называемых, географических изолятах. Они не смешивались с людьми других рас. В результате браков в таких изолятах все постепенно становилось родственниками и все племя приобретало одну группу крови. У многих народностей и этнических общинах наблюдается и сейчас специфическое (уникальное) распределение групп крови. В некоторых (сильнее изолированных) популяциях до сих пор можно видеть отчетливо выраженное преобладание одной группы над остальными. Например, у коренных американцев преобладает группа 0. Такая

же группа наблюдается среди коренного населения Сибири (чукчей, эвенков), испанских басков и исландцев.

Сами варианты классификации рас очень неоднородны, а потому анализ этих данных весьма затруднителен. Например, у «кавказской группы» высочайший процент резус-отрицательных людей, относительно часто встречается кровь типа А. У «индо-американской группы» почти отсутствует кровь типа А, почти нет крови типа В и резус-отрицательных людей. В «азиатской (монгольской)» группе людей высокая распространенность крови типа В, почти отсутствуют резус-отрицательные люди.

Для нашего читателя, вероятно, более всего интересно распределение групп крови среди славянских народов. Так вот, среди жителей Москвы у 33,5% группа крови 0, 37,8% - группа А, 20,5% - группа В и 8,1% - группа АВ. Жители Киева имеют: 31,5% группу 0, 38,01% - группу А, 19,17% - группу В и 11,3% - группу АВ [7]. Жители Минска обладают: 30,8% - группой 0, 39,2% - группой А, 20,5% - группой В и 9,5% - группой АВ [30].

Эти данные показывают, что у жителей столичных городов России, Украины и Белоруссии процент групповых отличий приблизительно одинаков.

Несомненно, что разнообразие групп крови в зависимости от расы и народности в системе АВО (да и в других системах, очевидно, тоже) связано с многочисленными селекционными процессами.

Из представленного материала вытекает, насколько важно определение групп крови для антропологии.

1.4. ГРУППЫ КРОВИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ.

Установлено, что люди, имеющие различные группы крови, в одинаковой мере подвержены тем или иным заболеваниям [4,5,6,9-14,19-21,26,30,35-43,46-48,51-54].

У людей I(0) группы крови чаще встречается аллергия, среди них можно чаще встретить астматика. А сенная лихорадка – это просто бич для лиц этой группы крови. Дело в том, что цветочная пыльца разнообразных видов содержит лектины, стимулирующие выделение сильнодействующих гистаминов. Многие пищевые лектины (особенно пшеничного происхождения) побуждают базофилы стимулировать гистамин и кинины, вызывающие сильные аллерги-

ческие реакции. У людей этой группы крови появляется чаще сверхчувствительность аллергического типа к грибкам (чрезмерное потребление зерновых продуктов).

Носители этой группы крови преимущественно страдают артритом, так как иммунная система этих людей сверхактивна по отношению к внешним раздражителям, и потому существует множество продуктов (зерновые и картофель), лектины которых провоцируют у них воспаление суставов. У этих людей отмечаются, как правило, более тяжелые формы колитов с кровотечениями при испражнении. У них чаще возникает язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Это вызвано повышенной кислотностью желудочного сока у лиц 0 группы. Чаще это возникает у несекреторов.

Люди с группой крови 0 более восприимчивы к заражению чумной бактерией, туберкулезом. У них чаще бывает псориаз. С этой группой чаще ассоциируется развитие почечнокаменной болезни.

Дети этой группы крови часто имеют понос (от молочных продуктов), они более восприимчивы к вирусам и чаще болеют фарингитом.

Нарушение психической деятельности более выражены у больных этой группой крови.

У людей группы А(II) чаще возникает артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз. Если в их семейной истории есть люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, то они должны тщательно следить за своей диетой. Красное мясо и насыщенные животные жиры плохо усваиваются их организмом и в результате – повышение уровня триглицеридов и холестерина. Холестерин вырабатывается преимущественно в печени, а в тонком кишечнике образуется фермент – фосфатаза, которая влияет на всасывание жиров пищи. Активная щелочность фосфатазы снижает уровень холестерина в сыворотке крови. Однако в крови людей группы А естественный уровень этого фермента очень низок.

В организме людей с группой А в норме выделяется много слизи (больше чем у представителей других групп), поэтому при употреблении молочной пищи дело доходит до расстройств дыхания. Эта же причина обуславливает развитие ушных заболеваний у детей. Кроме того, сахар подавляет иммунную систему, понижает активность лейкоцитов. Поэтому снижение потребления сахара - это путь к повышению иммунитета и снижению риска болезней ушей у людей этой группы крови.

Больные с тяжелой формой ревматоидного артрита, чаще всего это люди с группой крови А. Это обусловлено тем, что у них снижена способность в лейкоцитах синтезировать α -интерферон при вирусной атаке. У больных этой группы крови наблюдается задержка иммунного ответа на антигены стафилококка.

Среди людей, страдающих пернициозной анемией, большинство составляют обладатели группы крови А. Это обусловлено у них плохой усвояемостью из продуктов питания витамина В₁₂.

Люди группы А более склонны к диабету типа I (инсулин-зависимого), желчекаменной болезни, циррозу, алкоголизму, злокачественным новообразованиям желудка и легких.

У людей группы В(III), также как и у лиц второй группы, больше склонность к диабету-I, хроническим синуситам. У них нередки такие болезни, как желчекаменная и цирроз, склонность к дизентерии. При этой группе часто встречаются рак кишечника, молочных желез, мочеполовой системы и лейкозы.

У людей группы АВ(IV) риск заболеть сердечно-сосудистыми болезнями достаточно высок, так как у них часто возникает артериальная гипертензия.

Дети с этой группой крови восприимчивы к конъюнктивиту (видимо, из-за более слабой иммунной системы) и ушным инфекциям. В их пищеварительном тракте могут довольно-таки неплохо обосноваться многие животные-паразиты.

Имеются определенные связи между заболеваниями и принадлежностью к резус - системе. Среди резус-отрицательных людей чаще встречаются пациенты с врожденными пороками сердца, врожденными формами гемолитической анемии, с патологией почек (гломерулонефрита).

Более тесная взаимосвязь существует между антигенами лейкоцитов (HLA) и предрасположенностью к различным заболеваниям. Так, ревматоидный артрит, анкилозный спондилит, системная красная волчанка, гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный), уролитиаз, аллергические заболевания, инсулин-зависимая форма диабета достоверно ассоциируются с антигенами гистосовместимости. Это имеет важное значение с точки зрения возможности проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий у больных.

Благодаря высокому полиморфизму система HLA может служить маркером в популяционно-генетических исследованиях и изу-

ности генетической склонности к заболеваниям. Она дает возможность одновременно планировать подбор пар донор-реципиент для трансплантации органов и тканей. На основании HLA-типирования можно определить популяционный риск развития болезни.

Так как основная масса приведенных выше заболеваний сопровождается нарушениями свертывания крови и фибринолиза [9,15,22-26,11], то, несомненно, возникает вопрос о взаимосвязи этих процессов с групповой принадлежностью. Для того, чтобы можно было адекватно оценить эту взаимосвязь, мы во 2-ой главе данной книги приводим краткие сведения о системе свертывания крови и фибринолиза.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 1.

1. Богданова Н.А. Группы крови: индивидуальная программа жизни. Санкт-Петербург: «Невский проспект». -2002. -160с.
2. Богданова Н.А. Группы крови: индивидуальное питание, доступное каждому. Санкт-Петербург: “Невский проспект”. -2002. -160с.
3. Богданова Н.А. Группы крови и родовая карма. Санкт-Петербург: “Невский проспект”. -2002. -128с.
4. Богомолова Л.Г., Николаева Л.К., Д.И.Рафальсон. Донорство. Л.: “Медицина”, 1977. -232с.
5. Бубнов Ю.И., Кирдин Г.В. Группы крови системы АВО и связь с некоторыми злокачественными опухолями у детей. Генетика, 1972. -Т.8. -№11. -С.144-146.
6. Войтенко В.П., Колодченко В.П., Полюхов А.М. Группы крови АВ, MN, Rh и заболевания сердечно-сосудистой системы. Генетика, 1975. -Т.11. -№1. -С.155-157.
7. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові: фізіологічні та клінічні основи. Навч. Посібник. -Львів: Світ, 2001. -176с.
8. Грачева В.Н. Группы крови, типы тела, наша судьба. Санкт-Петербург: “Невский проспект”, 2001. -192с.
9. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. Киев: Здоровья, 2000. -176с.
10. Дельва В.А., Герасимчук Р.Д. Влияние некоторых генотипических признаков (система АВО) на частоту проявлений и клинические особенности гипотонических состояний. Врачебное дело. 1973. -№3. -С.28-30.

11. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. Новосибирск: Наука, 1977. -175с.
12. Дизик У.М., Дмитриева И.Д., Лавровская Л.Н. и др. Группы крови АВО и продолжительность жизни // Проблемы старения и долголетия. -1999. -Т.8, №2. -С.113-115.
13. Журавлева Е.В.,Белявская Э.К., Дорохов П.Н. Группы крови АВО у больных ишемической (коронарной) болезнью сердца. В кн. "Вопросы генетики, патогенеза и клиники атеросклероза и гипертонической болезни": Л., 1974. -С.53-54.
14. Кроткова Л.И., Прокофьев Г.В., Чеп Т.Н.,Шац В.Я. Группы крови и спинномозговая грыжа // Проблемы гематологии и переливания крови. -1980. -№3. -С.51-52.
15. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита: "Поиск", 2001. -284с.
16. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. -М.: Медицина, 1989. -320с.
17. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. Санкт- Петербург: "Эскулап", 1999. -142с.
18. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита: «Ваша реклама», 2004. -336с.
19. Лобань Г.А. Гемокоагулирующие свойства плазмы, тромбоцитов и эритроцитов людей с различными группами крови системы АВО // Проблемы гематологии и переливания крови. -1981, №3. -С.15-17.
20. Лобань Г.А. Особенности свертывания крови у здоровых и больных атеросклерозом людей различной групповой принадлежности по системе АВО: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. -Львов, 1982. -22с.
21. Михайличенко В.А. Группы крови АВО у больных раком поджелудочной железы // Вопросы онкологии. -1976. -Т.22, №12. -С.72-73.
22. Мищенко В.П.,Еремина Е.Л., Мищенко И.В. Физическая активность, гемостаз и здоровье. -Полтава: "АСМИ", 2004. -143с.
23. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. -Полтава: "АСМИ", 2003. -124с.
24. Мищенко В.П., Мищенко С.В. Влияние физических факторов на гемостаз. -Полтава: "АСМИ", 2003. -132с.

25. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Муляр Л.А. Питание, гемостаз и здоровье. -Полтава: "АСМИ", 2004. -116с.
26. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Цебржинский О.И. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз. -Полтава: "АСМИ", 2005. -160с.
27. Руководство по применению крови и кровезаменителей (под редакцией А.Н.Филатова). -Л.: "Медицина", 1965. - 560с.
28. Спюжинков И.И. Зависимость содержания холестерина в сыворотке крови и уровня артериального давления от фенотипа по группам крови АВО у мужчин среднего возраста // Кардиология. -1977. -Т.17, №5. -С.108-113.
29. Справочник по переливанию крови и кровезаменителей (под редакцией О.К.Гаврилова). -М.: "Медицина", 1982. -304с.
30. Стояновский Д.Н. Группа крови и здоровье человека. -М.: ООО "Издательство АСТ", 2003. -288с.
31. Яворська В.О., Грицай Н.М., Мохамед А.М. Роль системи гемостазу при порушенні мозкового кровообігу. -К.: "Книга", 2004. -192с.
32. Aird I., Bentall H., Roberts J. Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups // Brit.med.J., 1953. -P.799-801.
33. Allan T. ABO blood groups and myocardial infarction //Lancet. -1971. -№1. -P.238-241.
34. Allan T. ABO blood and atherosclerosis // Atherosclerosis. -1974. №18. -P.347-349.
35. Banks J., Hemming №, Poole J. Evidence that the Cya, Hy and Joa antigens belong to the Dombrock blood group system // Vox Sanguinis. -1995. -V.68, №3. -P.177-182.
36. Clarke G., Mccannel R., Sheppard P. ADO blood groups and secretory character in rheumatic carditis//Brit. Med. J., 1960, №1, V.5165.- P.21-24.
37. Д'Адамо П., Уитни К. 4 группы крови – 4 пути к здоровью (Пер. с англ.) – Мн.: ООО «Попурри», 2002.-416с.
38. Д'Адамо П., Уитни К.4 группы крови – 4 кухни (пер. с англ.)- Мн.: ООО «Попурри», 2002.- 432с.
39. Д'Адамо П., Уитни К. 4 группы крови- 4 образа жизни (пер. с англ.) – Мн.: «Попурри», 2002.-464с.
40. Friedberg R., Donnelly S., Mintz P. Independent roles for platelet crossmatching and HLA in the selection of platelets for alloimmunized patients// Transfusio№-1994.-V.34.-№3.-P.215-220.

41. Galeazzi I., Gualandri V. Partecipazione dei fenotipi emogruppali ABO alla patogenesi delle malattie cardiovascolari//G. Ital. Cardiol.,1975,V.5.-№5.-P.744-751.
42. Garrison R., Havlik R., Harris R. et al. ABO blood group and cardiovascular disease// Atherosclerosis. 1976, V.25.-№2-3.-P.311-318.
43. Hall R., Bunch G., Humphrey C. The Frequencies of ABO blood groups and secretors of ABH group substances in peripheral arteriosclerosis//Atherosclerosis.1971,-№14.-P.241-246.
44. Хэммонд К. Раздельное питание для 4-х групп крови (пер. с нем.) Мн.: ООО "попурри".-2001.-128с.
45. Karusoo J., Jannus L., Selge E. ABO- sustemi veregrupid ja reesusfaktor kroonilist bronhitiin pidevatel haigetel//Noukog.Eesti Tervishoid.1977.-№3.-P.223-227.
46. Kayser K., Bovin N., Korchagina E. et al. Correlation of expression of binding sites for synthetic blood group A-,B- and H- trisaccharides and for sarcolectin with survival of patients with bronchial carcinoma// European J. of Cancer.-1994.-30A(5).-P.653-657.
47. Kesteloot H., Linden L., Wulleman G. ABO blood-group distribution and ischaemic heart disease//Lancet.1977.-№8014.-P.761.
48. Labarriere N., Piau J., Otry C. et al. Le Pendu Y blood group antigen carried by CD44V modulates tumorigenicity of rat colon carcinoma cells//Cancer Research.-1994.-54(23).-P.6275-6281.
49. Langman M. Blood groups and alimentary disorders//Clinics in Gastroenterology, 1965,-N.2.-P.497-499.
50. Mourant A., Kopec A., Domaniewska-Sobczak K. Blood groups and diseases. Oxford.1978.-328p.
51. Nakazato M. Human prostate acid phosphatase is carrier protein for ABH blood antigens of semen//Tohoku J. of Experimental Medicine.-1994.-174(2).-P.155-165.
52. Navas E., Venegas V., Duncan J. et al. Blood group antigen expression on vaginal cells and mucus in women with and without a history of urinary tract infections//J. of Urology.-1994.-152(2 Ptl).-P.345-349.
53. Salmon C. Groupes sanguine erythrocytaires et pathologie geographique//Rev. Epidem/.1979.-V.27.-№6.-P.389-397.
54. Xingzhi X., Ji L., Hao F. Et al. ABO blood grouping on dental tissue//J.of Forensic Sciences.-1993-38(4).-P.956-960.

ГЛАВА 2.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА.

Одной из уникальных биологических систем является система гемостаза, которая позволяет крови оставаться в жидком состоянии в физиологических условиях и моментально реагировать на повреждение сосудистой стенки образованием сгустка. Тромбоз возникает лишь в случае постоянного присутствия тромбогенного стимула и связанного с ним истощения запасов естественных антикоагулянтов.

Неповрежденный сосудистый эндотелий сохраняет жидкое состояние крови путем ингибирования коагуляции и агрегации тромбоцитов, способствуя одновременно фибринолизу. Кроме того, сосудистый эндотелий является разделительной поверхностью между клетками крови и плазменными факторами с одной стороны и высокоактивными элементами более глубоких слоев сосудистой стенки с другой.

В последние годы, благодаря развитию биохимии, физиологии и смежных наук, были достигнуты значительные успехи в понимании тонких механизмов регуляции системы гемостаза [13-16, 20,28].

Под системой гемостаза на сегодняшний день понимают многокомпонентный комплекс, являющийся важнейшей частью гомеостаза и представленный сложным взаимодействием прокоагулянтного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев, а также ингибиторами этих процессов. Эта сложная биологическая система обеспечивает, с одной стороны, **сохранение жидкого состояния крови**, а с другой – **предупреждение и остановку кровотечений**.

Традиционно принято различать так называемый **сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** и процесс **свертывания крови** [2,3,20,30-40,52]. В первом случае речь идет об остановке кровотечения из мелких кровеносных сосудов с низким кровяным давлением (сосудов микроциркуляции), во втором – при повреждении артерий и вен. Такое деление носит условный характер, ибо повреждение мелких и крупных кровеносных сосудов всегда сопровождается образованием как тромбоцитарной пробки, так и свертыванием крови. Однако такое разделение удобно для клинической практики, так как

при проколе пальца или мочки уха кровотечение может быть длительным, а свертывание крови нормальным или наоборот.

2.1. СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ.

Первый этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза связан с **локальной вазоконстрикцией**. Она является результатом стимуляции симпатических нервов в гладких мышцах сосудов. В дальнейшем возникает повторная вазоконстрикция, обусловленная активацией у места повреждения стенки сосудов тромбоцитов и выделения из них индукторов этого процесса. Важнейшим из них является **тромбоксан A_2** . Это вещество не только суживает кровеносные сосуды, но и усиливает склеивание тромбоцитов друг с другом.

Образующийся в стенке сосудов **простаглицлин** ограничивает тот и другой процесс.

Следующий этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – это **адгезия, агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба (пробки)**.

После травмы сосуда наступает **адгезия** (слипчивость, клейкость) тромбоцитов. При низком напряжении сдвига, возникающего при повреждении крупных артерий и вен, тромбоциты адгезируют непосредственно к обнаженным волокнам коллагена через коллагеновые рецепторы – **GP-Ib-IIa** [60,64,79].

При высоком напряжении сдвига, наблюдаемого при травме мелких артерий и артериол, прилипание тромбоцитов обусловлено наличием в плазме, кровяных пластинках и эндотелии сосудов особого белка – **фактора фон Виллебранда**. Он имеет три активных центра, два из которых связываются с рецепторами тромбоцитов (**GP1b**), а один с субэндотелием или коллагеном [59,64,74].

Из адгезированных тромбоцитов и поврежденного эндотелия сосудов высвобождается **АДФ**, являющаяся важнейшим индуктором агрегации. Агрегация – это склеивание тромбоцитов друг с другом. В результате образуются агрегаты, являющиеся основой тромбоцитарной пробки (тромба). Усилению агрегации способствует фактор активации тромбоцитов (**ФАТ**), а также тромбин. Под воздействием слабых агонистов (**АДФ**, **ФАТ**, адреналина, серотонина, витронектина, фибронектина) наступает экспрессия рецепторов на мембране тромбоцитов к фибриногену, благодаря чему в присутствии ионов

Ca^{2+} , последний связывает между собой два близлежащих тромбоцита [62, 65,71,72]. На этом этапе агрегация носит **обратимый** характер.

Этапы активации тромбоцитов [16] после повреждения кровеносного сосуда представлены на рисунке 1.

Более сложен механизм **вторичной (необратимой)** агрегации. Слабые агонисты приводят к поступлению сигнала внутрь кровяных пластинок, в результате чего в них увеличивается содержание цитоплазматического Ca^{2+} и наступает активация фосфолипазы A_2 . Вследствие этого из мембраны тромбоцита освобождается арахидоновая кислота, которая в результате цикла химических реакций превращается в чрезвычайно активные соединения **простагландины** (PGG_2, PGI_2) и **тромбоксан A_2** [66,67,77].

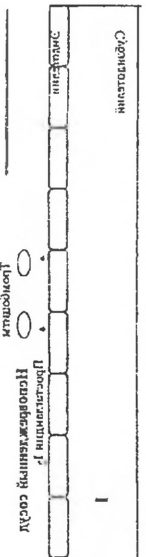
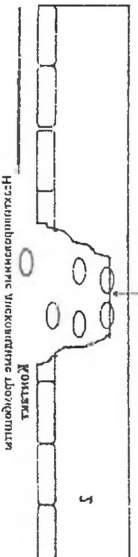
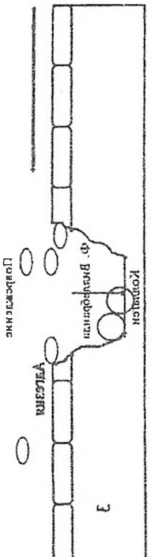
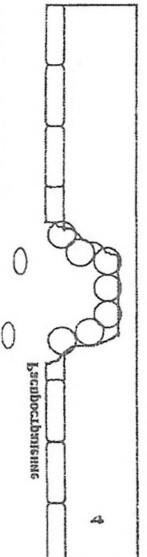
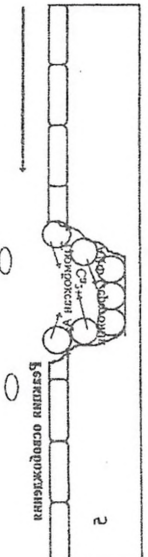
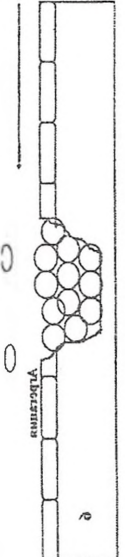
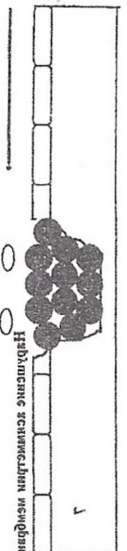
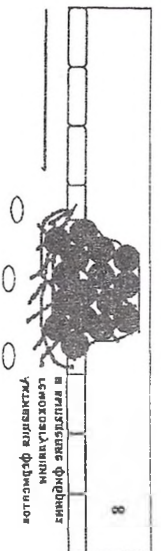
Из тромбоцитов после адгезии и агрегации выделяются гранулы и содержащиеся в них биологически активные вещества (АДФ, адреналин, норадреналин, тромбоксан, фибриноген фибронектин, витронектин), которые укрепляют тромбоцитарный тромб. Однако это еще недостаточно для остановки кровотечения. Для полной его остановки необходима еще **ретракция** тромбоцитарного тромба. Она обусловлена активацией актомиозиновой системы, в результате чего тромбоциты подтягиваются друг к другу. Тромбоцитарная пробка не только сокращается, но и уплотняется.

В условиях нормы остановка кровотечения из мелких сосудов занимает от 2 до 4 минут.

Общая схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [20] представлена на рисунке 2.

В регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза важную роль играют производные арахидоновой кислоты – простаглицлин и тромбоксан A_2 . В физиологических условиях действие простаглицлина преобладает над тромбоксаном и поэтому агрегация в организме имеет ограниченный характер. При повреждении эндотелия в месте травмы образование простаглицлина нарушается и начинает преобладать действие тромбоксана, в результате чего создаются благоприятные условия для агрегации тромбоцитов. Повышение синтеза и освобождение в кровоток тромбоксана A_2 и снижение синтеза и освобождения в кровь простаглицлина имеет большое значение в патогенезе, прежде всего, сосудистых заболеваний.

Агрегация тромбоцитов значительно варьирует у здоровых людей в течение суток, дней, сезонов года, на нее оказывает влияние из-



вд (по Д. М. Задянова, 2000).
Рис. 1. Ступінь розвитку після підготовки до подальшого розвитку

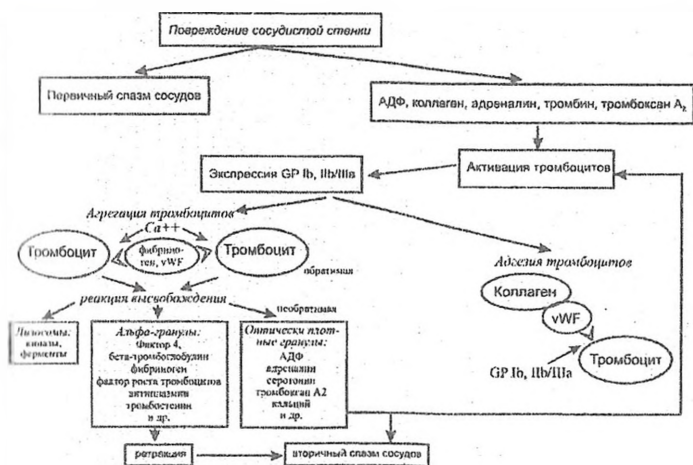


Рис.2. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (по Б. И. Кузнику, 2001)

Изменение метеоусловий, солнечной активности, режима труда и быта. Так, эмоциональное напряжение, стресс, потребление в больших количествах животного жира, курение, прием гормональных контрацептивов повышает агрегацию тромбоцитов в кровеносном русле.

2.2. СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ.

При повреждении крупных кровеносных сосудов (артерий, вен) также происходит образование тромбоцитарной пробки, но она не способна остановить кровотечение, так как может легко вымываться с током крови. Основное значение в этом процессе принадлежит свертыванию крови.

Под системой свертывания крови понимают многокомпонентный комплекс, являющийся важнейшей частью гомеостаза и представленный сложным взаимодействием прокоагулянтного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев, а также ингибиторов этих процессов.

В этой реакции принимает участие комплекс белков, находящихся в плазме (плазменные факторы гемокоагуляции), которые обозначаются римскими цифрами (таблица 1).

Кроме того, в этом процессе принимают участие многочисленные факторы свертывания крови, содержащиеся в тромбоцитах (обозначаются арабскими цифрами), эритроцитах, лейкоцитах и тканях (цифрового обозначения не имеют). Так как все они детально описаны в литературе [4,5,13-16,20-26,28,30-40,53,54,55,58,63], мы решили не останавливаться на их характеристике, а перейти непосредственно к механизму свертывания крови.

Прежде всего, мы хотели бы обратить внимание на тот факт, что в течение многих лет процесс свертывания крови рассматривали как ферментный каскад, в котором проферменты, переходя в активное состояние, способны активировать другие факторы свертывания крови. Но оказалось, что такая модель может объяснить реакции свертывания крови только в условиях *in vitro*.

Таблица 1.

Плазменные факторы свертывания крови

I фибриноген	Белок, образуется в печени. Под влиянием тромбина переходит в фибрин. Принимает участие в агрегации тромбоцитов, необходим для репарации тканей
II протромбин	Гликопротеин, образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием протромбиназы переходит в тромбин
III тканевой фактор	Трансмембранный белок. Входит в состав мембран клеток многих тканей. Необходим для образования протромбиназы по внешнему механизму
IV Ca ²⁺	Участвует в образовании теназы и протромбиназы. Необходим для агрегации тромбоцитов, реакции освобождения, ретракции и стабилизации фибрина
V акцелератор глобулин	Белок. Образуется в гепатоцитах. Витамин-К-независим. Активируется тромбином. Входит в состав протромбиназного комплекса
VII проконвертин	Витамин-К-зависимый гликопротеин. Образуется в печени, принимает участие в формировании протромбиназы по внешнему механизму. Активируется при взаимодействии с тромбопластином и факторами XIIa, Xa, IXa, IIa

VIII антигемофильный глобулин	Гликопротеин. В плазме образует комплекс с vWF и специфическим антигеном. Активируется тромбином. Входит в состав теназного комплекса. При его отсутствии или резком снижении концентрации возникает заболевание гемофилия А
IX фактор Кристмаса, антигемофильный фактор В	Гликопротеин. Образуется в печени при участии витамина К. Активируется XIa, тромбином и фактором VIIa. Переводит фактор X в Xa. При его отсутствии или резком снижении концентрации возникает заболевание гемофилия В.
X фактор Стюарт-Прауэра	Гликопротеин. Образуется в печени при участии витамина К. Фактор Xa является основной частью протромбиназного комплекса. Активируется факторами VIIa и IXa. Переводит фактор II в IIa.
XI плазмennyй предшественник тромбопластина	Гликопротеин. Активируется фактором XIIa, калликреином совместно с высокомолекулярным кининогеном (ВМК). Переводит фактор IX в IXa.
XII фактор Хагемана	Белок. Активируется отрицательно заряженными поверхностями, адреналином, калликреином. Запускает внешний и внутренний механизм образования протромбиназы и фибринолиза, активирует фактор XI и прекалликреин.
XIII фибринстабилизирующий фактор (ФСФ), фибриназа	Глобулин. Синтезируется фибробластами и мегакариоцитами. Стабилизирует фибрин. Необходим для нормального течения репаративных процессов.
Фактор Флетчера, прекалликреин	Белок. Участвует в активации фактора XII плазминогена и ВМК.
Фактор Фитцджеральда, высокомолекулярный кининоген (ВМК)	Активируется калликреином, принимает участие в активации фактора XII, XI и фибринолиза

Это происходит тогда, когда искусственно активируется каскадный механизм внутреннего механизма или добавляется тромбопластин для имитации внешнего механизма. Однако эта модель не дает представления о том, что происходит в естественных условиях *in vivo*. Такая модель не объясняет почему не наступает выраженных расстройств свертывания крови при гемофилии С, а при отсутствии фактора Хагемана возникают тромбозы.

Одной из основных особенностей коагуляционной системы является необходимость наличия, наряду с коагуляционными протеинами, мембранных поверхностей и ионов металлов. Большинство

реакций коагуляции происходит в результате образования макромолекулярных комплексов, состоящих из энзимов, субстратов и кофакторных протеинов на анионной фосфолипидной поверхности. Хотя природа этих прокоагулянтных поверхностей еще не совсем изучена, присутствие отрицательно заряженных фосфолипидов, в первую очередь, фосфатидилсерина, является необходимым условием для осуществления реакции свертывания крови. В этой реакции важную роль играют и мембранные рецепторы. Прокоагулянтные поверхности, которые в нормальных условиях сосредоточены на внутренней поверхности плазматической мембраны тромбоцитов и других клеток, экспонируются на поверхности клеток при их стимуляции агонистами и другими субстанциями. Для образования макромолекулярных комплексов на поверхностях также необходимы бивалентные катионы, которые связывают специфические участки коагуляционных протеинов, ответственных в одних случаях за связывание с анионными фосфолипидными мембранами, в других – за стабилизацию протенна. Основным ионом является Ca^{2+} , но другие бивалентные ионы, такие как Zn^{2+} , Mg^{2+} , также могут быть вовлечены в реакции коагуляции [3,57].

Не менее важной особенностью коагуляционной системы является высокая быстрота ответа и, соответственно, скорость реакции. Продуктами каждой реакции являются ферменты, которые, в свою очередь, катализируют последующие реакции каскада. Кроме того, широко распространенный механизм положительной обратной связи способствует ускорению реакций начальных этапов свертывания [61]. Этим самым поддерживается базальный уровень циркулирующих коагуляционных энзимов, что обеспечивает постоянную готовность системы к внезапному стремительному старту в экстремальной ситуации.

Существенным моментом в работе свертывающей системы является ограниченность ответа в отношении локальности его и продолжительности. Образование сгустка ограничено участком повреждения и не распространяется дальше, чем это необходимо для стабилизации и репарации повреждения в циркуляторной системе. Коагуляционный ответ ограничен также и во времени: насколько быстро он включается и быстро происходят реакции, настолько быстро достигается конечная цель – процесс репарации, после чего уровень циркулирующих энзимов и скорость реакций возвращаются к базальным.

Особенностью системы свертывания крови является еще и то, что она интегрирована с другими защитными системами крови [6,7,8,20-26, 30-40]. Начальная адгезия тромбоцитов в участке повреждения и агрегация их с образованием тромбоцитарной пробки образуют первую линию защиты против кровотечения. Этот первичный ответ является недостаточным, так как если тромбоцитарный сгусток не укрепитесь фибриновым, он довольно легко может оторваться под действием тока крови и кровотечение может возобновиться. Система коагуляции тесно связана с воспалительным процессом. Так, сепсис, реакции отторжения трансплантата характеризуются активацией коагуляции и повышенным образованием фибрина. Для системы коагуляции и воспалительного процесса существуют общие стимулирующие сигналы. Два из основных цитокиновых медиаторов воспаления, интерлейкин-1 β и туморонекротический фактор - α (TNF- α), обладают прокоагулянтным эффектом *in vivo* и вызывают экспрессию тканевого фактора, а также снижают уровень антикоагулянта тромбомодулина на поверхности клеток *in vitro*. А активированный протеин С - естественный антикоагулянт, активируемый тромбином, является важным модулятором снижения коагулянтного ответа и обладает противовоспалительными свойствами [20-26,75,76]. Активация контактной фазы коагуляции также активирует систему комплемента, противостоящую интервенции чужеродных организмов.

В условиях *in vitro* механизм свертывания крови может быть искусственно разделен на 3 фазы. Первая включает в себя комплекс последовательных реакций, приводящих к образованию протромбина. Во вторую происходит переход протромбина в тромбин. В третью - из фибриногена образуется фибрин.

Образование протромбиназы самый сложный этап свертывания крови. Он может осуществляться по внешнему и внутреннему пути. Внешний механизм предполагает обязательное наличие тканевого фактора (ТФ) или фактора III. Внутренний же связан с участием тромбоцитов.

Внешний и внутренний пути образования протромбиназы имеют много общего, так как активируются одними и теми же факторами (фактором XIIa, Ха, калликреином, высокомолекулярным кининогеном - ВМК и другими) и приводят к образованию одного и того же активного фермента - фактора Ха. Он вместе с фактором Va выполняет функции протромбиназы. Внутренний и внешний пути образования протромбиназы также взаимосвязаны между собой через

комплекс TF : VIIa, который активирует фактор IX. Наконец, клетки, экспрессирующие тканевой фактор, а также тромбоциты, несут на своей поверхности рецепторы, необходимые для фиксации факторов свертывания. Локализация факторов на поверхности предопределила пересмотр каскадной модели свертывания крови.

Мы уже упоминали выше, что в процессе свертывания крови важная роль принадлежит мембранным фосфолипидам, особенно фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину. Одной из особенностей бислоя является его **асимметрия**. В наружном листке бислоевой мембраны, контактирующей с кровью, преобладают, в основном, фосфатидилхолин и сфингомиелин. Как известно, эти фосфолипиды содержат фосфохолин, обеспечивающий атромбогенность мембраны. Молекула этих фосфолипидов электронейтральна, в ней нет преобладания одного из зарядов. Фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин расположены преимущественно во внутреннем слое мембраны. Их головка несет два отрицательных заряда и один положительный. Инициация свертывания крови может наступить лишь тогда, когда эти фосфолипиды появятся на наружной поверхности мембраны. Т.е. для инициации свертывания крови необходимо нарушить исходную асимметрию фосфолипидов мембраны, что может произойти только за счет обмена фосфолипидов между слоями.

Для процесса свертывания крови очень важна асимметрия в содержании ионов Ca^{2+} , концентрация которого в плазме и интерстициальной жидкости во много раз больше, чем в цитоплазме клетки и тромбоците. Как только травмируется стенка сосуда, в цитоплазму из внеклеточной жидкости из внутриклеточного депо переходит значительное количество ионов Ca^{2+} . Поступление Ca^{2+} в тромбоцит или клетки (травмированный эндотелий, например) разрывает мембрану и выключает механизм поддержания асимметрии фосфолипидного бислоя [80-82].

Решающим моментом в обретении клеточной поверхностью способности связывать, а далее при участии тканевого фактора и активированных витамин-К зависимых факторов (VII, IX, X и протромбина) и кофакторов (V, VIII) является индуцированная ионами Ca^{2+} **транслокация (перескок)** фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина из внутреннего во внешний монослой клеточной мембраны. Эта транслокация с неизбежностью вызывает дальнейшую Ca^{2+} - опосредованную перестройку мембраны, появление в ней обращенных цилиндрической и мицеллярной мезофаз и утрату ис-

вплотнее бислоистой структуры [17]. Поступление Ca^{2+} в тромбоциты и эритроциты блокирует Mg^{2+} -АТФ-зависимую транслоказу фосфолипидов, переносящую фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин из наружного во внутренний монослой клеточной мембраны [80-82]. В результате происходит активация Ca^{2+} -зависимого фермента, перемешивающего фосфолипиды между монослоями – скремблазы, которая совместно с медленно действующей АТФ-зависимой флоппазой за считанные минуты приводит к потере асимметрии. Как только на поверхности клеточной мембраны увеличивается концентрация отрицательно заряженных фосфолипидов и они входят в соприкосновение с кровью, содержащей громадные концентрации Ca^{2+} , то образуются кластеры – активные зоны, к которым прикрепляются факторы свертывания.

Эти данные легли в основу того, что процесс свертывания крови в естественных условиях стали рассматривать как реакции протекающие во времени, перекрывая друг друга. Эти реакции получили следующие названия и объяснения.

Инициация процесса свертывания крови (триггерная фаза). Известно, что тканевой фактор, экспрессируется на многих клетках, контактирующих с кровью. Он может появляться и на активированном эндотелии, моноцитах, нейтрофилах, тромбоцитах. Свойством тканевого фактора является его способность вступать во взаимодействие с фактором VII. В крови имеется до 1% этого фактора в активном состоянии, но в такой конформации, которая не позволяет ему взаимодействовать с плазменными факторами. Как только травмируется сосуд и обнажается субэндотелий, то моментально образуется комплекс TF:VIIa, а также комплекс TF:VII, который быстро переходит в TF:VIIa под воздействием ранее образовавшегося TF:VIIa. В последнем, фактор VIIa конформируется и способен активировать другие факторы свертывания крови. Кроме того, раз есть TF:VIIa, то должен появиться и Ха, который также приводит к появлению TF:VIIa. Но все это не может привести к появлению большого количества тромбина. Дело в том, что фактор VIIa сам по себе, не вступив в комплекс с тканевым фактором, обладает низкой протеолитической активностью и практически не переводит фактор X в Ха. Тканевого же фактора при травме экспрессируется сравнительно мало. И очень важно, что он всегда связан с поверхностью. Поэтому процесс тромбообразования всегда локализован, т. е. он происходит там, где требуется остановка кровотечения.

Активный комплекс ТФ:VIa активирует факторы X и IX. Когда образуется фактор IXa, он «соскальзывает» с поверхности субэндотелия. Он обязательно должен входить во внешний путь образования протромбиназы. Но он находит свой рецептор на тромбоцитах и из этого становится ясно, что калликреин, факторы XIIa, XIa и ВМК менее важны для процесса свертывания крови. Однако их роль в процессе образования протромбиназы по внутреннему пути достаточно существенна. При травме на отрицательно заряженной поверхности сорбируются фактор XII, а также ВМК и фактор XI. При этом сорбция прекалликреина и фактора XI осуществляется через ВМК, который связывается катионным участком. Фактор XII при адсорбции на поверхности в присутствии ВМК подвергается ступенчатой активации с образованием XIIa. Наиболее сильным активатором этого фактора является калликреин, который приводит к появлению двух активных форм фактора XII: α XIIa и β XIIa.

Таким образом, инициация прокоагулянтного ответа развивается при нарушении взаимоотношений между сосудистым эндотелием, циркулирующими клетками крови и нормальной антитромбогенной природой сосудистой системы в результате механического повреждения, воздействия воспалительных стимулов и других причин. При повреждении сосудистой стенки происходит экспозиция субэндотелиальных тканевых элементов, где начинают накапливаться клетки периферической крови и, в первую очередь, тромбоциты. В результате процессов экспозиции и аккумуляции появляются рецепторы и мембранные поверхности, которые обеспечивают связывание циркулирующих прокоагулянтных протеинов. Инициация обеспечивает основу, своеобразную «матрицу» для последующих этапов коагуляции.

Фаза амплификации или усиления процесса свертывания крови. При обнажении субэндотелия возникают условия для активации тромбоцитов. При этом экспрессируется фактор Виллебранда (vWF) и селектин Р. Фактор Виллебранда экспрессируется и при активации тромбоцитов. Он через GpIb передает сигнал внутрь тромбоцита, благодаря чему повышается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} , что необходимо для выделения АДФ и экспрессии на поверхности тромбоцитов рецептора к фибриногену (GpIIb). Но активация тромбоцитов возникает тогда, когда они адгезируют к коллагену. Этот процесс усиливается тромбином, образуемым в результате появления комплекса ТФ:VIa рядом с адгезированными тромбоци-

тими. Активация тромбоцитов приводит к перестройке структуры их мембраны с экспозицией фосфатидилсерина, несущего отрицательный заряд. При этом наступает агрегация тромбоцитов и их секреция. На фосфолипидной мембране тромбоцитов имеются высокоаффинные рецепторы для факторов XI, XIa, IX, IXa, VIII, VIIIa, V, Va, X, Xa, II, IIa.

Когда появляется значительное количество активированных

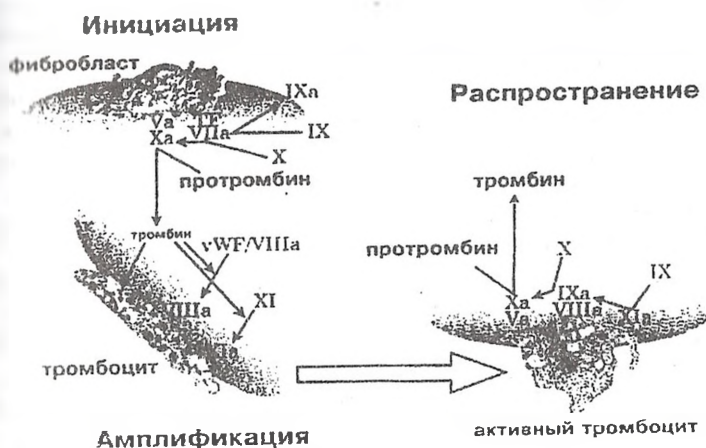


Рис.3. Три фазы коагуляции, протекающие на различных клеточных поверхностях (по Б. И. Кузнику, 2004)

тромбоцитов в месте локального повреждения, то происходит образование **теназного и протромбиназного комплексов**, что составляет третью фазу – **распространение процесса свертывания крови** (все эти фазы представлены на рисунке 3).

Формирование теназного комплекса происходит двумя путями. Один из них связан с тем, что фактор IX активируется комплексом TF:VIIa и переходит на тромбоциты. Другой путь – через фактор XIa, связанный с тромбоцитами.

После активации тромбоцитов АДФ, коллагеном и тромбином они экспрессируют на своей поверхности места связывания факторов XI, XIa и ВМК. В связи с этим, перечисленные соединения, концентрируясь на мембране, значительно усиливают активацию фактора XII и последующую активацию фактора XI. Эта реакция

может происходить и без фактора XII, под воздействием комплекса ВМК+калликреин. В дальнейшем фактор XIa, связанный с тромбоцитами, в присутствии ВМК концентрирует и локализует на мембране фактор IX, переводя его путем протеолиза в фактор IXa. В свою очередь, фактор IXa с помощью ионов Ca^{2+} локализуется на мембране тромбоцитов и принимает участие в образовании теназного комплекса, а затем и протромбиназы.

После образования теназного комплекса, активация фактора X ускоряется во много раз в сравнении с комплексом TF:VIIa. При этом создаются условия для образования протромбиназы, фермента, который приводит к появлению большого количества тромбина.

Переход протромбина в тромбин осуществляется под влиянием протромбиназы (комплекса факторов Xa+Va+Ca²⁺) и сводится к протеолитическому расщеплению протромбина, в результате чего образуется тромбин.

Переход фибриногена в фибрин состоит из 3 этапов. На первом из них под влиянием тромбина от фибриногена отщепляются 2 фибринпептида «А» и 2 фибринпептида «В», в результате чего образуются фибрин-мономеры. На втором этапе, благодаря процессу полимеризации, формируются вначале димеры и олигомеры фибрина, трансформирующиеся в дальнейшем в волокна фибрина – легко растворимого фибрина (или фибрина s – soluble), быстро лизирующегося под влиянием протеаз (плазмина, трипсина). В процесс образования фибрина вмешивается фактор XIII (фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор), который после активации тромбином переводит фибрин в труднорастворимый фибрин (или фибрин i – insoluble).

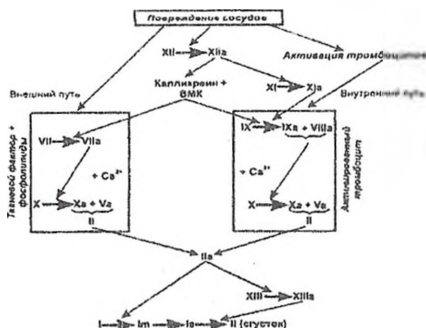


Рис.4. Упрощенная схема свертывания крови (по Б. И. Кузнику, 2004)

Образовавшийся фибриновый сгусток, благодаря тромбоцитам, входящим в его структуру, сокращается и уплотняется (наступает **ретракция**) сгустка и он прочно закупоривает сосуд.

Таким образом, основным результатом всего процесса является образование стабильного сгустка в области повреждения и предупреждение кровопотери. Все этапы описанного процесса представлены на рисунке 4.

Завершение (терминация) процесса образования сгустка связано с включением ингибиторных процессов. В этот момент происходит ингибция протеазных комплексов либо путем прямой ингибиции протеаз, либо через инактивацию кофакторов протеинов. Естественная ингибиторная система представлена антикоагулянтами.

2.3. ЕСТЕСТВЕННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ.

Естественные антикоагулянты делятся на первичные и вторичные. **Первичные** антикоагулянты - всегда присутствуют в циркуляции. **Вторичные** – образуются в результате протеолитического расщепления факторов свертывания крови в процессе формирования и растворения фибринового сгустка. Первичные антикоагулянты можно разделить на 3 основные группы: обладающие антитромбопластическим и антипротромбинадным действием, связывающие тромбин и предупреждающие переход фибриногена в фибрин. К вторичным антикоагулянтам относятся, отработанные факторы свертывания крови, продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Они обладают антиагрегационным и противосвертывающим действием, а также стимулируют фибринолиз. Все перечисленные антикоагулянты представлены в таблице 2 и 3.

Таблица 2.

Основные естественные антикоагулянты (первичные) по Б.И.Кузнику [20]

Антитромбин III	α_2 - глобулин. Синтезируется в печени. Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, калликреина и в меньшей степени – плазмина и трипсина. Плазменный кофактор гепарина.
Гепарин	Сульфатированный полисахарид. Трансформирует антитромбин III из прогрессивного в антикоагулянт немедленного действия, значительно повышая его активность. Образует комплексы с тромбогенными белками и гормонами, обладающие антикоагулянтным и неферментативным фибринолитическим действием.

Кофактор гепарина II	Слабый антикоагулянт, действующий в присутствии гепарина
α_2 - антиплазмин	Белок Ингибирует действие плазмина, трипсина, хемотрипсина, калликрина, фактора Ха, урокиназы
α_1 -макроглобулин	Слабый, прогрессивный ингибитор тромбина, калликрина, плазмина и трипсина
α_1 - антитрипсин	Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, трипсина и плазмина
С1- эстеразный ингибитор или ингибитор компонента I	α_1 -нейроаминогликопротеид. Инактивирует калликсин, предотвращая его действие на кининоген, факторы XIIa, IXa, XIa и плазмин
TFPI – ингибитор внешнего пути свертывания крови	Ингибирует комплекс TF:VIIa:TF:Ха
TFPI или анексин V	Образуется в плаценте. Ингибирует комплекс TF+VIIa+Ха
Протеин С	Витамин-К-зависимый белок. Образуется в печени и эндотелии. Обладает свойствами сериновой протеазы. Инактивирует факторы Va, VIIIa, стимулирует фибринолиз
Протеин S	Витамин-К-зависимый белок, образуется эндотелиальными клетками. Усиливает действие протеина С
Тромбомодулин	Гликопротеин, фиксированный на цитоплазматической мембране эндотелия. Кофактор протеина С, связывается с фактором IIa и инактивирует его
Ингибитор самосборки фибрина	Полипептид, образуется в различных тканях. Действует на фибринмономер и полимер
“Плавающие рецепторы”	Гликопротеиды, связывают факторы IIa и Ха, а возможно и другие сериновые протеазы. Значение в норме и патологии мало изучено
Аутоантитела к активным факторам свертывания	Находятся в плазме, ингибируют факторы IIa, Ха и другие. Значение в норме мало изучено

Таблица 3

Вторичные антикоагулянты, образующиеся в процессе протеолиза (при свертывании крови, фибринолизе и т.д.) по Б.И.Кузнику [20]

Антитромбин I	Фибрин. Адсорбирует и инактивирует тромбин
Дериваты (продукты деградации протромбина)	Ингибирует факторы Ха, Va
Фибринопептиды	Продукты протеолиза фибриногена тромбином, ингибируют фактор IIa
Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ)	Нарушают полимеризацию фибринмономера, блокируют фибриноген и фибринмономер (образуют с ними комплексы), ингибируют факторы IXa, IIa, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов

Следует заметить, что при снижении концентрации первичных естественных антикоагулянтов создаются благоприятные условия для развития тромбофилий и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – ДВС-синдрома.

Роль вторичных антикоагулянтов сводится к ограничению внутрисосудистого свертывания крови и распространения тромба по сосудам. Если активность антикоагулянтов снижена, то в клинике это проявляется в форме тромботических расстройств у пациентов с дефицитом ингибиторных путей.

Важнейшим этапом в процессе заживления (репарации) тканей является элиминация или «уничтожение» сгустка. Фибриновый сгусток «растворяется» путем активации неотъемлемой части системы гемостаза – фибринолиза.

2.4. ФИБРИНОЛИЗ

Фибринолиз – это важная защитная реакция, предотвращающая закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками, а также приводящая к реканализации сосудов после остановки кровотечения. Компоненты фибринолиза играют важную роль в удалении внеклеточного матрикса, регулируют рост и деление клеток, заживление ран, регенерацию мышц, рост и метастазирование опухолей.

В фибринолизе принимают участие элементы плазмы, тромбоцитов и других клеток, регулирующие деградацию фибрина. Эта реакция основана на превращении плазминогена, белка плазмы, циркулирующего в виде зимогена, в сериновую протеазу – плазмин. Плазмин представляет собой трипсиноподобный фермент, который реагирует со многими белками плазмы. Физиологическая функция плазмина ограничивается первичной деградацией фибринового тромба и молекул экстрацеллюлярного матрикса. Превращение плазминогена в плазмин происходит под действием активаторов плазминогена, которые находятся в различных тканях организма.

Плазминоген синтезируется печенью и присутствует во многих тканях и жидкостях организма, включая слюну, слезную жидкость, содержимое семенных пузырьков и секрет простаты.

Процесс активации плазминогена включает три пути (рисунок 5): внутренний путь активации, внешний путь активации (активаторы плазминогена тканевого - t-PA и урокиназного – u-PA типов), эктогенный путь активации (тромболитические препараты).

Основным является внешний путь, однако и внутренний и экзогенный играют важную роль.

Внутренний путь активации плазминогена или контактный. Различные субстанции, попадая в организм и обладая отрицательно заряженными поверхностями, активируют внутренний путь, который включает фактор Хагемана (XII), прекалликреин, ВМК и XI фактор. На этот путь приходится до 15% от всей фибринолитической активности плазмы. Калликреин, IХа, XIIа факторы могут непосредственно превращать плазминоген в плазмин. Дефицит фактора Хагемана может быть причиной значительных нарушений фибринолиза в клинических условиях. Хагеман-зависимый фибринолиз осуществляется наиболее быстро и носит срочный характер. Его основное назначение сводится к очищению сосудистого русла от фибриновых сгустков, образующихся в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

Контактная активация не только стимулирует фибринолиз, но и активирует г и s субъединицы I компонента комплемента, а также фактор "В", являющийся проформой сериновой протеиназы альтернативного пути активации системы комплемента. Кроме того калликреин является одним из основных активаторов проренина. Следовательно, контактная фаза имеет отношение к активации не только процесса свертывания крови, но и фибринолиза, классического и альтернативного пути системы комплемента, а также калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системы [20]. Кроме того, в результате контактной активации системы гемостаза наступает стимуляция нейтрофилов и эндотелиальных клеток.

Внешний путь активации плазминогена включает два основных активатора плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов.

t-PA является ферментом эндотелиальных клеток. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. В плазме его концентрация невелика, а время полужизни около 6 минут. Он циркулирует в плазме в виде комплекса с естественным ингибитором активатора плазминогена – I(PAI-1), и лишь 5% и меньше циркулирует в свободной активной форме. t-PA – это сериновая протеаза. Ее выделение из сосудистой стенки во многом определяет процесс фибринолиза. Интенсивность лизиса тромба зависит от скорости выделения этого активатора из сосудистой стенки.

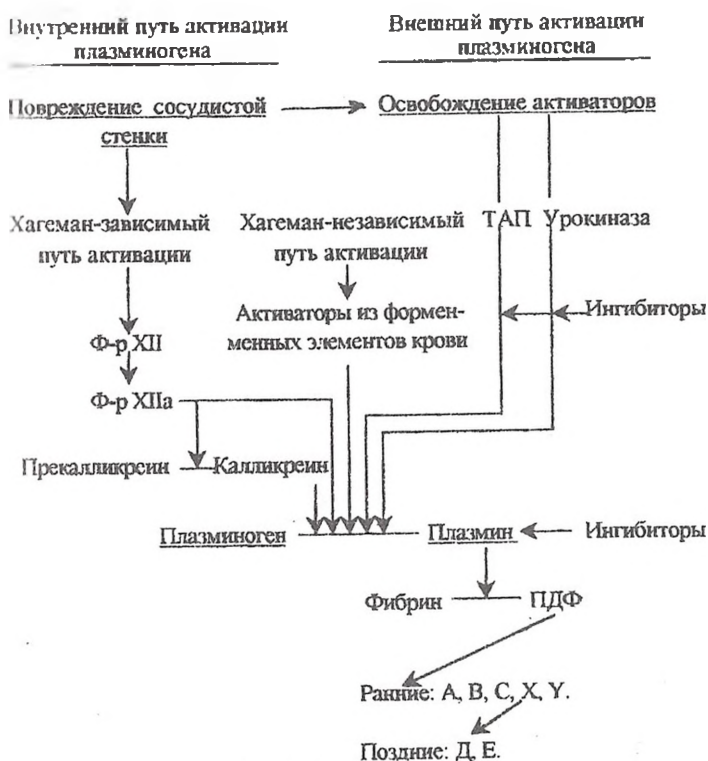


Рис.5. Схема фибринолиза

α-РА – был впервые обнаружен в моче. В дальнейшем его определяли в культуре клеток почек, эндотелиальных клеток, опухолевых клетках и в плазме. Он является сериновой протеазой и синтезируется из проурокиназы. Время полужизни его около 5 минут.

Экзогенный путь активации плазминогена связан с продукцией бактериальных белков. К ним относятся **стрептокиназа, стафилокиназа, нековалентный комплекс плазминогена и стрептокиназы (APSAC)**. Стрептокиназа синтезируется β-гемолитическим стрептококком группы С. Время ее жизни после введения в организм около 30 минут. В целях создания более эффективного активатора плазминогена в его каталитический центр была помещена ацильная группа. Такой модифицированный плазминоген был объединен со стрептокиназой. Этот комплекс получил название **APSAC (anisolated**

plasminogen streptokinase complex). Его молекула существует около 17 минут и в дальнейшем ингибируется эндогенными ингибиторами активатора плазминогена. Так как оба эти активатора плазминогена являются бактериальными продуктами, они могут быть потенциальными стимуляторами образования нейтрализующих антител, что представляет риск развития анафилаксии [28]. Стафилокиназа не является ферментом, но способна образовывать с плазминогеном комплекс, который превращает плазминоген в плазмин.

Плазма, клетки крови, ткани и экстрацеллюлярный матрикс содержат ряд различных естественных ингибиторов фибринолиза. Эти ингибиторы могут как прямо ингибировать плазмин, так и блокировать превращение плазминогена в плазмин.

В настоящее время идентифицировано 4 ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2, PAI-3 и протеаза-nexin). PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активаторов плазминогена в плазме и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Повышение его уровня связано с риском тромбозов. Он синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками. Он может находиться во внеклеточном матриксе, способен регулировать активность плазминогена в тканях.

PAI-2, известный также как ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа, присутствует в эпителии трофобласта. Синтезируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевидными клетками. Его уровень повышается во время беременности в плаценте. Он играет важную роль в регуляции фибринолиза у женщин в этот период. В меньшей степени он эффективен в регуляции нормального физиологического фибринолиза у небеременных женщин и у мужчин [28].

Важнейшим ингибитором фибринолиза является α_2 -антиплазмин, связывающий не только плазмин, но и трипсин, калликреин, урокиназу, ТАР. К ингибиторам фибринолиза также относятся α_1 -протеазный ингибитор (α_1 -антитрипсин), α_2 -макроглобулин и другие.

Важно отметить, что физиологический фибринолиз, который ответственен за удаление избыточных количеств фибрина из сосудистого русла, является высоко специфичным в отношении фибрина и не связан с системным фибринолитическим состоянием. Такой механизм обусловлен тем, что освобождение активаторов плазминогена

из интактных эндотелиальных клеток (соседних с поврежденными клетками) под влиянием тромбина осуществляется локально. Кроме того, активаторы плазминогена активируются в области образования тромба. Важнейшую роль в регуляции фибринолиза играет TAFI — “тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза”, который идентифицирован, как плазменный зимоген прокарбокисептидаза В. Этот протеин активируется через тромбин и тромбомодулин. Активированный TAFI отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина и тем самым снижает активность фибринолиза [56].

Фибринолиз происходит на поверхности эндотелия благодаря клеточным рецепторам плазминогена и его активаторов. Их экспрессия может варьировать. Эти рецепторы катализируют превращение плазминогена в плазмин. Они обнаружены не только на поверхности эндотелия, но и на тромбоцитах, моноцитах, фибробластах.

Нарушения высвобождения активатора плазминогена связано с повышенным риском тромбообразования, что происходит при тромбозе глубоких вен, злокачественных новообразованиях, сердечной недостаточности, ожирении, когда имеет место повышение концентрации в крови PAI-1.

2.5. РЕГУЛЯЦИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА, СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА.

Проблема регуляции гемостаза неоднократно освещалась в литературе [5,19,20-26,29,55,58,73]. На основании анализа этих работ, а также собственных данных [30-40] можно заключить, что регуляция гемостаза осуществляется на следующих уровнях: молекулярном, клеточном, органном.

Молекулярный. Этот уровень обеспечивает поддержание гомеостатического баланса отдельных факторов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз. В случае избытка какого-либо фактора, возникающего по той или иной причине, он может быть ликвидирован достаточно быстро в физиологических условиях. Например, такой баланс существует между

уровнем простациклина и тромбосана A_2 , прокоагулянтами и антикоагулянтами, активаторами и ингибиторами фибринолиза.

В повседневной жизни организм человека подвергается воздействию различных факторов внешней среды, нередко экстремальных, оказывающих существенное влияние на различные функциональные системы, в том числе, и гемостаз. Эта система функционирует по принципу надежности: избыточность элементов управления и протекающего процесса, дублировании из взаимозаменяемости элементов с совершенным и быстрым возвратом к состоянию относительного постоянства, динамичности взаимодействия различных звеньев системы. Например, для системы гемостаза примером надежности функционирования являются альтернативные (дополнительные) механизмы свертывания крови. Процесс свертывания крови начинается с активации XII фактора. Однако хорошо известно, что в отличие от дефицита факторов XI, VIII, IX, X и других, для которых характерны выраженные кровотечения, последние не возникают при дефиците фактора Хагемана даже менее 1% от его нормы в крови здорового человека и при значительном дефиците ВМК и прескалликрина. Альтернативным механизмом является активация фактора XI, минуя фактор XII, или макрофагально-моноцитарный механизм свертывания крови. В здоровом организме макрофаги и моноциты обладают слабой прокоагулянтной и фибринолитической активностью. Однако ряд факторов (продукты тканевого распада, эндотоксины, активированные компоненты системы комплемента, иммунные комплексы) могут индуцировать выработку тканевыми макрофагами и моноцитами прокоагулянтов (тканевого фактора, витамин-К-зависимых факторов свертывания крови), фактора, активирующего тромбоциты.

Другим примером такой надежности и механизма регуляции является высокая концентрация факторов этой системы, снижение которой до определенного (минимального) уровня не ведет к нарушению свертываемости крови и поломке надежности гемостаза в целом. Так, например, протромбиновое время плазмы здорового человека при определении с тромбопластином высокой активности в среднем равно 12-15с. Разведение плазмы в два раза ведет к увеличению протромбинового времени всего на 2-3с, а при разведении в 4 раза – на треть.

Благодаря такому гемостатическому балансу может осуществляться процесс непрерывного свертывания и растворения фибрина

[13-17]. Наличие клеточных рецепторов ко многим факторам свертывания крови и фибринолиза лежит в основе представления гомеостатического баланса в системе гемостаза на молекулярном уровне. Соединяясь со специфическим рецептором, факторы свертывания крови и фибринолиза проявляют свою активность. Отрывающиеся от клетки «плавающие рецепторы» при этом приобретают новые свойства, ибо выполняют функции естественных антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитарного гемостаза [27]. Молекулярный уровень регуляции может осуществлять иммунная система с помощью образования антител к активированным факторам свертывания крови. Имеется и генетический контроль над продукцией факторов, обеспечивающих образование и растворение кровяного сгустка.

Клеточный. В кровотоке происходит постоянное потребление факторов свертывания и фибринолиза, что неминуемо должно приводить к восстановлению их концентрации. Этот процесс должен быть обусловлен или активированными факторами свертывания крови, либо продуктами их распада. Клетки, продуцирующие факторы и принимающие участие в гемостазе, несут на себе рецепторы, чувствительные к указанным соединениям и их дериватам. Действительно, такие рецепторы обнаружены к тромбину, калликреину, активатору плазминогена, продуктам деградации фибрина и многим другим факторам свертывания крови и фибринолиза. Клеточная регуляция должна осуществляться по типу обратной связи или афферентации.

Органный. Обеспечивает оптимальные условия функционирования системы гемостаза в различных участках сосудистого русла, синтез и разрушение его составляющих компонентов. Благодаря такому уровню регуляции обеспечивается мозаичность системы гемостаза [1,11,30-40]. В частности, установлено, что притекающая и оттекающая от тех или иных органов, кровь обладает разной свертывающей и фибринолитической активностью [30-40,43-45]. Это относится и к парным органам (полушариям мозга, конечностям, почкам), от которых кровь оттекает с разной свертывающей и фибринолитической активностью, в зависимости от того получена она с правой или левой стороны [12,18,47,48].

В связи с такой особенностью гемостаза нами введено понятие его **асимметричности** (показатели свертывания крови и фибринолиза справа и слева, их неодинаковая активность в зависимости от

места получения крови) [34]. Естественно возникает вопрос об идентичности коагулограммы, определяемой в клинической практике в крови из локтевой вены, с функциональным состоянием системы гемостаза в соответствующем сосудистом регионе (organe). Это касается как здорового человека, так и, тем более, больного. Здесь уместно поставить и другие вопросы. Почему тромбы в венозных сосудах, возникают чаще, чем в артериальных? В венах нижних конечностей чаще, чем в венах верхних конечностей?

Мы полагаем, что коагулограмма, полученная на основании исследований венозной крови локтевой вены, по своим параметрам отличается от крови других регионов. Существуют региональные различия функционирования системы гемостаза и фибринолиза. Нередко можно констатировать, что на фоне гипокоагуляции крови, полученной из локтевой вены, возникают тромбозы в других участках сосудистой системы.

Таким образом, региональные различия функционирования системы гемостаза (различная степень агрегации тромбоцитов, свертываемости крови и фибринолитическая активность) в разных участках сердечно-сосудистой системы имеют место в физиологических условиях. При патологических же процессах в различных органах, кровь, проходя через них, обогащается массой дополнительных (чаще всего тканевого происхождения) факторов свертывания крови и фибринолиза, а, дойдя до уровня локтевых вен (где чаще всего она и забирается для анализа) может не только терять их активность, а и приобретать новые свойства. При нормальном синтезе факторов системы гемостаза и постоянном поступлении их в кровь, **региональные различия функционирования системы гемостаза отдельных органов, тканей, сосудистой стенки различных участков сердечно-сосудистой системы неизбежны.** Многие органы (если не все) являются эфферентными факторами регуляции системы гемостаза.

Нервно-гуморальная регуляция. Осуществляет контроль состояния системы гемостаза от молекулярного до органного уровня, обеспечивая целостность реакции, главным образом, через вегетативную (автономную) нервную систему, а также гормоны и различные физиологически активные вещества.

Общепринятой является точка зрения, согласно которой усиление тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, ускорением свертывания крови и активацией фибринолиза. Поэтому

именно такая реакция будет и в ответ на введение катехоламинов, при острой кровопотере, острой гипоксии, тяжелой физической нагрузке, при болевом раздражении. Так как все эти реакции сопровождаются, в конечном счете, гиперадреналинемией, то происходит активация XII фактора. Активный фактор Хагемана запускает цикл реакций, направленных на образование протромбиназы, как по внутреннему, так и по внешнему пути. Кроме того, он активирует фибринолиз. Под влиянием адреналина происходит разрыхление мембраны эндотелиальных клеток с освобождением из них тканевого фактора. Из эндотелия выделяется t-АР и урокиназа, приводящие к активации фибринолиза. Поэтому появляющиеся сгустки фибрина быстро растворяются и не наносят вреда здоровому организму. Однако если катехоламины действуют длительно, то происходит истощение эндотелия, в нем наблюдается уменьшение концентрации простациклина, что способствует агрегации тромбоцитов. Все это, в конечном счете, приводит к ускорению свертываемости крови и усилению фибринолиза, с последующей, возможной, внутрисосудистой активацией системы гемостаза. Эта реакция может быть подтверждена уменьшением числа тромбоцитов, концентрации фибриногена, а также появлением продуктов деградации фибрина. Кроме того, повышенный тонус симпатического отдела автономной нервной системы приводит к увеличению активности отдельных плазменных факторов — V, VII, VIII. Они дополняют возможность развития гиперкоагуляции. Свидетельством того, что эти реакции носят рефлекторный характер, являются данные о предотвращении гиперкоагуляции и гиперфибринолиза при симпатотонических состояниях на фоне блокады α и β -адренорецепторов сосудистой стенки [31,32].

При повышении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (раздражение блуждающего нерва, его периферического и центрального отделов, введение ацетилхолина и его производных) также наблюдается ускорение свертывания крови и стимуляция фибринолиза [20-26,31,32,33-40]. В этих условиях также происходит выброс тканевого фактора и активаторов плазминогена из эндотелия сосудов. Многочисленными нашими исследованиями установлено, что как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие воздействия вызывают со стороны свертывания крови и фибринолиза однотипный эффект — освобождение тканевого фактора и тканевого активатора плазминогена. Именно такая реакция и является основой для развития гиперкоагуляции и активации фибрино-

лиза при возбуждении, как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы. Хотя не исключено при активации этих отделов вегетативной нервной системы и развитие гиперкоагуляции. Но, по нашему мнению, она носит вторичный характер, так как всегда следует за первичной гиперкоагуляцией. Ее механизм может быть объяснен следующими обстоятельствами. В результате гиперкоагуляции потребляются факторы свертывания крови (особенно фибриноген) и тромбоциты, возникает активация фибринолиза. В результате этого растворяются фибриновые сгустки с образованием ПДФ, обладающих ангиагрегантным, антикоагулянтным и фибринолитическим действием. При свертывании крови появляются «отработанные» факторы, проявляющие антикоагулянтные свойства, рефлекторный выброс в сосудистое русло гепарина и антитромбина III, в ответ на появление тромбина.

По нашим понятиям, однонаправленность сдвигов в системе гемостаза при возбуждении симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы эволюционно обоснована. Она проявляется при введении адреналина и ацетилхолина различным животным, стоящим на разных уровнях эволюционной лестницы [20-26,30-40]. Ускорение свертывания крови является физиологически оправданной защитной реакцией, направленной на ограничение кровопотери при повреждении сосудов. Возбуждение, как того, так и другого отдела автономной нервной системы может сопровождаться кровопотерей при действии на организм какого-либо экстремального фактора. В этом состоянии организму выгодно, чтобы наступило именно повышение свертываемости крови, при котором создаются благоприятные условия для образования гемостатического тромба и усиление защитного фибринолиза, способствующего впоследствии растворению образовавшегося фибринового сгустка. Однако гиперкоагуляция через какое-то время должна смениться восстановлением исходного фона активности свертывания крови.

Иммунологические механизмы регуляции. В организме человека и животных имеются неактивные факторы (проферменты), которые для собственного организма являются иммунологически инертными. В процессе физиологической активации фермента (частичный протеолиз или конформационные изменения) появляются ранее скрытые антигенные (АГ) детерминанты, способные запустить иммунные механизмы ингибирования и элиминации отдельных факторов свертывания крови [20-26]. В плазме постоянно выявляются

антитела против основных ферментов системы свертывания крови. При состояниях, сопровождающихся развитием гиперкоагуляции, происходит уменьшение уровня этих соединений против ферментов, появляющихся в кровотоке. В более поздние сроки их титр может возрасти, что отражает результат стимулирующего воздействия на иммунитет активных прокоагулянтов. В физиологических условиях в кровотоке находятся специальные антитела против активизированных факторов свертывания крови. Их титр в плазме относительно невелик. При создании благоприятных условий образование антител против факторов свертывания крови может значительно превысить физиологический уровень, что и приводит к возникновению иммунных нарушений в системе гемостаза. По-видимому, развитие аутоиммунных тромбоцитопений, не связанных с переливаниями крови, также обусловлено аналогичным механизмом. Изложенные факты, по мнению авторов, позволяют наметить пути использования специфических иммуноглобулинов эндо- и экзогенного происхождения при тромбозах и заболеваниях, развивающихся, как правило, на фоне дефицита антитромбина III [20]. В частности, при коррекции иммунитета препаратом тималином при различных заболеваниях, протекающих с наличием вторичных иммунодефицитов, нормализовались не только показатели иммунитета, но и нарушения в системе гемостаза. Это же касается и других полипептидов, выделенных из различных органов и тканей [20-26].

Роль микровезикул в регуляции гемостаза. Мы уже указывали ранее на тот факт, что генерация прокоагулянтной активности тромбоцитов и эндотелиальных клеток опосредована входением Ca^{2+} и повышением его внутриклеточной концентрации. Но при этом происходит не только потеря атромбогенной наружной клеточной мембраны, но и выпячивание и отторжение от нее небольших мембранных пузырьков — микровезикул. Слушивание микровезикул появляется в тесной связи с индуцированным ионами Ca^{2+} перемещением мембранных фосфолипидов. Такие же микровезикулы образуются при экзоцитозе, некрозе, апоптозе. Они представляют собой частицы со средним диаметром 0,2 мкм [80-82]. Появляются в кровотоке они после агрегации и секреции тромбоцитов, из эритроцитов, эндотелиальных клеток [13-16].

Процесс микровезикуляции протекает как в физиологических условиях, так и при многих заболеваниях. Интенсивность микровезикуляции кратковременно меняется под влиянием однократных

стрессорных агентов. Более существенно она усиливается при гипоксии, острых и хронических инфекциях. Во многих случаях, усиленная микровезикуляция сопровождается развитием явной картины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Таким образом, микровезикуляция присутствует в стабилизированной плазме крови здоровых людей и вносит свой вклад в формирование гемостатического потенциала крови.

Гемостаз как составная часть единой гуморальной системы защиты организма. При проникновении антигена в организм первыми в контакт вступают макрофаги, в том числе клетки Лангерганса. Связав антиген, они мигрируют в региональные лимфатические сосуды и узлы. В лимфоузлах они представляют антиген Т-хелперам (Th). Эта реакция может осуществляться лишь при непосредственном участии цитокинов. В частности, клетки Лангерганса выделяют ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО и многие другие, концентрация которых увеличивается не только местно, но и резко возрастает в периферической крови. Все перечисленные цитокины стимулируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, процесс свертывания крови и приводят к торможению фибринолиза [9,10,20,53,68-70,78]. Эта реакция может осуществляться как за счет активации эндотелия, так и макрофагов (моноцитов), экспрессирующих vWF, тканевой фактор, а также ингибиторы фибринолиза. Одновременно ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО стимулируют гепатоциты, что приводит к увеличению концентрации белков острой фазы [20]. К ним относятся фибриноген, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин и другие, принимающие участие в процессах свертывания крови и фибринолизе. Один из основных белков острой фазы – С-реактивный белок - имеет непосредственное отношение к течению иммунных реакций, в больших дозах тормозит фагоцитоз, активирует систему комплемента, способствует продукции ИЛ-1 α и β , а также ФНО, играющих важную роль не только в развитии воспаления, но и в регуляции синтеза белков острой фазы и иммунном ответе. Этот белок принимает участие в экспрессии тканевого фактора моноцитами и усиливает течение ДВС-синдрома. Связываясь с факторами, активирующими тромбоциты, он усиливает их агрегацию, активирует образование в них тромбосана. Кроме того, он проявляет антиоксидантные свойства, так как ингибирует продукцию супероксида [41,42,46].

Другой белок – орозомукоид обладает способностью оказывать иммуномодулирующее действие, блокирует антикоагулянтные свойства гепарина и вызывает активацию тромбоцитов [20]. Он препятствует взаимодействию гепарина с антитромбином –III и способствует развитию ДВС-синдрома [20,29,42].

В процессе свертывания крови и фибринолиза принимают участие компоненты калликреин-кининовой системы и высокомолекулярный кининоген. Включение этой системы в общий комплекс защитных реакций приводит к активации комплемента (неспецифическая защита), способствует усилению кровообращения в зоне патологического процесса и стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ангиотензин II является активатором макрофагов и потому влияет на состояние иммунной системы. Кроме того, он активирует агрегацию тромбоцитов и усиливает свертываемость крови, а также усиливает выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток ингибиторов активатора плазминогена I типа, что сопровождается торможением фибринолиза [20].

При стимуляции иммунитета активируется и перекисное окисление липидов (ПОЛ). Его активируют ИЛ-8, ИЛ-16, выделяемые макрофагами, моноцитами, стимулированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками. Процессы ПОЛ способствуют активации фосфолипазы A_2 , запускающей метаболизм арахидоновой кислоты. При активации ПОЛ наступает усиление агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза [6,7,8,30-40]

ИЛ-4 и ИЛ-10 способны оказывать влияние на состояние системы гемостаза, замедляя свертывание крови и стимулируя фибринолиз. Кроме того, они способствуют переводу В-лимфоцитов в плазматические клетки. В результате усиливается продукция иммуноглобулинов класса А, а в их составе (а также в составе иммуноглобулинов М и G) содержатся аутоантитела к активированным факторам свертывания крови [49-51,68-70].

Появление в крови малых доз тромбина оказывает стимулирующее влияние на иммунитет, фагоцитоз и активацию системы комплемента [27].

Все представленные данные позволили заключить, что система иммунитета, гемостаза, калликреин-кининовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, неспецифическая резистентность, процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты составляют единую гуморальную систему защиты организма. Действие ее осуществляется пос-

редством гормонов, цитокинов, простагландинов, лейкотриенов, нейропептидов, цитомединов и других биологически активных соединений [20].

Отдельные ее элементы функционирования представлены нами при анализе групповых (в системе АВО) отличий крови и ее свертывания у здоровых и больных людей в следующей главе.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 2.

1. **Альфонсов В.В.** Роль метаболических процессов в регуляции системы гемостаза: Автореф. диссерт. докт. медиц. наук. Фрунзе. 1978.-35с.
2. **Баркаган З.С.** Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина.-1989.-527с.
3. **Баркаган З.С., Момот А.П.** Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед- АО. 2001.-296с.
4. Биохимические компоненты свертывания крови / А.Ш.Бышевский, О.А.Терсенов, С.А.Галян и др//Свердловск, Средне-Уральское книжное изд-во. 1990.-210с.
5. **Богачева Н.В., Гарсия Д.Н., Верин А.Д.** Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия. Биохимия. 2002., Т.67.-вып.1.-С.88-98.
6. **Бышевский А.Ш., Левин Г.А., Волков А.И.** Гемостаз при гипертиреозе в зависимости от интенсивности липопероксидации в тромбоцитах// Тромбоз, гемостаз и реология, 2001.№2(6).-С.24-26.
7. **Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г.** Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. М.: Медицинская книга. 2003.-95с.
8. **Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г.** Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов. М.: Медицинская книга, 2004.-79с.
9. **Витковский Ю.А., Кузник Б.И.** Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз// Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2002.-Т.88.-№4.-С.468-475.
10. **Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.** Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев, Наукова Думка. 1998.-315с.

11. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. М.: Медицина, 1981.-288с.
12. Гришко Ю.М., Міщенко І.В. Вплив гострої неповної ішемії головного мозку на гемокоагуляційні властивості тканин різних органів в умовах годування тварин вітамінами-антиоксидантами// Актуальні проблеми клінічної і теоретичної медицини. Тези Міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених. 27-29.09.2001. Дніпропетровськ.-С.23-23.
13. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови.-М.: Медицина, 1978.-176с.
14. Зубанров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000.-364с.
15. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Коган Е.А. О роли сосудистой стенки в регуляции свертывания крови//4-ая Поволжская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов. Саратов. 1976.-С.347-348.
16. Зубаиров Д.М., Еналаева Д.Ш., Надырова Г.Г. Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции. Казань : Татарское книжное изд-во. 1985.-113с.
17. Исследование внешнего пути свертывания крови /Зубаиров Д.М., Тимербаев В.Н., Байкеев Р.Ф. и др./ В книге: Биохимия животных и человека. Вып.13. Киев. Наукова Думка. 1989.-С.1-10.
18. Коковська О.В. Асиметрія прокоагулянтних властивостей півкуль головного мозку в нормі та під впливом різних речовин//Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2002.-Т.2., вип.1.-С.20-22.
19. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М.: Наука.1975.-486с.
20. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита: ООО "Типография газеты "Ваша реклама",2004.-336с.
21. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина. 1989.-320с.
22. Кузник Б.И., Витковский Ю.А. Иммунный ответ и система гемостаза – проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН.- Барнаул, 2000.-С.119-127.

23. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. С-Пб.-Наука.1998.-310с.

24. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. С-Пб.: Эскулап. 1999.-142с.

25. Кузник Б.И., Русяев В.Ф. О роли форменных элементов и сосудистой стенки в процессе свертывания крови//Проблемы гематологии. 1974.-№3.-С.50-56.

26. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.:Медицина. 1974.-308с.

27. Малевич Л.П. Клеточные механизмы регуляции системы гемостаза: Автореф. диссер. док. медиц. наук. 1985. Ленинград.-32с.

28. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.:Руссо.-2001.-704с.

29. Маркосян А.А. Физиология свертывания крови. М.:Медицина.1966.-464с.

30. Мищенко В.П. Экспериментальные гемолитические состояния и свертываемость крови: Автореф. диссер. канд. медиц. наук. Новосибирск.1966.-16с.

31. Мищенко В.П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза: Автореф. диссерт. докт. медиц. наук. Новосибирск.-1973.-26с.

32. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: Укручетиздат.1998.-164с.

33. Мищенко В.П. 25-летний опыт изучения физиологии и патологии гемостаза в Украинской медицинской стоматологической академии//Проблеми екології та медицини. 2000.-Т.4.-№1.-С.56-60.

34. Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Коковская О.В. и др. Асимметрии крови и ее свертывания. Полтава: АСМИ.-2005.-127с.

35. Мищенко В.П., Еремина Е.Л., Мищенко И.В. Физическая активность, гемостаз и здоровье. Полтава: АСМИ.2004.-143с.

36. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Муляр Л.А. Питание, гемостаз и здоровье. Полтава:АСМИ.-2004.-116с.

37. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. Полтава: АСМИ.-2003.-124с.

38. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Цебржинский О.И. Пероксидное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз. - Полтава: АСМИ.-2005.-160с.

39. Мищенко И.В. Тромбоцитоактивные свойства почек в норме и при активации перекисного окисления липидов: Автореф. диссерт. канд.медич. наук. Львов.-1990.-16с.
40. Міщенко І.В. Вплив безантиоксидантної дієти на агрегацію тромбоцитів та антиагрегаційні властивості судинної стінки та міокарду//Вісник Вінницького державного медичного університету.2001.-№1.-С.32-3.
41. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы. СП-б:Наука.2001.-124с.
42. Самсонова Н.Н., Самуилова Д.Ш. Взаимообусловленность измененной системы гемостаза и воспалительной реакции// Тромбоз, гемостаз и реология. 2002.-№1.-С.8-12.
43. Скипетров В.П. Тканевая система свертывания и тромбгеморрагический синдром в хирургии. Саранск:Изд-во Мордовского университета. 1978.-113с.
44. Скипетров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. Саранск:Изд-во Красный Октябрь.1999.-232с.
45. Скипетров В.П., Кузник Б.И. Акушерский тромбгеморрагический синдром. Иркутск:Восточно-Сибирское книжное изд-во. 1973.-310с.
46. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию//Тромбоз, гемостаз и реология.2002.-№1.- С.126-129.
47. Ткач О.О. Асиметрія гемокоагуляційних і фібриполітичних властивостей в парних органах у щурів//Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2002.-Т.2.-вип.1.-С.33-35.
48. Ткаченко Е.В. Влияние пептидного комплекса гемоглобина на свертывание крови и фибринолиз// Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії.2002.-Т.2.-вип.1.-С.35-38.
49. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте: Автореф. диссерт. докт. медич. наук. Ленинград.1984.-20с.
50. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Доказательства иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза// Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1982.-№5.-С.8-10.

51. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммуный механизм регуляции системы гемостаза// Проблемы гематологии и переливания крови. 1986.-№2.-С.23-28.

52. Физиология системы гемостаза/ В.П.Балуда, М.В.Балуда, И.И.Деянов и др// Москва, 1995.-244с.

53. Южно Т.Р. Влияние интерлейкинов 1 и 2 на систему гемостаза: Автореф. диссерт. канд. медиц. наук. Чита. 1999.-22с.

54. Яровая Г.А., Блохина Г.Б., Нешкова Е.А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функциях// Биохимия,2002.-Т.67.-№1.-С.-16-29.

55. Aasrum M., Prydz H. Gene targeting of tissue factor, factor X, and factor VII in mice: their involvement in embryonic development// Биохимия. 2002.-Т.67.-№1.-С.30-39.

56. Arbin A., Pollak E., Bayleran J. et al. Severe factor VII deficiency due to a mutation disrupting hepatocyte nuclear factor 4 binding site in the factor VII promoter// Blood, 1997.-V.79.-S.176-179.

57. Bauer K. Coumarin-induced skin necrosis//Arch. Dermatol., 1993.-V.129.-N8.-S.766-769.

58. Butenas S., Mann K. Blood coagulation//Биохимия.2002.-Т.67.-№1.-С.5-15.

59. Calverley D., Kavanagh T., Rofh G. Human signaling protein 14-3-3zeta interacts with platelet glycoprotein Ib subunits Iba and Ibβ// Blood. 1998.-V.91.-N4.-S1295-1303.

60. Cramer E., Berger G. Immunoelectron microscopic changes of the platelet plasma membrane after activation//Blood Coagul. Fibrinolysis. 1996.-V.7.-N2.-S.172-177.

61. Cumming A., Keeney S., Salden A. et al. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population// Br. J. Haematol. 1997.-V.98.-S.353-355.

62. Daniel J., Dangelmaier C., Jin J. et al. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets//J.Biol. Chem. 1998.-V.273.-N4.-S.2024-2029.

63. Derian C., Damiano B., D'Andrea M. Thrombin regulation of cell function through protease-activated receptors: implications for therapeutic intervention//Биохимия. 2002.-Т.67.-№1.-С.66-76.

64. Emsley J., Cruz M., Handin R. et al. Crystal structure of the von Willebrand Factor AI domain and implications for the binding of platelet glycoprotein Ib//J.Biol. Chem.1998.-V.273.-N17.-S.10396-10401.

65. **Furman M., Gardner T., Goldschmidt-Clemont P.** Mechanisms of cytoskeletal reorganization during platelet activation//*Thromb. Haemost.*1993.0V.70.-N1.-S.229-232.

66. **Han X., Gubitosi-Klug R., Collins B., Gross R.** Alteration in individual molecular species of human platelet phospholipids during thrombin stimulation: electrospray ionization mass spectrometry-facilitated identification of the boundary conditions for the magnitude and selectivity of thrombin induced platelet phospholipid hydrolysis//*Biochemistry.*1996.-V.35.-N18.-S.5822-5832.

67. **Hirata T., Ushikubi F., Kakizuka A. et al.** Two thromboxane A2 receptor isoforms in human platelets. Opposite coupling to adenylyl cyclase with different sensitivity to Arg60 to Leu mutation//*J.ClinInvest.* 1996.-V.97.-№4.-S.949-956.

68. **Kuznik B., Tsybikov №** Immune Mechanisms Regulating the hemostasis System//*Hematol. Rev.*1992.-V.3. Part 2.-P.3-20.

69. **Kuznik B., Tsybikov №** Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis// *Hematol. Rev.*1996.-V.7.-Part 2.-P.43-70.

70. **Kuznik B., Tsybikov №, Vitkovsky Y.** Immune mechanisms of the hemostasis system regulation// *Thrombosis and Hemostasis/ Suppl. Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.* Florence, Italy.1997. P.111.

71. **Mac Farlane D., Mills D.** The effects of ATP on platelets: evidence against the central role of released ADP in primary aggregation// *Blood,* 1975.-V.46.-N3.- P.309-320.

72. **Milner E., Zheng O., Kermode J.** Ristocetin-mediated interaction of human von Willebrand factor with platelet glycoprotein Ib evokes a transient calcium signal: observations with Fura//*J. Lab.ClinMed.*1998.-V.131.-N1.-P.49-62.

73. **Ofofu F.** The blood platelet as a mode for regulation blood coagulation on cell surfaces and its consequences//*Биохимия.*-2002.-T.67.,№1.-C.56-65.

74. **Ravanat C., Freund M., Mangin P. et al.** GPV is a marker of in vivo platelet activation-study in a rat thrombosis model//*Thromb. Haemost.*2000.-V.83.-N2.-P.327-333.

75. **Shimada T., Kato H., Maeda H., Iwanaga S.** Interaction of factor XII, high-molecular-weight (HMW) kininogen and prekallikrein with sulfatide: Analysis by fluorescence polarization//*J.Biochem.,* 1985.-V.97.- N44.-P.1637-1639.

76. Tedder T., Steeber D., Chen A. et al. The selectins: vascular adhesion molecules.//FASEB J.,1995.-N9.-P.866-873.

77. Ushikubi F., Nakajima M., Hirata M. et al. Purification of the thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor from human blood platelets// J.Biol.Chem.-1989.-V.264.-N28.-P.16496-16501.

78. Vitkovsky Yu. Interleukins modulate procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic properties of lymphocytes//Thrombosis and Haemostasis.1997.-N3.-P.111-114.

79. Ware J., Russell S., Ruggeri Z. Cloning of the murine platelet glycoprotein Iba gene highlighting species-specific platelet adhesion// Blood Cells Mol. Dis.1997.-V.23.-N2.-P.292-301.

80. Zwall R., Comfurius P., Bevers E. Platelet procoagulant activity and microvesicle formation. Its putative role in hemostasis and thrombosis//Biochim. Biophys. Acta,1992.-V.1180.-N1.-P.1-8.

81. Zwall R., Comfurius P., Smeets E., Bevers E. Platelet procoagulant activity and microvesicle formation/ In: Hypercoagulable states. Ed. Seghatian M.J., Samama M.M., Hecker S.P. CRC Press. Boca Ration, 1996.-P.29-36.

82. Zwall R., Schroit A. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells//Blood. 1997.-V.89.-№4.-P.1121-1132.

ГЛАВА 3.

ГРУППЫ КРОВИ И ЕЕ СВЕРТЫВАНИЕ У
ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ.

Одна из первых работ, в которой была установлена связь между группами крови и ее свертыванием, появилась в середине прошлого века [70]. В ней авторы пришли к выводу, что форма сгустка рекальцифицированной плазмы, соответствует определенной группе крови.

Позже было показано, что у здоровых молодых женщин А (II) группы крови наблюдается большая скорость образования тромбина [47]. У лиц с генетически детерминированной предрасположенностью носителей «А» агглютиногена имеется склонность к гиперкоагуляции [30]. У индивидуумов 0(I) группы крови была обнаружена низкая свертываемость крови [49].

Пытаясь объяснить причины разной свертывающей активности крови от ее групповой принадлежности, авторы пришли к выводу о том, что они различны. Так, было показано, что у здоровых доноров А(II) и АВ (IV) групп крови была снижена антикоагулянтная (анти-тромбиновая) активность и угнетен фибринолиз плазмы [28]. В частности, уровень антитромбина III у людей А(II) группы крови был ниже в сравнении с людьми с группой крови 0 (I) [61].

Ряд авторов изучали взаимосвязь между концентрацией факторов свертывания крови и фенотипом по группам крови в системе АВО. Например, ими установлено, что концентрация фактора VIII у людей А(II) группы крови выше, чем у доноров 0(I) группы [48,58,66,71,74,76,77,78].

Наличие Rh- фактора связано у них с большей активностью фактора VIII [75].

При исследовании 1016 здоровых доноров было установлено, что концентрация V фактора у людей А(II) группы крови выше, по сравнению с донорами других групп [52].

В большинстве работ прошлых лет встречаются данные о взаимосвязи между частотой тромбозов и группой крови А (II). Например, такая связь наблюдается у женщин, принимающих оральные контрацептивы, а также у беременных и рожениц, не принимающих

таких лекарственных средств [57,64,65]. Смерть от тромбоза встречается у таких женщин почти в два раза чаще. Венозную тромбоэмболию также чаще регистрировали у людей А(II) группы крови [50, 53,73] особенно у молодых [45,46,68]. В частности, тромбофлебит нижних конечностей чаще наблюдался у людей А(II) и АВ(IV) групп крови, а кровоизлияния в мозг – чаще наблюдался у лиц 0(I) группы крови [55]. У лиц 0(I) группы крови чаще встречаются кровотечения в родах [44], болезнь Верльгофа и гемофилия А [10], а у лиц с группой крови А(II), В (III), АВ (IV) – увеличено количество фактора Виллебранда и антигемофильного глобулина [14,15].

Нами проведены исследования с кровью, полученной от 655 здоровых доноров (в возрасте от 18 до 45 лет), среди которых с 0(I) группой крови было 183 человека, с А (II) – 223, В(III) – 159, АВ(IV) – 90 [20].

В результате проведенных исследований мы установили, что показатели микроциркуляторного гемостаза были неодинаковы у людей различных групп крови. Так, длительность кровотечения была наименьшей у людей А(II) группы крови и составила 148,8 с, тогда как у индивидумов группы АВ(IV) время остановки кровотечения было наиболее длительным (182,0 с, $P < 0,05$). При подсчете тромбоцитов оказалось, что их количество зависит от фенотипа по системе АВО. У людей А(II) группы крови их количество на 9,5% ($P < 0,05$) превышало их число у лиц 0(I) группы и на 14,81% ($P < 0,05$) – у лиц АВ(IV) группы.

Таким образом, уменьшение длительности кровотечения у людей А(II) группы крови связано с наибольшим количеством у них кровяных пластинок. Такое заключение сделано нами на основании того, что адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов у людей различных групп существенно не отличались друг от друга. Единственное, что следует отметить это время агрегации тромбоцитов у людей с группой крови А(II) было на 37,5% ($P < 0,05$) больше, чем у индивидумов с группой крови 0(I). Следовательно, время, в течение которого наблюдалось склеивание тромбоцитов, было наиболее длительным у людей с группой крови А(II). Мы полагаем, что это связано с большим количеством кровяных пластинок у людей этой групповой принадлежности. Однако мы должны констатировать, что у людей А(II) группы крови функциональные свойства тромбоцитов повышены. Во-первых, в какой-то мере об этом свидетельствует такой показатель, как время агрегации (о чем говорилось выше) и

ретракция сгустка, которая оказалась самой высокой именно у лиц этой группы крови (на 31,25% больше, чем у лиц первой и третьей групп крови, $P < 0,05$ и на 15,62% - чем у лиц четвертой группы крови, $P < 0,05$).

На тромбозластограмме (ТЭГ) нами выявлено достоверное снижение константы синерезиса у людей А (II) группы крови, тогда как у доноров 0(I) группы этот показатель был ниже на 40,5% ($P < 0,05$). Это свидетельствует о том, что время от начала формирования фибрина до его завершения наиболее короткое у людей с фенотипом А. Такие же результаты были получены и другими исследователями. Так, у людей группы крови А(II) интенсивность синерезиса была больше, чем у лиц другой групповой принадлежности, что, по данным автора, свидетельствует об укорочении времени от начала формирования фибрина до его завершения, пропорционально массе фибриногена [32]. Мы обратили внимание на тот факт, что у лиц с фенотипом А(II) наблюдалась тенденция к укорочению констант специфического и тотального свертывания, характеризующих укорочение времени от конца видимого свертывания до начала ретракции и усиление ретракции кровяного сгустка. Последний факт у людей А(II) группы подтвержден нами и при сравнении показателей свертывания крови в тромбоцитной и бестромбоцитной плазме.

Обнаруженные особенности микроциркуляторного гемостаза и свертывания крови поставили перед нами вопрос, являются ли эти различия свойством цельной крови или они обеспечены особенностями гемокоагулирующих свойств плазмы или форменных элементов.

Прежде всего, мы изучили гемокоагулирующие и фибринолитические свойства плазмы людей в зависимости от фенотипа по группам крови системы АВО. При сравнении показателей коагулограммы бестромбоцитной плазмы у людей различных групп крови системы АВО мы установили, что прокоагулянтные свойства плазмы наиболее выражены у лиц не 0(I) группы крови. Они были большими на 10,1% ($P < 0,05$) у лиц группы А(II), на 16,0% ($P < 0,05$) у доноров В(III) группы и на 6,0% ($P < 0,05$) в группе АВ(IV). Время же растворения фибринового сгустка (время фибринолиза) было самым длительным ($P < 0,05$) у людей с фенотипом А(II).

При сравнении прокоагулянтных свойств тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы нами установлено, что тромбоциты АВ(IV) группы крови обладают наибольшей прокоагулянтной активностью.

У людей с фенотипом А(II) была выявлена более высокой антигепариновая активность богатой тромбоцитами плазмы. Более высокий гемокоагуляционный потенциал богатой тромбоцитами плазмы у людей, принадлежащих к группе А(II), подтвердилось при исследовании показателей ТЭГ (рисунок 6).

Из рисунка следует, что у лиц, относящихся к фенотипу А(II), более короткое время реакции ($P < 0,05$), снижение константы синерезиса ($P < 0,05$) и константы тотального свертывания ($P < 0,05$). Следовательно, у индивидуумов этой группы крови быстрее, чем у людей другой групповой принадлежности протекает первая фаза свертывания крови, сокращен период от конца видимого свертывания до начала ретракции и сама ретракция кровяного сгустка, ускорен процесс формирования фибрина.

По остальным показателям ТЭГ тромбоцитной плазмы достоверных различий у лиц различной групповой принадлежности нам выявить не удалось, хотя у доноров группы А(II) по всем показателям отмечалась тенденция к более высокому коагуляционному потенциалу богатой тромбоцитами плазмы, по сравнению с людьми других групп крови.

Повышение гемокоагулирующих свойств плазмы у людей с фенотипом А(II), возможно, связано с более значительной концентрацией у них факторов V, VII, VIII [48,52,56,58,66,74,77,78]. Наши данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что у людей А(II) и АВ(IV) групп крови снижена антитромбиновая и антитромбопластическая активность, угнетен фибринолиз плазмы [28]. Однако имеются и противоположные факты, указывающие на то, что у лиц с фенотипом О(I) и А(II) снижена тромбопластическая и фибринстабилизирующая активность плазмы, а у людей с А(II) группой крови — они повышены [13].

Изучение гемокоагулирующих свойств кровяных пластинок, проведенное нами путем сравнения соответствующих показателей при исследовании тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы, показало, что тромбоциты АВ(IV) группы крови обладают наибольшей тромбопластической активностью. Снижение прокоагулянтных свойств кровяных пластинок у лиц с фенотипом А(II) и В(III), возможно, обусловлено эффектом отдачи фактора 3 тромбоцитов в плазму. Выход фактора 3 тромбоцитов приводит к повышению коагулирующих свойств плазмы (тромбопластическая активность плазмы людей А и В групп крови особенно высока). Кроме того, фактор 3 тромбоци-

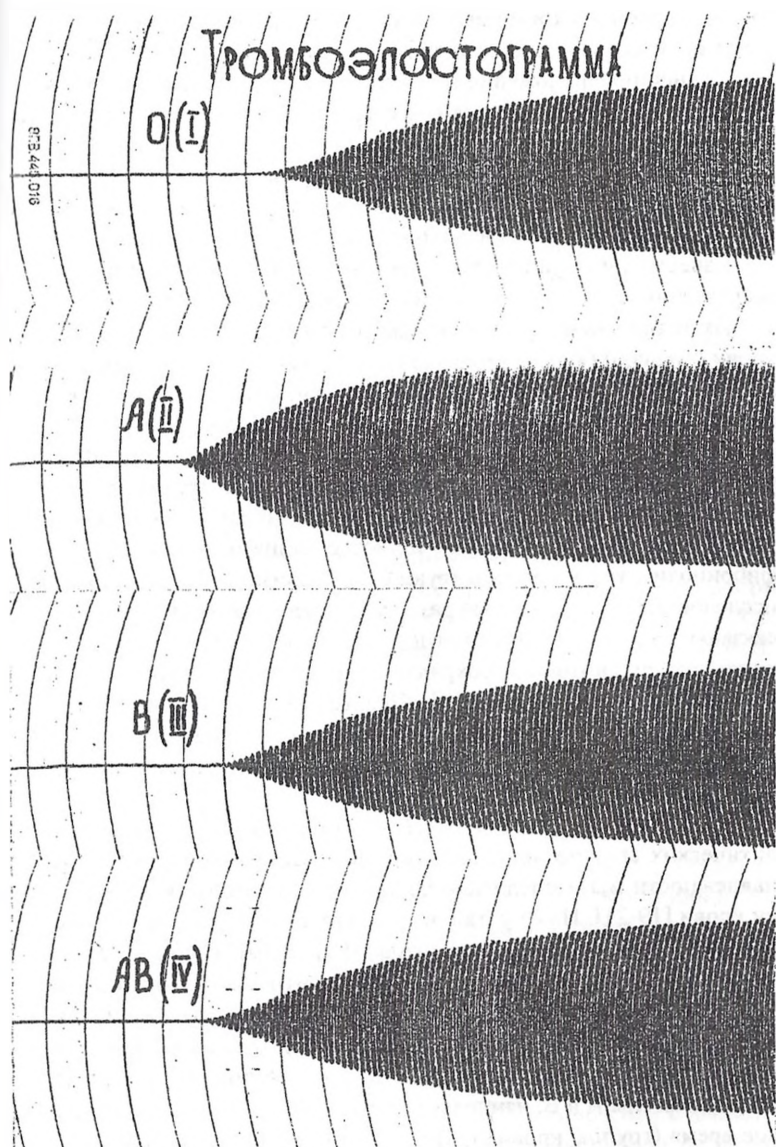


Рис.6. Тромбоэластограммы людей различной групповой принадлежности по системе АВ0

тов, выделяющийся в плазму, может адсорбироваться на эритроцитах и способствовать повышению их гемокоагулирующих свойств [1]. Данное предположение подтверждается нашими исследованиями, в которых мы установили, что тромбопластическая активность наиболее высока в эритроцитах, содержащих агглютиногены А и В. Возможность существования наиболее выраженного эффекта отдачи фактора 3 тромбоцитов у индивидуумов группы А(II), подтверждается и исследованиями, проведенными нами в тромбоцитной плазме.

Известно, что эритроциты оказывают существенное влияние на свертывание крови и фибринолиз [6,11,14,15,16-18,38,67,72].

Имеются данные о том, что целые эритроциты АВ(IV) группы крови обладают большей прокоагулянтной активностью в сравнении с эритроцитами 0(I) группы крови [13]. Гемолизаты эритроцитов 0(I) группы проявляют наибольшие тромбопластические свойства, гемолизаты В(III) и 0(I)- фибринстабилизирующие, а гемолизаты АВ(IV) группы – антигепариновые. Авторы считают, что строма эритроцитов, независимо от АВО принадлежности, качественно и количественно характеризуется такими же воздействиями на свертывание и фибринолиз, как и соответствующие гемолизаты. По мнению этих исследователей, отмеченные различия в свертывающей способности связаны с влиянием изоагглютининов. На фоне присутствия агглютиногенов агглютинины сохраняют свое гипокоагуляционное (антитромбопластиновое и антифибриназное) действие. Наибольшее влияние на свертывание крови оказывают β -изоагглютинины. Присутствие антигенов, по их мнению, системы АВО не создает различий в коагуляционных свойствах крови.

Для выяснения особенностей гемокоагулирующих и фибринолитических свойств эритроцитов у лиц различной групповой принадлежности мы исследовали целые и разрушенные красные клетки крови [19-21]. Нами установлено, что прокоагулянтные свойства наиболее выражены у эритроцитов А(II) и В(III) групп крови. Так, тромбопластическая активность целых эритроцитов была особенно высока у лиц А(II) и В(III) групп крови. Она была на 9,1% ($P < 0,02$) выше у лиц с А(II) и на 9,5% ($P < 0,01$) с В(III) группами крови в сравнении с эритроцитами крови 0(I). Целые эритроциты, содержащие агглютиногены А и В, наиболее значительно укорачивали тромбиновое время (группы крови А(II) на 7,7% - $P < 0,01$, группы В(III) – на 9,9% - $P < 0,05$) по сравнению с эритроцитами группы крови 0(I). Фиб-

ринстабилизирующие и фибринолитические свойства целых эритроцитов не зависели от групповой принадлежности.

Такие особенности гемокоагулирующих свойств эритроцитов, содержащих агглютиногенны А и В могут быть обусловлены адсорбцией факторов свертывания на их цитоплазматическую мембрану из плазмы (увеличение их концентрации в плазме может быть связано с повышенной способностью их кровяных пластинок к отдаче прокоагулянтов, а также, не исключено, с генетически обусловленным повышением концентрации плазменных факторов).

Гемокоагулирующие свойства разрушенных эритроцитов здоровых людей также были неодинаковы у лиц различной групповой принадлежности. Так, эритроциты А(II) группы крови укорачивали время рекальцификации бестромбоцитной субстратной плазмы на 36,1%($P<0,01$), В(III) – на 10,0%($P<0,01$) и АВ(IV) – на 15,0%($P<0,05$) по сравнению с красными клетками 0(I) группы крови. Эритроциты людей А(II) и В(III) групп крови наиболее эффективно укорачивали тромбиновое время плазмы. Фибриназная активность разрушенных эритроцитов была более выраженной у лиц А(II) и В(III) групп крови, о чем свидетельствует удлинение времени растворения фибринового сгустка на 38,5%($P<0,05$) под влиянием красных телец А(II) группы крови и на 43,6% ($P<0,05$) под действием эритроцитов В(III) группы крови, по сравнению с красными клетками людей, принадлежащих к 0(I) группе.

Достоверной зависимости фибринолитической активности гемолизированных эритроцитов от групповой принадлежности по системе АВО мы не обнаружили.

Следует отметить, что изучение гемокоагулирующих и фибринолитических свойств эритроцитов мы проводили на плазме людей, не содержащей α и β агглютининов, т.е. на АВ(IV) группе крови. Выбор субстратной плазмы основывался нами на предположении, что реакция взаимодействия агглютиногена с агглютинином (антигена с антителом) может оказывать воздействие на свертывание крови. Для проверки этого предположения мы исследовали гемокоагулирующие и фибринолитические свойства эритроцитов АВ(IV) группы крови в зависимости от групповой принадлежности субстратной плазмы.

О влиянии реакции взаимодействия агглютиногенов с агглютинами на коагуляционный потенциал крови мы судили по разнице между изучаемыми показателями в контроле (физиологический

раствор+субстратная плазма определенной группы) и в опыте (та же плазма+ эритроциты АВ группы крови).

В результате этих исследований мы установили, что реакция взаимодействия агглютиногена с агглютинином способствует повышению прокоагулянтных свойств крови. Взаимодействие агглютиногенов А и В с агглютининами α и β приводило к возрастанию прокоагулянтной активности плазмы 0(I), А(II), В(III) в сравнении с плазмой АВ (IV) группы крови. На фибриназную и фибринолитическую активность плазмы взаимодействие антигена с антителом влияния не оказывало.

Итак, мы установили, что коагуляционный потенциал красных клеток крови зависит от их групповой принадлежности по системе АВО. С чем могут быть связаны неодинаковые гемокоагулирующие свойства эритроцитов, содержащих различные агглютиногены?

Известно, что большое влияние на уровень коагуляционного потенциала крови оказывают биохимические процессы, происходящие в мембранах клеток, определенный уровень которых в значительной степени зависит от групповой принадлежности [4,22]. Групповая принадлежность крови не является безразличным селекционным свойством, а служит проявлением индивидуальной биохимической настройки организма [4,22,37,69], несомненно, влияющей на гемокоагулирующие свойства крови. Значительное количество липидов, входящих в состав клеточных мембран, обладает прокоагулянтными свойствами, поэтому процессы, в которых принимают участие мембранные липиды, влияют на свертывание крови. Проницаемость клеточной мембраны, количественный и качественный состав фосфолипидов, в том числе и обладающих свойствами прокоагулянтов, зависит от уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах [5]. В нормально функционирующей клетке уровень ПОЛ ограничен структурным фактором и антиоксидантной системой (АОС) [7]. А ПОЛ усиливает коагуляционные свойства крови [8,24-27]. Возможно, более высокий коагулирующий потенциал эритроцитов людей определенной группы крови связан с повышенным уровнем ПОЛ их мембран.

Для выяснения этой гипотезы мы исследовали показатели АОС у лиц различных групп крови по системе АВО. Нами показано, что эритроциты, содержащие агглютиноген А, на 27,4% ($P < 0,05$) более чувствительны к перекисному гемолизу, чем красные клетки 0(I) группы крови. При определении активности ферментов АОС, раз-

рушающих продукты ПОЛ, мы установили, что каталазный индекс в эритроцитах А(II) группы был на 23,5% ($P < 0,01$), а в эритроцитах В(III) группы на 14,7% ($P < 0,01$) ниже, чем в красных клетках 0(I) группы, т.е. активность каталазы была наиболее низкой в эритроцитах, содержащих агглютиноген А, а самый высокий – в эритроцитах 0(I) группы. Пероксидазная активность крови достоверно не отличалась у людей различных групп, однако, наблюдалась тенденция к ее увеличению у людей с фенотипом А(II).

Низкий уровень каталазы у людей А(II) группы крови, возможно, не обеспечивает полное разрушение перекиси водорода – продукта ПОЛ. Тенденция к повышению пероксидазной активности крови у людей с фенотипом А(II), вероятно, служит компенсаторной реакцией организма, однако, по-видимому, не является достаточной. Перекисная резистентность остается наиболее низкой у людей А(II) группы крови.

ПОЛ, происходящее в мембранах клеток у лиц с фенотипом А(II), в достаточной мере не ограничено естественной антиоксидантной защитой, что приводит к более значительному накоплению ее продуктов. Последние вызывают структурные и функциональные нарушения мембран клеток тканей сердечно-сосудистой (и других систем) системы, что может привести к выходу из них прокоагулянтов в плазму, усиливающих ее коагуляционные свойства [14-18, 24-27, 29]. Действительно, в наших исследованиях показано, что гемокоагулирующие свойства плазмы людей А(II) группы крови наиболее выражены. Кроме того, возможно, эритроциты адсорбируют вышедшие прокоагулянты на своей поверхности, что приводит к повышению гемокоагулирующих свойств красных клеток крови. Это тоже подтверждается нашими исследованиями (прокоагулянтная активность наиболее высока в эритроцитах не 0(I) группы крови). Однако не исключено, что ПОЛ происходит и в мембране самого эритроцита. Это вызывает повышение проницаемости эритроцитарной мембраны, прокоагулянты тканей или из самой поврежденной мембраны поступают внутрь цитоплазмы и увеличивают коагулирующие свойства этих клеток. О возможности существования такого механизма говорит тот факт, что гемокоагулирующие свойства разрушенных эритроцитов не 0(I) групп крови также наиболее высоки. О меньшей устойчивости мембраны красных клеток крови, содержащих агглютиноген А, к повреждающим воздействиям указывает

и снижение устойчивости к кислотному гемолизу эритроцитов этой группы крови.

Мы установили, что эритроциты, содержащие агглютиноген А, более подвержены кислотному гемолизу, чем эритроциты других групп крови. На это указывало достоверное укорочение времени начала, достижения максимальной скорости и окончания гемолиза.

Биофизические свойства форменных элементов крови находятся в теснейшем взаимоотношении с коагулологическими [33-35]. Поскольку электрокинетический потенциал является одним из наиболее адекватных показателей поверхностных свойств мембраны клеток, мы исследовали электрофоретическую подвижность эритроцитов, которая является функцией электрокинетического потенциала [34,36]. Эритроциты, обладая огромной суммарной поверхностью, способны связывать, переносить и десорбировать различные коагулоактивные соединения, что, несомненно, зависит от их поверхностного электрического заряда [35,36]. По нашим данным, электрофоретическая подвижность эритроцитов неодинакова у людей различных групп крови. Так, у лиц с фенотипом А(II) она на 2,3% ниже ($P < 0,05$), чем у людей группы 0(I). Снижение электрического заряда способствует сближению клеток на расстояния, достаточные для образования межклеточных молекулярных связей и агрегации эритроцитов. Снижение электрического заряда эритроцитов, содержащих агглютиноген А, возможно, облегчает адсорбцию на их поверхности коагулологически активных веществ из плазмы, которых, как мы установили, у людей с фенотипом А(II) больше, чем у лиц других групп крови. Кроме того, процессы ПОЛ, наиболее интенсивно протекающие у лиц группы А(II), не могут не привести к изменению электрической активности эритроцитарных мембран. Продукты ПОЛ существенным образом влияют на структуру клеточных мембран, вследствие чего снижается электрический потенциал [7] и наступает агрегация форменных элементов, уменьшается гемолитическая стойкость эритроцитов, повышается проницаемость эритроцитов для прокоагулянтов [24-27], облегчается участие эритроцитов в гемостазе.

Известно, также, что вещества с антигенной активностью агглютиногенов А и В присутствуют в качестве поверхностных компонентов клеток в целом ряде тканей человека, жидкостей - слюне, желудочном соке, моче и других [10, 14, 15, 41]. Поэтому для всестороннего изучения особенностей коагуляционного потенциала у людей раз-

личных групп крови мы исследовали зависимость гемокоагулирующих и фибринолитических свойств слюны и экстракта мышечной ткани от фенотипа по системе АВО.

Нами обнаружено, что прокоагулянтные свойства слюны во многом схожи у людей различных групп крови. Вместе с тем, следует обратить внимание на то обстоятельство, что тромбиновое время субстратной плазмы при внесении в нее слюны от людей с группой крови А(II) было всегда более коротким в сравнении с слюной людей других групп крови ($P < 0,05$). А время растворения фибринового сгустка в мочеvine у них было самым продолжительным ($P < 0,01$).

Изучая процесс фибринолиза эуглобулиновым методом и методом фибриновых пластин, мы не обнаружили групповых отличий в слюне проактиватора, активатора плазминогена и его ингибиторов.

Гемокоагулирующая активность наиболее высокой оказалась в экстрактах мышечной ткани людей группы крови А(II). Так, например, тромбиновое время субстратной плазмы при внесении в нее гомогената мышечной ткани этих людей сокращалось на 10,4% ($P < 0,05$) в сравнении с этим же показателем при исследовании мышц людей 0(I) группы крови.

Таким образом, по нашим данным показатели микроциркуляторного гемостаза, гемокоагулирующие свойства цельной крови, отдельных ее компонентов (эритроцитов и тромбоцитов), слюны и мышечной ткани, активность АОС и биофизические свойства эритроцитов неодинаковы у людей различной групповой принадлежности. Лица не 0(I) группы крови, т. е. содержащие агглютиногены А и В, обладают более высоким коагулирующим потенциалом, чем люди группы 0(I), не имеющие таких антигенов. Причем, повышение гемокоагулирующих свойств крови, ее компонентов и тканей наиболее выражены у людей группы А(II). Мембрана эритроцитов, содержащих агглютиноген А, особенно подвержена повреждающим воздействиям, на что указывает снижение их перекисной и кислотной резистентности. Также нами было обнаружено снижение электрического заряда эритроцитов у людей с фенотипом А(II), что повышает их способность к агрегации.

С чем связаны особенности системы гемостаза у людей различной групповой принадлежности, каков механизм наблюдающихся различий?

Трудно предположить, что комплекс генов, отвечающих за групповую принадлежность, сохранился бы в ходе эволюции, если бы их

продукты не играли определенную функциональную роль в клеточной мембране [62]. Вопрос о путях влияния антигенов системы АВО на функции организма изучен не достаточно, но, опираясь на работы ряда исследователей, мы можем предположить возможные механизмы такого влияния.

Так, например, возможно, что обнаруженная взаимосвязь между групповой принадлежностью и системой гемостаза объясняется тем, что определенный ген, обуславливающий группу крови, одновременно определяет биохимический тип человека [37,39,42-44]. Подобное плейотропное действие генов известно в литературе [3,12,22].

Генетическое влияние энзимных различий может проявляться как внутри системы гемостаза (возрастание концентрации отдельных факторов свертывания крови, увеличение числа и повышение функциональной активности тромбоцитов, усиление прокоагулянтных свойств эритроцитов), так и оказывать опосредованное позитивное или негативное влияние на свертывающую способность крови (повышение уровня ПОЛ мембран клеток крови и тканей сердечно-сосудистой системы, снижение активности АОС). Такое влияние может явиться одной из причин различной резистентности организма к ряду «факторов риска», имеющих большое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Установлено, что группы крови наследуются и определяются тремя аллельными генами локуса АВО. Аллель А определяет групповую специфичность А, аллель В – групповую специфичность В и аллель О представлен неактивным геном, не проявляющимся в фенотипе. Индивидуумы с 0(I) группой крови не имеют на своих эритроцитах ни А-, ни В-антигена, но накапливают Н-антиген, биосинтез которого кодируется геном Н, локализованным в самостоятельном локусе Н [41]. Лица с фенотипом А(II), В(III), АВ(IV) более часто подвержены тромбоэмболическим заболеваниям, тогда как у индивидуумов 0(I) группы чаще наблюдаются кровотечения [2,14,15,42-44,45,46,50,53,60,61,63,73].

Возможно, данная закономерность связана с тем, что гены локуса АВО оказывают позитивное влияние на свертываемость крови, тогда как локус Н не обуславливает такого воздействия или даже влияет негативно. Есть даже мнение, что группоспецифические вещества системы АВО способны непосредственно стимулировать свертывание крови [40]. Мы также установили, что эритроциты, содержащие агглютиногены А и В, обладают большей прокоагулянт-

ной активностью, чем этих антигенов не имеющие. Мышечная ткань и слюна, содержащие значительно меньшее количество группоспецифических веществ, обладают и менее выраженными различиями в коагуляционных свойствах.

Наибольшее влияние на свертывание крови, по нашим данным, оказывает агглютиноген А. Антиген В также повышает коагуляционный потенциал крови, но сочетание агглютиногенов А и В у людей АВ группы крови оказывает меньшее воздействие на гемокоагуляцию, чем один антиген А. Имеется и другая точка зрения, согласно которой присутствие антигенов системы АВО не создает различий в коагуляционных свойствах крови [13]. Авторы считают, что отличия в свертывающей активности крови различных ее групп связаны с влиянием агглютининов. Исходя же из наших данных, не исключено, что сочетание агглютининов α и β оказывает определенное гипокоагуляционное влияние (плазма людей О группы крови обладает наименьшей коагулирующей активностью). Однако эти же агглютинины, находясь в плазме порознь, такого воздействия не оказывают. Тем более, мы не можем согласиться с мнением этих авторов о том, что особенно выраженное гипокоагуляционное влияние связано с β агглютинином, поскольку, плазма людей группы крови А(II) обладает наибольшей коагуляционной активностью.

Таким образом, вышеописанные механизмы могут иметь определенное значение в существующей взаимосвязи групповой принадлежности и свертывающей способности крови, однако, их уточнение требует более тонких генетико-биологических и биохимических исследований.

Существенное влияние на свертывание крови оказывает реакция взаимодействия агглютиногена с агглютинином. Реакция агглютинации повышает коагуляционную активность крови. Наши данные согласуются с мнением других исследователей, обнаруживших, что реакция антиген-антитело *in vitro* приводит к повышению свертывания крови [14,15,31]. Обнаруженная закономерность может иметь значение для лабораторной практики, указывая на то, что при определении гемокоагулирующих свойств эритроцитов необходимо учитывать групповую принадлежность субстратной плазмы. Для исключения взаимодействия агглютиногена с агглютинином в качестве субстрата нужно пользоваться плазмой людей АВ(IV) группы крови, не содержащую агглютининов.

Мы считаем, что обнаруженные особенности системы гемостаза у здоровых людей являются тем фоном, на котором действие известных факторов риска приводит к избирательному поражению сердечно-сосудистыми заболеваниями лиц, отличающихся по фенотипу системы АВО. Не случайно поэтому, люди не 0(I) группы чаще других подвержены сердечно-сосудистой патологии [2,9,23,45,46,59]. Одним из факторов риска, способствующих нарушению свертывания крови, является неадекватное питание.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ 3.

1. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л., 1977.-153с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина. 1988.-528с.
3. Беляев Д.К., Евсиков В.И. Генетика плодовитости животных. Сообщение 1. Влияние мутаций окраски меха на плодовитость норок//Генетика, 1967.-Т.21.-№2.-С.21-33.
4. Бубнов Ю.И. Изучение иммуногенетической несовместимости матери и плода по группам крови системы АВО//Генетика, 1973.-Т.9.-№7.-С.153-157.
5. Бурлакова Е.Б. Молекулярные основы применения антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний//В кн.: Биологические мембраны и проблемы современной кардиологии. Тезисы докл. объединенного пленума научн. советов АМН и АН СССР М., 1979.-С.22-24.
6. Весніна Л.Є. Роль функціонального стану еритроцитів і його модуляції цитомедінами в реакціях перекисного окислення ліпідів і гемостазу: Автореф. диссертации канд. мед. наук, Харків, 1994.-19с.
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972.-249с.
8. Воскресенский О.Н., Зелицкий В.Л. О влиянии перекисных липидов и α -токоферола на свертывание крови// В кн.: Механизм действия лекарств и ядов. Тезисы конференции молодых ученых фармакологов и токсикологов. Киев, 1967.-С.8-9.
9. Войтенко В.П., Колодченко В.П., Полохов А.М., Ющенко Г.К. Группы крови АВО, MN, Rh и заболевания сердечно-сосудистой системы//Генетика. 1975.-Т.11.-№1.-С.155-157.

10. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові: Фізіологічні та клінічні основи: Навч. Посібник.-Львів: Світ,2001.-176с.
11. Гончаренко Л.Л. Роль эритроцитов в регуляции свертывания крови и фибринолиза у различных животных и человека: Авторефер. канд. дисс. Харьков, 1979.-24с.
12. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. Новосибирск,1977.-175с.
13. Иванов Е.П., Василенко Л.П. Роль антигенов эритроцитов (система АВО и Rh₀D) в гемокоагуляции здоровых людей// В кн.: Современные аспекты гематологии. Минск, 1979.-С.72-75.
14. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови.- Чита: Поиск, 2001. -284с.
15. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови.- Чита: ООО "Ваша реклама",2004.-336с.
16. Кузник Б.И., Мищенко В.П. О влиянии эритроцитов на адгезивность кровяных пластинок//Лабор. дело, 1964.-№7.-С.441-448.
17. Кузник Б.И., Мищенко В.П., В.Ф.Русяев и др. Транспорт коагулологических факторов из форменных элементов и сосудистой стенки в кровотока//В кн.: Тезисы секционных докладов международного биофизического конгресса. Т.4.-М.,1972.-С.155-157.
18. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Наука, 1974.-306с.
19. Лобань Г.А. Гемокоагулирующие свойства плазмы, тромбоцитов и эритроцитов людей с различными группами крови системы АВО//Проблемы гематологии и переливания крови. 1981.-№3.-С.15-17.
20. Лобань Г.А. Особенности свертывания крови у здоровых и больных атеросклерозом людей различной групповой принадлежности по системе АВО:Автореферат дисс. канд. медиц. наук. Львов.,1982.-22с.
21. Лобань Г.А. , Гришанова Н.А. Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства антигенов (АВО) эритроцитов// В кн.: Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины.- Каунас,1978.-С.62.
22. Мандрусова Е.Е. К вопросу о влиянии типов трансферрина и гемоглобина на некоторые физиологические и биохимические процессы в организме в связи с проблемой плейотропного действия генов//Генетика, 1970.-Т.6.-№5.-С.53-59.

23. Мешалкин Е.Н., Окунева Г.Н., Власов Ю.А., Вельтмандер Н.Н. Группы крови системы АВО и Rh у больных с сердечно-сосудистой патологией//Кардиология, 1981.-№4.-С.46-50.
24. Мищенко В.П., Еремина Е.Л., Мищенко И.В. Физическая активность, гемостаз и здоровье. Полтава: ООО «АСМИ», 2004.-143с.
25. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. Полтава: ООО «АСМИ», 2003.-124с.
26. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Муляр Л.А. Питание, гемостаз и здоровье. Полтава: ООО «АСМИ», 2004.-116с.
27. Мищенко В.П., Мищенко И.В., Цебржинский О.И. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз. Полтава: ООО «АСМИ», 2005.-160с.
28. Моржуева Г.Я. Зависимость показателей коагулограммы и тромбоэластограммы у доноров от групповой принадлежности крови// В кн.: Физиология и патология гемостаза. Чита, 1980.-С.105-106.
29. Никитин Ю.П. Свертывающие, противосвертывающие и фибринолитические свойства стенки аорты в норме и при атеросклерозе: Автореф. дисс. докт. медиц. наук. Томск, 1968.-30с.
30. Озерковская Н.Н., Бронштейн А.М., Щербаков А.М. Гемокоагуляционные сдвиги при медикаментозном гемолизе у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в зависимости от групповой принадлежности крови системы АВО// В кн.: Новое в методах исследования, диагностики, лечении и профилактике важнейших заболеваний. М., 1975.-С.37-39.
31. Пархоменко Ю.И., Богомяков С.И. Влияние реакции антиген-антитело на процесс гемокоагуляции *in vitro* и *in vivo*.//В кн.: Физиология и патология системы гемостаза. Чита, 1980.-С.42-43.
32. Пинкус С.Ш. Тромбоэластография в кардиологии. Минск: Беларусь, 1972.-104с.
33. Русяев В.Ф. О роли электрических явлений в процессе свертывания крови, гемостазе и тромбообразовании: Автореф. дисс. канд. биол. наук. Иркутск, 1968.-24с.
34. Русяев В.Ф. Биоэлектрические механизмы в системе гемостаза: Автореф. дисс. докт. биол. наук. Москва, 1988. – 44с.
35. Русяев В.Ф., Логинов В.В. Гемокоагуляционные аспекты физиотерапии крови. I. Биологические реакции компонентов систе-

мы гемостаза при воздействии физических факторов//Проблеми екології та медицини.2000.-Т.4.-№1.-С.60-63.

36. Савушкин А.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов и процесс свертывания крови: Автореф. дисс. канд. медиц. наук. Иркутск, 1973 – 20с.

37. Сапожников И.И. Зависимость содержания холестерина в сыворотке крови и уровня артериального давления от фенотипа по группам крови АВО у мужчин среднего возраста// Кардиология, 1977.-Т.17.-№5.-С.108-113.

38. Ткаченко Е.В. Особенности эритроцитарного звена системы гемостаза крови, оттекающей от нижних конечностей у кошек// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2002.-Т.2.Вип.2(4).-С.36-38.

39. Туманов А.К., Томилин В.В. Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. М.: Медицина. 1969.-436с.

40. Харамоненко С.С. Группоспецифические вещества А, В, О (Н), их

свойства и применение в медицине// В кн.: Труды Международного конгресса по переливанию крови. М.,1972.-С.347-349.

41. Щербухина Н.К., Розенберг Г.Я. АВО(Н)- антигены эритроцитов человека и их химическая природа// Успехи современной биологии, 1978.-Т.85.-№3.-С.360-374.

42. Adamo P., Whitney C. The individualized Diet Solution to Staying Healthy, Living Longer and Achieving Your Ideal Weight// №Y.: "G. P. Putham's Sons", 1996.-435s.

43. Adamo P., Whitney C. Eat Right 4 Your Type.// №Y. "The Berkley Publishing Group", 2000.-423s.

44. Adamo P., Whitney C. Live right 4 your type// "G. P. Putham's Sons", 2001.-345s.

45. Allan T. ABO blood groups and myocardial infarction// Lancet, 1971,N1.-P.238-241.

46. Allan T. ABO blood groups and age groups in surgical venous thromboembolism//Atherosclerosis, 1976, v.23, N1.-P.141-142.

47. Ambrus V., Mink I. ABO blood types and factors of the blood coagulation and fibrinolysin systems in women// J. Med., 1970, V.1, N4. – P.236-241.

48. Bencivelli F., Morgagni C., Morelli S., Ruggiero R. La concentrazione del fattjre VIII nella popolazione sana in rapporte al

gruppo ABO, al tipo RhD, d,al sesso//Transfus. Sanguie,1977, V.22, N3, P.187-193.

49. **Colonia V., Roistnberg I.** Investigation of associations between ABO blood groups and coagulation fibrinolysis, total lipids, cholesterol and triglycerides. //Hum. Genet., 1979, V.48, N2, P.221-230.

50. **Dick W., Schneider W., Brockmuller K., Mayer W.** Interrelations of thromboembolic disease and blood group distribution// Thromb. Diath. Haemorrh.,1963,-N9.-P.472-474.

51. **Fagerhol M., Abilgaard U., Kornstad L.** Antithrombin III concentration and ABO blood groups// Lancet, 1971, N11.-P.664-665.

52. **Gedde-Dahl №, Jeremic M., Weisert O.** Factor V (proaccelerin) concentration in 1016 blood donors. The effects of age, sex and ABO blood groups// Scand. J. Clin№ And Lab. Invest.. 1975, V.35, N1.- P.25-30.

53. **Hill H., London№, Pitcher C., Pocock V.** Venous thromboembolic disease and ABO blood type// Lancet, 1969. N11.-P.-623-625.

54. **Horwich L., Evans D., Mcconnell R., Donohoe W.** ABO blood groups in gastric in bleeding//Gut.,1966,-N7.-P.680-685.

55. **Ionescu D., Marcu I., Bicescu E.** Cerebral thrombosis, cerebral haemorrhage, and ABO blood groups// Lancet,1976, N7954.-P.278-280.

56. **Jeremic M., Wesert O., Geddr-Dahl T.** Factor VIII (AHG) levels in 1016 regular donors. The effects of age, sex, and ABO blood groups// Scand. J.

57. Clin№ And Lab. Invest., 1976, V.36, N5. -P.461-466.

58. **Jick H., Slone D., Westerholm B., Inman W., et al.** Venous thromboembolic disease and ABO blood type – A cooperative study// Lancet, 1969, i, P.539-542.

59. **Kerr C., Preston A., Earr A., Biggs R.** Further studies on the inheritance of factor VIII// Brit. J. Haematol., 1966,N12.-P.212-233.

60. **Kesteloot H., Linden L., Wulleman G., Van Houte O.** ABO blood group distribution and ischaemic heart disease// Lancet, 1977, N8014.-P.761.

61. **Langman M.** Blood groups and alimentary disorders// Ckinics in Gastroenterology, 1965, N2.-P.497-499.

62. **Macandrew R.** Venous thromboembolism and blood group// Lancet, 1969.i.-P.1263-1265.

63. **Marsh W.** Functional roles for blood group antigens //Ge№ J. Med. Technol., 1978, V.40, N2.- P.60-61.

64. Mericas G., Christacopoulos P., Petropoulos E. Distribution of ABO blood groups in patients with ulcer disease: its relationship to gastroduodenal bleeding// Amer. J. Dig. Dis., 1966.-N11.-P.790-795.
65. Mourant A., Kopec A., Domaniewska-Sobczak K. Blood groups and blood clotting// Lancet, 1971.-N1.-P.223-227.
66. Mourant A., Kopec A., Domaniewska - Sobczak K. Blood groups and diseases. Oxford, 1978.-328p.
67. Preston A., Barr A. The plasma concentration of factor VIII in the normal population Part 2. The effects of age, sex and blood group// Brit. J. Haematol., 1964.-N10.-P.238-245.
68. Quick A., Hickey M. Influence of erythrocytes on the coagulation of blood// Am. J. Med. Sci., 1960. V.239.-N1.-P.101-110.
69. Robinson W., Roisenberg I. Association entre trombosis venosa, sistema sanguineo ABO y parametres hemostaticos// Rev. Med. Chil. 1975.-N5.-P.317-321.
70. Socha W. Генетика групп крови и белков плазмы// В кн.: Проблемы медицинской генетики. М., 1970.-С.172-202.
71. Stark G., Stivel V. Group specific appearance of plasma clots// Blood, 1950.-N5.-P.1150-1155.
72. Stormorken H., Erikssen J. Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings? Angina and blood groups in midde-aged meÑ //Thromb. And Haematol., 1977.-V.38.-N4.-P.874-880.
73. Surgenor D. Erythrocytes and blood coagulation// Thrombos. Diathes. Haemorrh., 1974.-N32.-P.247-259.
74. Talbot S., Wakley E., Langman M. A₁, A₂, B and O blood groups, Lewis blood groups, and serum triglyceride and cholesterol concentrations in patients with venous thromboembolic disease// Lancet, 1972, i, -P.1152-1154.
75. Tomasulo P., Richards W., Bailey M. et al. Preselection of donors to improve the quality of cryoprecipitate// Amer. J. Haematol., 1980, V.8.-N2.-P.191-196.
76. Triantaphyllopoulos D., McGarry B. Cryoprecipitates and blood-groups// Lancet, 1979,-N8135.-P.203-204.
77. Wahlberg T., Savidce G., Blomback M. Influence of age, sex and blood groups on 15 blood coagulation laboratory variables in a reference material composed of 80 blood donors// Vox. Sang., 1980, V.39.-N6.-P.301-308.

78. Wensley R., Snape T. Preparation of improved cryoprecipitated factor VIII concentrate. A controlled study of three variables affecting the yield// *Vox. Sang.*, 1980.-V.38.-N4.-P.222-228.

79. Yorde L., Hussey C., Yorde D. et al. Competitive enzyme-linked immunoassay for factor VIII antigen// *Clin Chem.*, 1979,-V.25.-N11.-P.1924-1927.

ГЛАВА 4

ПИТАНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С ГРУППАМИ КРОВИ, КАК ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ЕЕ СВЕРТЫВАНИЯ

Разные группы крови требуют разного образа жизни, в котором существенное место должно занять и питание современного человека. Все это связано с реальными биохимическими свойствами крови. Группы крови, как известно, отличаются друг от друга наличием в них антигенов. Те антигены, которые были «враждебны» для людей с первой группой крови, вполне «дружественны» для людей второй и четвертой группы крови и так далее. Поэтому пища, полезная для людей одной группы крови, может быть вредна для людей с другой [5,72-74].

Между кровью и потребляемой пищей происходит химическая реакция, характер которой является частью нашего генетического наследия. Виной такой реакции являются **лектины (фитогемагглютнинины)** – разнообразные белки, которыми изобилует пища, обладающие склеивающим действием. Особенно это опасно по отношению к форменным элементам крови. Когда мы потребляем пищу, содержащую белковые лектины, и если они несовместимы с нашими природными антигенами крови, то они вызывают **агглютинацию (склеивание)** форменных элементов крови в том или ином кровеносном сосуде (если не во всех) или органе. Это приводит к тому, что сформированные **конгломераты (агрегаты)** форменных элементов крови, закупоривают кровеносные сосуды (особенно мелкие, микроциркуляторного русла) и вызывают **гипоксию**, а потом и **ишемию** какого-либо органа или его части. Результатом чего является заболевание данного органа (например, инфаркт). Не случайно люди с разными группами крови болеют разными болезнями. Надо полагать, что неправильное (неадекватное группам крови) питание является отягощающим фактором (фактором риска) их развития. Например, рекомендации не употреблять, или, во всяком случае, резко ограничить молоко лицам с группой крови А(II) связаны с тем, что этот продукт содержит такие лектины, которые после употребления

молока у лиц этой группы крови вызывают реакцию агглютинации, со всеми вытекающими отсюда последствиями [72-74].

Естественно, что не все лектины, потребляемые с пищей несут с собой подобные угрозы для человека. Основная часть из них выводится из организма, но даже незначительное их проникновение в кровь негативно влияет на эритроциты, тромбоциты и лейкоциты, частично разрушая их, а частично, склеивая друг с другом. Чтобы этого не происходило необходимо избегать тех продуктов, которые содержат нежелательные для соответствующей группы крови лектины. Ведь не случайно, например, что многие люди, страдающие артритом, чувствуют себя значительно лучше, если они не употребляют (или резко ограничивают употребление) таких овощей, как томаты, баклажаны и картофель. Это объясняется тем, что у этих пасленовых очень высокое содержание лектинов, плохо выделяемых из организма [72-74].

В системе питания, описанной достаточно подробно в настоящее время в многочисленных изданиях, посвященных группам крови [5,72-74], есть много рационального и полезного. Естественно, что ей нет смысла следовать абсолютно слепо. Но она помогает лишний раз сверить свои потребности в пище с теми, которые диктует наш организм (наша группа крови). Если эти потребности не совпадают с рекомендациями питания по группам крови, то есть смысл призадуматься над этим вопросом. Возможно, эта несогласованность связана просто с привычкой (часто в жизни не достаточно оправданной и даже вредной) или, мягко говоря, элементарной безграмотностью в проблемах питания (в чем, практически, можно и не сомневаться). Мы считаем, что есть смысл прислушаться к рекомендациям этих авторов. Согласно этим рекомендациям, все продукты питания делят на: **особо полезные** (это не просто пища, а лекарство для соответствующей группы крови), **нейтральные** (из которых организм извлекает необходимые ему для жизнедеятельности вещества) и **не рекомендуемые** (продукты, являющиеся для той или иной группы крови вредными). Исходя, из этой классификации, надо избегать, по крайней мере, продуктов не рекомендуемых соответствующей группе крови.

Так как эти рекомендации питания в соответствии с группой крови достаточно подробно изложены в соответствующих изданиях [5,72-74], то мы остановимся на характеристике лишь только тех про-

дуктов, которые входят во все предлагаемые авторами группы, но от которых может существенно зависеть процесс свертывания крови.

Давно известно, что, например, избыток калоригенных продуктов и жиров в пище повышает свертывание крови, уровень ПОЛ и снижает активность ФАС [45-47]. Это приводит к развитию, прежде всего, атеросклеротического процесса в сосудах, со всеми вытекающими отсюда последствиями, связанными с нарушениями процесса свертывания крови.

4.1. ИЗБЫТОЧНОЕ КАЛОРИГЕННОЕ ПИТАНИЕ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Потребление высококалорийной пищи с избытком животных жиров, белков и легко усвояемых простых углеводов обуславливает возникновение и развитие заболеваний сердца и сосудов. Использование с пищей рафинированных и полусинтетических продуктов (которые, к сожалению, все больше и больше заполняют прилавки магазинов) с высокой калорийностью ведет к перееданию и ожирению. **Ожирение – это патологический процесс, вызывающий ослабление сердечной деятельности и понижающий сопротивление организма к инфекциям и вредным воздействиям.** Тучность часто бывает фоном, на котором возникают многие заболевания поджелудочной железы, желчных путей и других органов. Избыток высококалорийных продуктов и жиров в пище может влиять на свертывание крови и изменять уровень реакций ПОЛ, снижая активность ФАС в организме. А это является важнейшим фактором, способствующим развитию атеросклеротического процесса в сосудах.

Нами, в частности, показано, что при избытке высококалорийных продуктов в пище (жиров – свиной жир, масло сливочное, маргарин сливочный, колбаса жирная свиная, сыр голландский и углеводов – сахар, печенье из муки высшего сорта) у крыс возрастают коагулирующие свойства крови [47,50]. Об этом, в частности, свидетельствует увеличение максимальной амплитуды на тромбозластограмме (с $53,4 \pm 2,3$ до $61,4 \pm 1,0$ мм, $P < 0,01$), уменьшение уровня антитромбина III (с $110,0 \pm 5,4\%$ до $52,5 \pm 3,5\%$, $P < 0,001$) и тромбинового времени (с $31,0 \pm 2,46$ до $24,8 \pm 0,56$ с, $P < 0,05$). У животных резко тормозилась скорость растворения эуглобулинов (с $123,3 \pm 14,8$ мин до $228,0 \pm 13,2$ мин, $P < 0,001$).

Вероятно, эти сдвиги в системе свертывания крови и фибринолиза связаны с тем, что избыточное снабжение организма жирами привело к повышению транспортных форм липидов в крови, которые ускоряют процесс гемокоагуляции, стимулируя образование тромбина вследствие присущей им тромбопластической активности, обусловленной содержанием в хиломикронах некоторых фосфолипидов. С другой стороны, индуцируемый пищевой липемией тромбин удлиняет срок существования липопротеидных частиц в плазме путем подавления активности липопротеидлипазы [37]. Кроме того, избыточное питание активизирует ПОЛ [18].

В наших экспериментах на крысах [47,50], также установлено, что у них в крови возрастают реакции ПОЛ. При избытке питательных веществ, загружаются мембраны эритроцитов и, вследствие этого, ухудшаются условия насыщения гемоглобина кислородом. И действительно у опытных животных резко уменьшалось количество окисированного гемоглобина (на 34,2%, $P < 0,05$). Мы считаем, что это связано с возрастанием прокоагулянтных свойств эритроцитов у животных, получавших такой корм. Так, если у контрольных животных, при добавлении их эритроцитов в субстратную бестромбоцитную плазму время ее свертывания сократилось с $175,1 \pm 5,1$ с до $60,76 \pm 3,3$ с ($P < 0,001$), то у опытных животных оно уменьшилось до $44,3 \pm 1,18$ с ($P < 0,01$). Разница между контролем и опытом составила 26,6% ($P < 0,001$). Активность фибриназы в эритроцитах опытных животных выросла почти в 3 раза ($P < 0,001$). Эритроциты животных, получавших избыточное питание, обладали высокими антифибринолитическими свойствами. Время растворения эуглобулинового сгустка под влиянием эритроцитов опытных животных на 36,14% было более продолжительным, в сравнении с контрольными животными ($P < 0,01$).

Несомненно, что такое изменение коагулирующих свойств эритроцитов может быть обусловлено адсорбцией факторов свертывания из плазмы, в результате чего эритроциты становятся менее проницаемыми для кислорода, в них меньше окисированного гемоглобина и они хуже обеспечивают ткани кислородом, усиливая гипоксические явления в них.

Нами обнаружено также, что у этих животных резко повышены агрегационные свойства тромбоцитов, о чем свидетельствует увеличение угла агрегации на агрегатограмме на 53,06% ($P < 0,02$). По-видимому, эта реакция в значительной мере обусловлена снижением

антиагрегационной активности аорты опытных животных (на 62,5%, $P < 0,05$). Уменьшение способности сосудов опытных животных ингибировать агрегацию тромбоцитов, вероятно, обусловлено увеличением ПОЛ, о чем свидетельствует повышение перекисного гемолиза эритроцитов у опытных крыс более чем в два раза ($P < 0,05$).

Таким образом, при избыточном калоригенном питании коагулирующие свойства крови возрастают. Это связано с увеличением реакций ПОЛ, а также с уменьшением антиагрегационной активности сосудистой стенки. Известно, что перекиси липидов уменьшают образование в интиме сосудов простациклинсинтетазы, фермента, способствующего образованию в ней из арахидоновой кислоты ингибиторов агрегации – простациклина [75].

Полученные нами в этих экспериментах данные еще раз подтвердили, что характер пищевого рациона существенно влияет на процесс свертывания крови. При избыточном потреблении высококалорийной пищи наблюдается активация свертывания крови, ведущая к развитию многих патологических процессов. Однако следует отметить, что избыточное потребление и отдельных составных компонентов пищи (например, белков, жиров и углеводов) также влечет за собой существенные изменения в системе гемостаза.

4.2. ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОЙ ЛИПЕМИИ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Избыточное содержание в пище холестерина, насыщенных жирных кислот и моносахаридов вызывает нарушение в обмене липидов, в частности, способствует возрастанию концентрации холестерина и атерогенных липопротеидов в крови. Все это способствует активации свертывания крови. Кроме того, высококалорийная пища индуцирует отложение холестерина и атерогенных липопротеидов в сосудистой стенке, способствуя возникновению атероматозных бляшек, набуханию и некрозу соединительной ткани стенок сосудов, появлению в них смачиваемой поверхности и, наконец, повышению патологического внутрисосудистого тромбообразования. Все эти изменения ведут к прогрессированию атеросклероза и возникновению сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что в странах, где население употребляет в пищу большое количество мяса и жира, атеросклероз распространен больше,

чем где преобладает вегетарианский тип питания. Такой точки зрения придерживаются многие исследователи [4,15,36,58,79,83].

В результате многих эпидемиологических исследований выявлена взаимосвязь между частотой возникновения ожирения, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС) и избыточным снабжением организма энергией, которая способствует стимуляции биосинтеза триглицеридов и холестерина и является одной из причин увеличения концентрации транспортных липидов в крови. Ведущая роль нарушений липидного обмена и развития заболеваемости ИБС ярко продемонстрирована на примере японцев, живущих в США и Японии. У первых, более высок уровень холестерина в сыворотке крови [84,85,86]. На долю жиров в суточном рационе американцев приходится до 40% калорийности пищи, в то время как у японцев – менее 10%. Именно прием очень жирной пищи повышает свертывание крови [35,88]. Особенно это касается животных жиров, которые усиливают склонность крови к тромбообразованию у больных атеросклерозом. Диета со значительной квотой жиров вызывает артериальные тромбы у животных.

В литературе опубликованы данные клинических и экспериментальных исследований о роли жирных кислот в процессе свертывания крови, в которых главное внимание уделяется выяснению их влияния на функцию тромбоцитов.

Еще в конце прошлого века было показано, что жиры животного происхождения способствуют развитию тромбоцитоза и активации тромбоцитов [28,29]. Первичными тромбогенными компонентами диеты оказались насыщенные кислоты – меристиновая, пальмитиновая и стеариновая, в то время как ненасыщенные – олеиновая и линолевая – обладали антитромботическим действием. При питании людей пищей, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты, агрегационная способность тромбоцитов достоверно снижается [76,77,78], а при потреблении насыщенных жиров – повышается [41,81]. Агрегационная активность тромбоцитов возрастает под влиянием насыщенных кислот с длинной цепью, в то время как моно- и полиненасыщенные кислоты псдобного действия не оказывают. Скармливание крысам и кроликам пищи, богатой жирами, вызывает образование тромбов во многих органах, причем это свойство присуще только жирам, содержащим насыщенные кислоты.

Эпидемиологические исследования на людях показывают, что количество насыщенных жирных кислот в липидах тромбоцитов

выше у лиц, получавших большое количество жиров по сравнению с лицами, потребляющими бедную жирами пищу. Повышенное количество тромбоцитарных жирных кислот отмечается у лиц с коронарной недостаточностью. Так как в этиологии коронарной болезни важную роль играет тромбоз артерий, приводящий часто к летальному исходу, а его возникновение тесно связано с длительным потреблением насыщенных жирных кислот, то путем регулирования в пищевом рационе содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот можно снизить смертность от коронарной болезни [90,91,92]. Такие же данные получены и на животных. При этом важную роль в процессе свертывания крови играет фактор 3 тромбоцитов, представляющий собой фосфолипид или смесь фосфолипидов. Активность этого фактора зависит от жирнокислотного состава фосфатидилсерина или его смеси с фосфатидилинозитом тромбоцитов, который при скормливания животным насыщенных жиров меняется в сторону увеличения концентрации стеариновой и снижения полиненасыщенных кислот. Отмечается, что изменение качественного состава пищевых жиров воздействует также на соотношение фракций тромбоцитарных фосфолипидов и их жирнокислотный состав. При этом действие пищевых жиров реализуется через изменение скорости синтеза простагландинов с последующим изменением агрегационных свойств тромбоцитов [80], что нашло подтверждение позже [94]. Сейчас доказано, что даже при ненарушенном липидном обмене употребление жирной пищи вызывает активацию тромбоцитов (повышение экспрессии Р-селектина, изменение GPIIb-IIIa рецептора) и моноцитов (экспрессию цитокинов, ФНО и ИЛ-1). Повторная липидная нагрузка может способствовать раннему развитию атеросклероза [79,83].

Однако, анализируя данные относительно влияния жиров пищи на свертывание крови, необходимо отметить, что эти авторы, указанных выше работ, акцентируют внимание лишь на отдельном звене этого процесса. Они, в частности, подчеркивают ведущую роль жирнокислотного состава пищи и агрегации тромбоцитов. Важное значение в активации свертывания крови при пищевой липемии может иметь изменение синтетической функции печени, приводящее к усилению продукции факторов свертывания крови. Известно, что паренхима печени продуцирует факторы I, II, V, VII, IX, X, а также частично факторы VIII, IX. Пищевая липемия способна активиро-

вать некоторые из них. В результате этого развивается тромбиногенез подобно тому, как это происходит при действии адреналина.

Еще в середине прошлого века было показано, что хиломикроны, появляющиеся в плазме после приема жирной пищи, ускоряют свертывание крови в связи с усиленным образованием тромбина [89]. С другой стороны, индуцируемый пищевой липемией тромбин удлиняет срок существования липопротеидных частиц в плазме путем подавления активности липопротеидлипазы. Позднее было найдено, что тромбин ингибирует активность этого фермента и в условиях *in vitro*. Создающийся таким образом замкнутый круг может привести к стойкой липемии и, в конечном счете, к активации свертывания крови [4].

Свертывающая активность крови, в ответ на пищевую липемию, зависит от возраста. В экспериментах на крысах, а также в наблюдениях на людях показано, что свертывающая активность крови с возрастом повышается. Жиры различной природы дают неоднозначный эффект – наиболее выраженное влияние на свертываемость крови оказывает сливочное масло и маргарин, тогда как свиной жир вызывает меньшие изменения свертываемости крови, а растительные масла даже улучшают некоторые ее показатели [25].

Изменения липидного обмена и пищевая липемия на систему свертывания крови оказывают действие более эффективно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Так, у больных с нарушением венозного кровообращения активность свертывания крови и состояние липидного обмена находятся в тесной взаимосвязи. Чем выше в крови концентрация общего жира, тем более повышена свертываемость крови и снижен процесс фибринолиза. И в тоже время, чем выше свертываемость крови и ниже ее фибринолитическая активность, тем больше концентрация липопротеидов в ней [54]. Это же наблюдается при инфаркте миокарда.

Увеличение квоты липидных фракций и относительный недостаток ненасыщенных жирных кислот, сопровождается одновременным повышением свертывающей активности крови. С повышением квоты липидных фракций повышается и свертываемость крови.

Многие экспериментальные и клинические исследования конца прошлого столетия показали, что одним из средств, способствующих обратному развитию атеросклероза и предотвращению возникновения инфаркта миокарда и тромбозов, является сбалансированное питание. В частности, принято считать, что ненасыщенные жирные

кислоты, поступающие в организм в виде растительных масел, способствуют расщеплению и ассимиляции липопротеидов и холестерина, препятствуют их осаждению в стенках кровеносных сосудов и благоприятно влияют на свертывание крови. И, наоборот, атерогенная диета, содержащая животный жир в избытке и обогащенная холестерином вызывает повышение в крови концентрации холестерина и атерогенных липопротеинов и развитие предтромбоза.

Возможность регрессии атеросклероза посредством перевода подопытных животных, находящихся в состоянии предтромбоза, с атерогенной диеты на рацион, состоящий из овсяной или пшеничной крупы, корнеплодов и отрубей доказана в эксперименте [4]. В частности, показано, что содержание животных (крыс) на атерогенном рационе приводило к концу наблюдений (3,5 месяца) к гибели части животных от тромбоза. При вскрытии у них были обнаружены тромбы в сосудах печени, почек и полостях сердца. С переводом части подопытных животных с атерогенной диеты на обычный лабораторный рацион, начиная с 15 дня, наблюдалось снижение уровня фибриногена в крови и повышение ее фибринолитической активности. В крови подопытных животных снизилось содержание холестерина. При нормализации липидного обмена в крови животных повышалось содержание гепарина. Это сопровождалось ускоренным распадом пре- β -липопротеидов, снижением до нормального уровня общего холестерина и фактора VIII.

Эти эксперименты, со всей убедительностью, доказывают значение пищевой липемии в нарушениях свертывания крови и развитии предтромботических и тромботических реакций.

Для обладателей крови 0 группы хороши почти все разновидности растительного масла, но особенно полезны льняное и оливковое масло, но следует избегать кукурузного и арахисового масла. Людям же «А» - группы крови требуется совсем небольшое количество жира (лучше оливкового и льняного масла, а лектины кукурузного масла могут вызывать расстройства пищеварения). Такого же рекомендацию можно дать и лицам группы крови «В» и «АВ». Им не рекомендовано применять арахисовое и подсолнечное масло, так как их лектины мешают секреции инсулина поджелудочной железой [72-74].

4.2. БЕЛКИ ПИЩИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Данные относительно влияния качества и количества белков и аминокислот на процесс гемостаза малочисленны. Большинство из них имеют отношение к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Более ранние экспериментальные исследования показывают, что полное или частичное исключение белка из рациона животных (крыс и обезьян) приводит к снижению содержания холестерина и β – липопротеидов в плазме крови. В других исследованиях указано, что пониженное содержание белка в рационе животных способствует прогрессированию атеросклероза, а достаточное их поступление или даже избыточное с пищей – задерживает рост и его развитие.

По-видимому, белки имеют отношение к развитию атеросклероза, хотя бы потому, что они циркулируют в крови в виде растворимых комплексов с липидами (холестерин, триглицериды, фосфолипиды). В состав липопротеидов, в качестве обязательного компонента входит апопротеид, способный переходить от одного липопротеида к другому. Не меньшее значение имеет и квота белка в пище для системы свертывания крови.

На большой группе больных ишемической болезнью сердца, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и страдающих хронической коронарной недостаточностью, выявлены такие признаки, как гиперлипидемия, гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза [2,3,60-62]. В процессе лечения использовали два варианта противосклеротической диеты, отличающейся по количеству белка. В одном варианте диеты содержание белка было высоким (125-130 г), во втором – низким (65-70 г). Контролем служили больные, получающие противосклеротическую диету с 100-110 г белка. При анализе состояния свертывающей системы крови оказалось, что при высокой квоте белка у больных имела тенденция к гиперкоагуляции и снижению активности фибринолиза. При низкой квоте белка у больных наметились некоторые сдвиги в сторону снижения свертываемости крови и повышения фибринолиза. Однако наиболее благоприятную реакцию в сторону нормализации процессов свертывания крови авторы получили у больных, получавших противосклеротическую диету с нормальным содержанием белка. Из этих данных следует, что как

избыток, так и недостаток белка в составе противосклеротической диеты неблагоприятно отражается на целом ряде показателей, в том числе и свертывания крови. Высокая квота белка в составе диеты не способствует снижению гиперкоагуляции, ухудшает проницаемость сосудов. Снижение же квоты белка в составе диеты обуславливает повышение липемии. Высокая квота белка при артериальной гипертензии II, III стадии способствует свертыванию крови [31].

При потреблении здоровыми людьми в течение продолжительного времени (до 84 дней) как высокобелковой, так и низкобелковой пищи при постоянной ее энергетической ценности, нарушаются гомеостатические механизмы, обеспечивающие поддержание азотистого баланса в организме [93]. Хотя снижение количества белка в диете положительно влияет на концентрацию фибриногена в крови, вызывая его понижение, и на антикоагулянтное звено, но при этом остаются без изменений показатели фибринолиза и липидного обмена [60-62].

Белок (протеин) животного происхождения оказывают благотворное влияние на обладателей группы крови «0». Однако речь идет об использовании в питании постного, свободного от химических добавок мяса, с предпочтением говядины, баранины, птицы и рыбы. Другим источником высококонцентрированного животного белка для лиц этой группы являются богатые жиром рыбы (треска, сельдь, скумбрия). Некоторые факторы, имеющие отношение к свертыванию крови, не свойственны обладателям «0» группы. Люди этой группы крови часто имеют «жидкую» кровь, у которой свертываемость понижена. Носители этой группы могут компенсировать недостаток животных белков белковыми компонентами орехов и семян, а также овощей, особенно, бобовых (сои). Хорошим источником растительного белка у лиц «А» группы крови являются зерновые и макаронные изделия. Однако надо подальше держаться от обработанных продуктов: замороженных готовых блюд, различных видов сваренной лапши со всякими соусами или расфасованными комбинациями риса с овощами. Лучше все блюда из макарон, риса и других зерен готовить самим. Для лиц с группой крови «В» лучше отказаться от мяса цыплят и кур, в котором имеется лектин, грозящий агглютинацией их эритроцитам. Превосходный источник высококачественного белка для людей этой группы – белая рыба. Однако им надо избегать потребления продуктов из ракообразных. Для лиц с группой крови «АВ» подходят разнообразные морепродукты, являющиеся прекрас-

ным носителем белка. Полезна для них кисломолочная продукция, а также носители белка орехи и семена [72-74].

4.3. УГЛЕВОДЫ ПИЩИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Длительное потребление пищи, чрезмерно богатой углеводами, приводит у здоровых мужчин и женщин к повышению концентрации сывороточных триглицеридов [87]. Избыток в рационе простых легкоусвояемых углеводов оказывает на организм атерогенное действие. Такое заключение было сделано на основании того, что при избыточном потреблении сахара развивается атеросклероз [82]. Более того, больные атеросклерозом в среднем и потребляют сахара больше, чем здоровые. Легкоусвояемые моносахариды (глюкоза, фруктоза) и дисахариды (сахароза) обладают более высоким атерогенным действием, чем полисахариды (крахмал). Наибольшее увеличение содержания триглицеридов в сыворотке происходит при потреблении сахарозы. Переедание сопровождается повышением концентрации триглицеридов и инсулина в крови.

Оказалось, что скорость выведения триглицеридов уменьшается под влиянием углеводной пищи, которая приводит также и к снижению постгепариновой липолитической активности плазмы. При увеличении сахара в рационе у больных с ишемической болезнью сердца наблюдается повышение уровня холестерина и триглицеридов крови. Замена сахара крахмалом вызывала снижение этих показателей [63].

Атерогенное действие высокой квоты простых рафинированных углеводов в рационе проявляется в нарастании липемии, активации свертывания крови, повышении проницаемости сосудистой стенки [43]. Лактоза больше, чем сахароза, а сахароза в большей мере, чем глюкоза, вызывает повышение в крови холестерина [34]. Высокая квота простых углеводов в рационе больных ИБС вызывает повышение функции симпатико-адреналовой системы при одновременном увеличении активности липопротеидной липазы [55,56]. Гипергликемия способствует изменению интимы артерий и отложению в ней липидов и усиливает агрегацию тромбоцитов [34,43]. Полисахарид, в частности, маннан (полученный из дрожжей) обладает гиполипидемическим действием и снижает свертывание крови, что может предохранять организм от угрозы возникновения тромбоза [4].

Люди с 0 группой крови не переносят продуктов из цельного пшеничного зерна, так как лектины, содержащиеся в них, действуют на пищеварительный тракт, снижая усвоению им питательных веществ. Поэтому этим людям следует избегать макаронных изделий из пшеницы. Овощи семейства пасленовых (картофель, баклажаны и другие) грозят развитию артрита, так как их лектины откладываются в тканях суставов людей 0 группы крови. Если томаты, содержащие сильнодействующие лектины (пангемагглютинины) сильно вредят обладателям групп крови «А» и «В», то лица «0» группы крови могут их потреблять, в их организме они становятся нейтральными. Лицам группы крови «В» полезен пшеничный хлеб [72-74].

Таким образом, при избыточном питании, обусловленном увеличением концентрации в рационе жиров, белков и углеводов происходит активация свертывания крови и угнетение фибринолиза. А если учесть, что во всех этих наблюдениях не учитывался характер питания в соответствии с группой крови людей, то его неадекватность каждому индивидууму становится особенно очевидной и, возможно, решающей в активации свертывания крови и угнетении фибринолиза. Однако для индивидуального (группоспецифического) характера питания важным является наличие в пище не только жиров, белков и углеводов, а еще минеральных солей и микроэлементов, которые тоже могут влиять на процесс свертывания крови.

4.4. МИНЕРАЛЬНЫЕ СОЛИ, МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

В развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы важную роль играют сдвиги в метаболизме минеральных солей и микроэлементов. Избыточное содержание в пище натрия, например, способствует не только вазомоторным нарушениям, повышению артериального давления, но и усиленному развитию атеросклероза. Неблагоприятное влияние избыточного содержания в пище поваренной соли обусловлено тем, что возникающая при этом гипернатриемия способствует повышению кровяного давления, усиливает проницаемость сосудистой стенки и угнетает активность в ней липопроотеидлипазы. У людей, длительно потребляющих избыточное количество поваренной соли, в крови повышено содержание холес-

терина и β -липопротеидов по сравнению с лицами, употребляющих умеренные ее количества.

Проведены многочисленные эксперименты на животных, доказывающие роль поваренной соли в развитии гипертонической болезни и повреждении сосудистой стенки с развитием атеросклеротического процесса. Уже через 2 недели у молодых крыс, получавших солевое питье, значительно увеличилось содержание холестерина в крови и началось отложение жира в адвентиции брыжеечных сосудов. Причем жировые отложения были локализованы в местах измененной проницаемости стенки сосуда. Авторы считают, что соль способствовала развитию гипертонии, которая сыграла важную роль в процессе отложения жира в сосудистой стенке [95].

Имеются данные о том, что снижение в диете количества солей калия, которые во многих биологических функциях играют конкурентную с солями натрия роль, также является фактором развития гипертонии. При высокосолевого диеты уменьшение соотношения натрия/калий снижает артериальное давление [95].

Неблагоприятно влияет на организм избыточное поступление с пищей фосфора. При этом необходимо обратить внимание на то, что возможность развития в этих условиях кальциноза почек и аорты связана с нарушением оптимального соотношения кальция/фосфора. Если животные получали избыточное количество фосфора (отношение кальция/фосфора, как 1:3), то развивается гипокальцемия с одновременно увеличенной концентрацией фосфора в крови. У этих животных обнаружен массивный кальциноз почек и аорты. При вскрытии у них были обнаружены камни в мочеточниках. Авторы обращают внимание на необходимость уточнения оптимального соотношения кальция и фосфора при составлении лечебных и профилактических рационов для больных почечнокаменной болезнью и атеросклерозом [95].

Хотя в этих работах и не приводятся данные о влиянии данных микроэлементов на процесс свертывания крови, но они очевидны по результатам исследований. В развитии таких заболеваний как атеросклероз, почечнокаменная болезнь и гипертония важным патогенетическим механизмом являются именно нарушения процесса ПОЛ, свертывания крови и фибринолиза [26,46,48].

Важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играют также сдвиги в метаболизме микроэлементов, входящих в состав многих ферментных систем, гормонов и витаминов.

При прогрессировании атеросклероза происходят заметные сдвиги в стенке аорты кобальта, марганца, цинка, никеля, ванадия, железа, при одновременном повышении содержания свинца, меди и висмута. У людей пожилого и старческого возраста снижение активности липолитических ферментов в сосудистой стенке связано с изменением содержания в артериях микроэлементов, что может способствовать задержке в интиме артерий атерогенных β -липопротеидов [34].

Первостепенное значение в этиологии атеросклероза имеют и другие микроэлементы и среди них, особое место, занимает фтор. В последние десятилетия отмечается возрастание содержания фтора в окружающей среде (воздухе, почве, воде) и соответственно в пище. В значительной мере это промышленные вредности, связанные с керамическим, алюминиевым, сталеплавильным производством, с технологией изготовления ракетного топлива, различных пластических материалов. Кроме того, имеются и природные очаги его повышенного содержания на Украине [19-21, 23, 24, 33, 39, 40, 44-51, 69].

Не вызывает сомнения тот факт, что при избытке фтора возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в генезе которых существенная роль отводится нарушениям свертывания крови [6, 8, 27, 38, 42].

Однако литературные данные о влиянии фтора на свертывание крови и фибринолиз скудны и весьма противоречивы. В наиболее ранних работах показано, что при повышении фтора в крови, свертывание ее замедляется [32]. Детально исследуя этот процесс у лиц с хронической фтористой интоксикацией, авторы приходят к выводу о развитии гипокоагуляции, связанной с нарастанием в крови концентрации гепарина [70]. Вместе с тем, у рабочих алюминиевого завода и у детей в очаге флюороза не было обнаружено существенных отклонений от нормы большинства показателей свертываемости крови. Однако имеются данные, что фтор уменьшает время свертывания плазмы, протромбиновое время в пробирочных опытах и в целостном организме [17, 18]. Но наряду с этим, увеличивает тромбиновое время. Гиперкоагуляционный эффект фтора возникает только на ранних этапах его поступления в организм.

Хроническая фтористая интоксикация вызывает гиперкоагуляцию у людей [71]. При отравлении токсическими дозами фтора наблюдается стимулирование свертывания крови и ингибирование фибринолиза [51-53]. Фтор непосредственно влияет на факторы

свертывания крови (фибриноген, в частности), промежуточные продукты этой реакции (тромбин), а также на активность гемокоагулирующих соединений в эритроцитах и тканях, снижая их [13,14,57]. Механизм его действия во многом связан с усилением реакций ПОЛ [51-53,66-68].

Следует обратить внимание на то, что в основном в этих исследованиях и наблюдениях речь идет о фтористой интоксикации, связанной с поступлением больших концентраций фтора на производстве и в быту. В нашей лаборатории установлено, что при поступлении с водой и пищей фторида натрия (в дозе 10 мг/кг) в течение 10 дней у животных (крыс) происходит снижение агрегации тромбоцитов. Это обусловлено изменением у них концентрации цАМФ в тканях почек и их тромбоцитоактивных свойств. Под влиянием фторида натрия развивается гиперкоагуляция и торможение фибринолиза за счет увеличения гемокоагулирующей активности тканей печени [49].

Так как диета для людей с группой крови «0» «недружелюбна» к молочным продуктам, а они являются лучшим источником кальция, то им необходимо чаще употреблять такие продукты, как сардины, лососевые рыбы, брокколи. Многие продукты моря (рыба, морская капуста) являются превосходными источниками йода, регулирующей функцию щитовидной железы (люди с этой группой крови склонны к заболеваниям этого органа). Большинство витаминов и минералов содержатся в тех продуктах, которые рекомендованы для людей 0-группы в таком изобилии, что нет нужды у них в таких добавках.

Для лиц же группы «А» овощи жизненно необходимы и составляют очень важную часть диеты, являясь источником минеральных веществ. Этим людям можно есть почти все овощи, избегая помидоров. Лучшими носителями кальция для людей этой группы крови являются соевое молоко, яйца, лососевые рыбы, сардины, шпинат, брокколи. А поставщиком железа для людей этой группы крови являются бобовые, инжир, цельные зерна злаков. Цинк лучше всего получать, потребляя яйца.

Так как люди с кровью группы «В» более предрасположены к вирусным инфекциям и аутоиммунным заболеваниям, то им надо больше всего потреблять магний (антивирусный компонент), содержащийся в листовых зеленых овощах. Кукуруза не пригодна в рационе питания для лиц этой группы крови – ее лектины ослабляют действие инсулина.

Лицам с группой крови «АВ» надо быть осторожными с приемом пищевых добавок, содержащих цинк и селен [72-74].

Таким образом, сбалансированная диета при полном обеспечении организма белками, простыми углеводами, с ограничением жиров животного происхождения и поваренной соли, необходимой квотой минеральных веществ может служить для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. Однако она должна быть достаточно насыщенной и витаминами.

4.5. ВИТАМИНЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Витамины являются неотъемлемым элементом питания, в значительной мере определяющим состояние процессов жизнедеятельности. Некоторые витамины рекомендуют использовать в качестве средств, ослабляющих влияние на организм профессиональных вредностей. Ряд производственных факторов отрицательно сказывается на состоянии системы свертывания крови, и, назначая в таких случаях витамины, необходимо иметь представление о характере их влияния на гемокоагуляцию. Круг заболеваний, в лечении которых используются витамины, включает и патологические процессы, сопровождающиеся нарушениями гемостаза. Так, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, которым нередко сопутствуют нарушения гемостаза, наряду с другими видами терапии широко применяют и витамины. Их назначают в пред- и послеоперационном периодах, состояниях, которые сами могут сопровождаться склонностью к тромбгеморрагиям или тромбозам. Витамины широко используются в акушерстве. Их назначают во время беременности, родов, в послеродовом периоде, когда состояние гемостаза нередко повышено и это может приводить к гемокоагуляционным осложнениям.

Установлено, что пероральное однократное введение витамина «А» в дозе, адекватной лечебной, сопровождается проявлением признаков гипокоагуляции, обусловленной активацией фибринолиза и ростом уровня в крови антитромбинов [6]. При продолжительном введении витамина «А» изменения становятся более выраженными. Это свидетельствует о том, что при однократном введении витамина не возникает максимальный эффект. Вместе с тем, степень изменений в системе свертывания, достигаемая к десятому дню введения витамина «А», в дальнейшем остается постоянной. Следовательно,

максимальный эффект при использовании лечебных доз витамина «А» достигается достаточно быстро, и дальнейшее введение витамина лишь будет способствовать поддержанию гипокоагуляции, не углубляя ее. Это дает основание считать, что применение витамина «А» в клинике может быть уместным при лечении состояний, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови. «А»- витаминная недостаточность эндогенного характера может быть у лиц пожилого возраста, у них же повышена и скорость свертывания крови. По-видимому, витамин «А» является чрезвычайно мягким средством активации фибринолиза и имеет то преимущество, что его введение можно осуществлять профилактически.

Наблюдения клиницистов, изучавших влияние витамина «Е» на течение заболеваний, которые сопровождаются нарушениями процесса свертывания крови, привели к двум диаметрально противоположным точкам зрения. Существует мнение, что витамин «Е» способен повышать коагулирующую активность крови и это может иметь положительное влияние при геморрагической пурпуре, а в других случаях он вызывал даже развитие периферических тромбозов. Другие же авторы находили, что витамин «Е» обладает противосвертывающей активностью. Необходимо соблюдать известную осторожность при использовании витамина «Е» в терапии тех заболеваний, течение которых сопровождается или осложняется ростом коагулирующей активности крови [6]. Особенно это касается лечения атеросклероза, при котором склонность к активации гемостаза несомненна, а на этом фоне введение витамина «Е» может усилить коагулирующую активность крови, прежде всего, за счет угнетения фибринолиза.

Роль витамина «К» в поддержании коагулирующей активности крови настолько велика и понятна, что это и не требует особых доказательств. Витамин «К» определяет биосинтез многих факторов свертывания крови, принимающих участие в образовании протромбиназы, самого протромбина, обеспечивает прочность образующегося сгустка. Его использование в клинической практике детально освещено в литературе [5].

Свойство витамина «РР» активировать фибринолиз, не вызывает сомнений [6,9]. Четко установлена кратковременность фибринолитического действия, вызываемого никотиной кислотой и ее положительное влияние на течение тромбозов при совместном введении с гепарином. Не исключена возможность использования никотиновой

кислоты для предупреждения внутрисосудистого свертывания крови у лиц преклонного возраста. Склонность же к тромбозам и эмболическим заболеваниям в преклонном возрасте общеизвестна. Следует только считаться с индивидуальной переносимостью никотиновой кислоты. Витамин «РР» как в форме никотиновой кислоты, так и в виде ее амида может вызывать у отдельных лиц побочный эффект.

Витамин В₁₂ повышает тромбопластическую и угнетает фибринолитическую активность крови. Оказывает благоприятный эффект при наличии специфических изменений в системе свертывания крови (гемофилия), не устраняя патогенетического для гемофилии дефекта этого процесса [6]. Учитывая это влияние витамина на свертывание крови, следует обратить внимание на необходимость тщательного контроля гемостаза при лечении больных атеросклерозом и его осложнениями.

Витамин «С», так широко применяемый в клинике и, к сожалению, бесконтрольно в быту, оказывает выраженное влияние на процесс свертывания крови. В условиях здорового организма либо при наличии заболеваний, не сопровождающихся эндогенным «С»-гиповитаминозом, аскорбиновая кислота не влияет на свертывание крови, а лишь нормализует уровень факторов (фибриноген, протромбин), отклоняющихся от нормального значения [6]. Большие дозы витамина «С» могут заметно снизить свертывающую активность крови, при внутривенном и, в меньшей степени, при пероральном введении он стимулирует процесс свертывания крови на фоне состояний, характеризующихся «С» – гиповитаминозом и при геморрагических диатезах (тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях) [6].

В последние десятилетия повышен интерес общества и науки к витаминам антиоксидантного действия. Такой интерес является неслучайным, ибо существует определенная зависимость между ростом свертывающей активности крови и интенсивностью ПОЛ [9,45]. Вещества, способные ограничивать процессы ПОЛ, ослабляют тромбиногенез. К ним и относятся витамины с биоантиоксидантными свойствами. Принимая это во внимание, а также сведения литературы об участии витаминов в реакциях гемостаза ряд авторов [9,12,22,30,59,64] использовали в своих работах комбинацию, включающую витамины «А» и «Е» (как индукторы противосвертывающего эффекта, развивающегося в ответ на гиперкоагуляцию) и витамины «С» и «Р» (как факторы, модифицирующие состояние

сосудистой стенки). Все эти витамины относятся к числу важнейших низкомолекулярных компонентов антиоксидантной защиты.

Ими установлено, что сочетание витаминов «А», «Е», «С», «Р» снижает агрегационную активность тромбоцитов, ограничивает высвобождение из них факторов 3, 4 и 10, потенцирует торможение агрегации и реакции освобождения ингибиторами циклооксигеназы (аспирином и индометацином), усиливает антитромбоцитарный эффект ингибиторов фосфолипаз (делагила и мелаكريна) и ингибиторов тромбоксансинтегазы (дазоксибена). Установлено, что потенцирование витаминами антиагрегантного эффекта аспирина и индометацина ограничивает гемокоагуляционные сдвиги при тромбинемии, ускоряет их исчезновение. Показано, что активация ПОЛ и угнетение антиоксидантного потенциала в тромбоцитах прооксидантом, избытком арахидоновой кислоты или тромбином, коррелирует с ростом агрегантной активности и способностью тромбоцитов высвобождать факторы 3, 4, 10. На фоне витаминов антиоксидантов усиливается и длительнее сохраняется антиагрегационный эффект аспирина и индометацина.

Комплекс этих витаминов не влияет на состояние свертывания крови здоровых животных, но существенно ограничивает гемокоагуляционные сдвиги, ослабляет развитие ДВС- синдрома и ПОЛ. Защитный эффект комбинации этих витаминов сопряжен с их антиоксидантными свойствами и реализуется путем снижения тромбопластической активности эритроцитов, ограничения деструкции эндотелия сосудов. Введение этого комплекса витаминов в предоперационном периоде больным с аденомой предстательной железы, переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей, беременным группы риска, родоразрешенным путем кесарева сечения ограничивает развитие ДВС и сокращает период восстановления исходного состояния гемокоагуляции [22].

Для людей с группой крови «0» очень полезны листовые зеленые овощи, богатые витамином «К», так как он способствует свертыванию крови (у людей этой группы крови она более «жидкая» в сравнении с другими). К продуктам, богатым витамином «К» относятся также ливер, яичные желтки. Очень полезны лицам этой группы крови добавки с содержанием витаминов группы «В» в виде пищи – мясопродукты, печень, ливер, почки, яйца, рыба, орехи. Однако эти люди должны избегать приема витамина «А» (он может стимулировать дальнейшее «разжижение» крови). Лучше употреблять продук-

ты, богатые каротиноидами – желтые и оранжевые овощи. Витамин «Е» также нежелателен, лучше вместо него принимать продукты, богатые им – растительные масла, печень, орехи.

Человек с группой крови «А» не должен допускать дефицита витаминов группы «В». Наилучшие продукты, содержащие их, для этих людей – цельные зерна злаков, соя, рыба и яйца. Витамин «С», для людей группы крови «А», больше всего подходит, содержащийся в ягодах, лимонах, спаржевой капусте. А витамин «Е» - в растительным масле и арахисе. Это же касается и лиц с группой крови АВ [72-74].

Значение роли витаминов в поддержании физиологического состояния системы гемостаза представляет большой интерес не только в теоретическом, но и практическом плане. Связь неотъемлемых элементов питания – витаминов – с одной из систем, обеспечивающих гомеостаз организма, очевидна и требует повышенного внимания.

Литература к главе 4.

1. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей. – Л.: Медицина, 1963. – 307с.
2. Андреев Г.В. Значение изменения состояния систем гемокоагуляции и фибринолиза в патогенезе инфаркта миокарда и атеросклероза//Кардиология, 1974,-№11.-С.139-146.
3. Андреев Г.В., Самсонов М.А., Парамонова Г.Г. Влияние диет с различным содержанием белка на фибринолиз у больных ишемической болезнью сердца// Вопросы питания, 1978,-№5. –С.51-56.
4. Базазьян Г.Г. Диетический фактор, атеросклероз и система свертывания крови. М.: Медицина, 1982.- 271с.
5. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993.- 176с.
6. Богданова И. Группы крови: индивидуальное питание, доступное каждому.- Санкт-Петербург: «Невский проспект», 2002.- 160с.
7. Бышевский А.Ш. Витамины и гемокоагуляция. Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство. 1978.-124с.
8. Бышевский А.Ш. О некоторых перспективных направлениях в изучении гемостаза//Физиология и патология гемостаза. Симферополь-Полтава, 1994.-С.9-10.
9. Бышевский А.Ш., Аптекарь И.А., Бродер А.И. Механизмы взаимосвязи между гемостазом и ПОЛ// Всероссийская конферен-

ция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии».-Москва. 5-6 февраля 2003.-С.16-17.

10. **Бышевский А.Ш.**, Галян С.Л., Ральченко С.А. Поливитаминные комплексы в профилактике гемокоагуляционных осложнений при оперативных вмешательствах и микросатурнизме// Материалы Всесоюзной научно-практической конференции «Прогресс и безопасность». - Тюмень, 1990.-С.61-62.

11. **Бышевский А.Ш.**, Галян С.Л., Шафер В.М. Влияние витаминов А, Е, С, Р, РР на свертывание крови при экспериментальной тромбопластинемии//Вопросы питания.-1989.- №6.-С.50-52.

12. **Бышевский А.Ш.**, Галян С.Л., Шафер В.М. Витаминные комплексы в профилактике тромбгеморрагических осложнений у хирургических больных// Всесоюзная конференция «Клиническая витаминология».-Москва, 1991.-С.71-72.

13. **Веснина Л.Э.** Состояние свободнорадикального окисления липидов, гемокоагулирующей и фибринолитической активности эритроцитов и плазмы при интоксикации фторидом натрия// Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава. 1993.-С.12-13.

14. **Веснина Л.Э.** Корреляционные взаимосвязи функционального состояния тканей пародонта и эритроцитов при фтористой интоксикации и других патологических состояниях// Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава. 1993.-С.13-14.

15. **Волков В.И.**, Запровальная О.Е. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты// Кровообіг та гемостаз. 2003.-№1.-С.18-25.

16. **Войтенко Г.Н.**, Соленков В.А. Некоторые вопросы механизма действия фтористых соединений//Мат.1-ой конференции молодых ученых медвузов УССР. Киев, 1976.-С.171-172.

17. **Войтенко Г.Н.**, Соленков В.А. Влияние фтористого натрия на свертывающую систему крови *in vitro* и в целостном организме//Тез. докладов 3-го съезда фармакологов УССР, Винница. 1977.-С.32-33.

18. **Воскресенский О.Н.** О роли свободно-радикального окисления липидов в происхождении атеросклероза и препараты антиоксидантного действия в его профилактике и терапии: Автореф. диссертации докт. медич. наук. Одесса, 1972.-30с.

19. **Габович Р.Д.**, Минх А.А. Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды.- М.: Медицина, 1978.-200с.

20. **Габович Р.Д., Михалюк И.А., Степаненко Г.А.** Баланс и межорганый обмен микроэлементов при пероральном поступлении в организм различных количеств фтора//Рациональное питание: Республиканский межведомственный сборник. Киев: Здоровье. 1976.- С.82-87.
21. **Габович Р.Д., Цапко В.В.** Содержание фтора в питьевых водах Левобережной Украины и заболеваемость флюорозом и кариесом зубов//Материалы по медгеографии Левобережной Украины. 1971.-С.76-77.
22. **Галян С.А.** Предупреждение и ограничение витаминами-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбинемией: Автореф. дисс. доктора медич. наук, Челябинск, 1993.-44с.
23. **Григорьева Л.П., Головкин Н.В., Николишин А.К.** Влияние фтора на распространенность стоматологических заболеваний у детей Полтавской области// Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава. 1993.-С.27-28.
24. **Грицан Н.П., Шатков Г.Г.** Фтор в наземных экосистемах Днепропетровской области// Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.27-28.
25. **Григоров Ю.Г., Коркушко О.В., Ненова Л.Н.** Влияние жирового компонента пищи на систему свертывания крови при физиологическом старении// Вопросы питания, 1975.- №3. - С.44-48.
26. **Грицай Н.Н., Мищенко В.П.** Проблемы гемостаза в неврологии. 2000. Киев: Здоровье.-156с.
27. **Грицюк А.И., Сопина Н.В.** Свертывающая и фибринолитическая система крови у больных с выраженным атеросклерозом венечных артерий//Кардиология. 1970.-№10.-С.9-16.
28. **Громнацкий Н.И.** Вязкий метаморфоз тромбоцитов, функциональное состояние системы свертывания и липолитическая активность сыворотки больных атеросклерозом// Кардиология. 1970.-№11.-С.48-51.
29. **Громнацкий Н.И.** О роли тромбоцитов в патогенезе атеросклероза//Кардиология.1974.-№11.-С.62-66.
30. **Дементьева И.А.** Влияние витаминов-антиоксидантов на антиагрегантную активность соединений, модифицирующих превращения в тромбоцитах арахидоновой кислоты: Автореф. дисс. доктора медич. наук, Челябинск. 1998.-41с.
31. **Дибиров Д.А.** Некоторые показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови при гипертонической болезни и

влияние на них диеты с повышенным содержанием белка: Автореф. дисс. канд. мед. наук, Москва. 1965.-18с.

32. Жаворонков А.А. Некоторые формы флюороза//Архив патологии. 1977.-№3.-С.83-91.

33. Залудяк Н.И., Лагутин А.А. Экологические аспекты фтора в биогеохимических регионах//Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни. Полтава. 1993.-С.37-38.

34. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза.- М.: Медицина, 1977.- 167с.

35. Калнинь М.К. Изменения фибринолитической активности артериальной и венозной крови под влиянием алиментарных нагрузок нейтральным жиром в эксперименте// Нарушение липидного обмена. Рига. 1977.-С.30-34.

36. Косицкий Г.И. Цивилизация и сердце. М.: Наука, 1977.- 181с.

37. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М.: Медгиз. 1975.-487с.

38. Кузник Б.И. Цитомедины, иммунитет и гемостаз//Физиология и патология гемостаза. Симферополь-Полтава. 1994.-С.25-26.

39. Літовко В.К., Кісільов М.Г. Динаміка зміни фтору у воді комунального водопроводу м Полтави за останні 30 років//Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни. Полтава. 1993.- С.49-50.

40. Ломазова Х.Д., Маркосян Р.А. Состояние системы гемостаза и функциональные свойства кровяных пластинок у здоровых подростков с I-II степенью ожирения//Сборник по возрастной физиологии. М.: Педагогика. 1977.-С.51-54.

41. Лысогорова И.К. Содержание в подземных водах железа и фтора// Гигиена и санитария, 1978.-№11.-С.96-97.

42. Макаров В.А. Перспективные направления в развитии фармакологии гемостаза//Физиология и патология гемостаза, Симферополь-Полтава. 1994.-С.31-32.

43. Маркелова В.Ф., Залеская Ю.М. О влиянии рационов с качественно различными углеводами на липидный обмен// Вопросы питания, 1977.-№1.-С.17-22.

44. Марченко Г.П., Гладких Ю.В. Еколого-гігієнічні особливості вмісту фтору в підземних водах Вінницької області// Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.51-52.

45. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови// Актуальные проблемы гемостазиологии. М.: Наука. 1981.-С.153-158.
46. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. 1998. Полтава: Укручетиздат.-164с.
47. Мищенко В.П., Муляр Л.А. Влияние частичного голодания на свертываемость крови и фибринолиз//Вопросы питания. 1983.-№2.-С.70-71.
48. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Еремина Е.Л. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор физиологической антиоксидантной системы, гемостаза и фибринолиза в условиях нормы и патологии//Проблеми екології та медицини. 2000.-№2-3.-С.20-25.
49. Міщенко С.В. Нормалізуючий вплив тканинних поліпептидів на гемостаз після гама-опромінення та дії фтору на організм: Автореф. диссер. канд. біологічних наук. Полтава, 1999.-18с.
50. Муляр Л.А. Влияние ограниченного питания и дозированного голодания на свертывание крови и перекисное окисление липидов: Автореф. диссертации канд. медицинских наук. Львов.1984.-20с.
51. Новосельцева Т.В. Роль эритроцитов и тканей в регуляции свертывания крови и фибринолиза при фтористой интоксикации// Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины. Чита, 1978.-С.66-67.
52. Новосельцева Т.В. Механизмы изменений свертывания крови и фибринолиза при острой и хронической фтористой интоксикации// Физиол. журнал, 1980.-№5.-С.646-650.
53. Новосельцева Т.В. Влияние фтора на систему гемокоагуляции в эксперименте. Коррекция свертывания крови при фтористой интоксикации антиоксидантом ионолом// Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1983.-С.59-69.
54. Панченко В.М. Гиполипидемическая эффективность мисклерона,гепарина, компламина, антикоагулянтов непрямого действия у больных ишемической болезнью сердца// Клиническая медицина, 1976.-№5.-С.28-33.
55. Парамонова Э.Г., Неменова Ю.М., Чушакова Е.П. и др. Влияние различного количества белка в составе противосклеротической диеты на некоторые патогенетические механизмы ишемической болезни сердца// Клинические и экспериментальные аспекты диетологии. Москва, 1974.-С.137-139.

56. Парамонова Э.Г., Самсонов М.А., Карабасова М.А. Состояние фибринолиза у больных ишемической болезнью сердца в процессе диетотерапии// Система свертывания крови и фибринолиза. Саратов, 1975.-С.99-101.

57. Пархоменко В.К., Силенко Ю.И., Цебржинский О.И. Состояние свободнорадикальных и гемокоагулирующих свойств печени при фтористой интоксикации//Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.63-64.

58. Покровский А.А. Питание и болезнь//Вопросы питания, 1976.-№1.-С.18-33.

59. Ральченко С.А. Влияние поливитаминных комплексов на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень, 1992.-24с.

60. Самсонов М.А., Андреев Г.В., Парамонова Э.Г. и др. Влияние противосклеротической диеты с высоким содержанием белка на фибринолиз у больных ишемической болезнью сердца//Вопросы питания, 1976.-№5.-С.34-39.

61. Самсонов М.А., Парамонова Э.Г., Фролова И.А. и др. Влияние противоатеросклеротических диет с различным содержанием белка на экскрецию катехоламинов и ДОФА у больных ишемической болезнью сердца с избыточным весом// Вопросы питания, 1977.-№1.-С.22-27.

62. Самсонов М.А., Скавронский В.И., Мещерякова В.Н. Изменение функционального состояния симпатико-адреналовой системы и активности липопротеидной липазы у больных ишемической болезнью сердца под влиянием рафинированных углеводов, включенных в различные по калорийности диеты// Терапевтический архив, 1975.-№1.-С.73-78.

63. Скавронский В.И. Влияние качественно различных углеводов, включенных в диету, на уровень биогенных аминов у больных ишемической болезнью сердца I-II степени с избыточным весом: Автореф. диссертации канд. мед. наук. Москва, 1972.-20с.

64. Соловьев В.Г. К механизму защитного действия витаминов А, Е, С, Р при тромбинемии: Автореф. диссерт. канд. мед. наук. Челябинск, 1991.-25с.

65. Ткаченко Е.В., Мищенко В.П., Мищенко И.В. и др. «Правый» и «левый» тип реакций свертывания крови// Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. Москва. 5-6 февраля. 2003.-С.157-158.

66. **Цебржинский О.И.** Воздействие фторид – иона на антиоксидантный статус животных//Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.92-93.

67. **Цебржинский О.И.** Фтор в биосфере и его биологическое значение//Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.92-93.

68. **Цебржинский О.И.** Биохимические механизмы токсичности фторид-иона// Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993.-С.101-102.

69. **Черкас Б.И.** Результаты медико-географических исследований в практике санитарной пропаганды//Материалы 2-ой Республиканской конференции по медицинской географии. Полтава, 1977.-С.19-20.

70. **Шилов В.П.** Состояние свертывающей системы крови при хронической интоксикации фтором//Труды Горьковского медицинского института, 1975.-вып.56.-С.54-56.

71. **Шкляр А.С.** Состояние гемокоагуляции и фибринолиза у контактирующих с фторидами// Врачебное дело, 1979.-№8.-С.106-107.

72. **D'Adamo P., Whitney C.** The Individualized Diet Solution to Staying Healthy, Living Longer and Achieving Your Ideal Weight // №Y.: "G. P. Putnam's Sons, 1996.

73. **D'Adamo P., Whitney C.** Eat Right 4 Your Type., №Y. : "The Berkley Publishing Group", 2000.

74. **D'Adamo P., Whitney C.** Live right 4 your type.: "G. P. Putnam's Sons", 2001.

75. **Fong J.** Alphasatocopherol: its inhibition on human platelet aggregation// Experientia, 1976.-V.32.-N5.-P.639-641.

76. **Hornstra G.** The influence of dietary fats on experimental arterial thrombosis in vivo in rats// Acta Univ. Carol. Med., 1972.-N53-54.-P.421-426.

77. **Hornstra G.** Golden Jubilee Int. Congr. Essent. Fatty Acids Prostaglandins// Univ. Min№, May 5-6, 1980. Oxford e.a., 1982, -P.407-413.

78. **Hornstra G., Christhazelfhof E., Haddeman E. et al.** Fish oil feeding lowers thromboxane and prostacyclin production by rat platelets and aorta and does not result in the formation of prostaglandin // Prostaglandins, 1981, V.21.-N5.-P.727-738.

79. **Hyson D.**, Paglieroni T., Wun T. Postprandial lipemia is associated with platelet and monocyte activation and increased monocyte cytokine expression in normolipemic men// *Clin Appl. Thromb. Hemost.*-2002.-V.8.-N2.-P.147-152.

80. **Jacotot B.**, Rosenstein H., Claire M. Role de la composition en lipides du regime sur le temps de coagulation du rat// *C.r. Acad. Sci.*, 1975, V.280.-N18.-P.2149-2151.

81. **Jakubowski J.**, Ardle №, Morgan F. Further observations on the effects of dietary fatty acid composition on the platelet reactivity and blood coagulation in man and the influence of methodology on findings// *Atherosclerosis*, 1982, V.41.-N2-3.-P.285-294.

82. **Judkin J.** Pure, White and Deadly.-London, 1972.-143p.

83. **Kanazawa T.**, Osanai T., Uemura T. et al. Evaluation of oxidized low-density lipoprotein and large molecular size lowdensity lipoproteins in atherosclerosis// *Pathobiology.*-1993.-V.61.-N3-4.-P.200-210.

84. **Keys A.** Diet and coronary heart disease. *Word Trends in Cardiology: 1. Cardiovascular Epidemiology*, ed. By Keys A. and White P., New York, Hoeber-Harper, 1956.-135p.

85. **Keys A.** The diet and atherosclerosis. The hypothesis of a major influence of the diet; in: Sandler M. and Bourne G. *Atherosclerosis and its origin* № Academic Press, New York, 1967.-231p.

86. **Keys A.** Coronary heart disease – the global picture// *Atherosclerosis*, 1975,-V.22.-N2.-P.149-192.

87. **Mancini M.**, Mattock M., Rabaya E. et al. Studies of the mechanisms of carbohydrateinduced lipemia in normal man// *Atherosclerosis*, 1973.-V.17.-N3.-P.445-454.

88. **Menwissen O.**, Hart H. Fats, blood coagulation, fibrinolysis and atherosclerosis// *Folia med. Neerl.* 1967.0V.10.-N4-5.-P.125-133.

89. **Poole J.** Fats and blood coagulation// *Brit. Med. Bull.*, 1958.-N14.-P.253-255.

90. **Renaud S.**, Godsey F., Suplission A. Platelet functions in relation to dietary fats in two regions of France// *Circulation*, 1977.-V.56.-N4.-P.111-115.

91. **Renaud S.**, Kinlough R., Mustard J. Relationship between platelet aggregation and the thrombotic tendency in rats fed hyperlipemic diets// *Lab. Invest.* 1970.-N4.—P.339-343.

92. **Renaud S.**, Morazan R., Baudlier F. Platelet functions in relation to dietary nutriments in French and British farmers// *Circulation*, 1979.-V.60.-N4.-P.271-275.

93. **Sukhatame P.**, Margen S. Models for protein deficiency// Amer. J. Clin. Nutr., 1978.-V.31.-N7.-P.1237-1256.

94. **Vas Dias E.**, Gibney M., Taylor I. The effect of polyunsaturated fatty acids of the n-3 and n-6 series on platelets aggregation and platelet and aortic fatty acid composition in rabbits// Atherosclerosis, 1982.0V.43.-P.245-257.

95. **Versraete M.** The effect of lipids on platelets, blood coagulation and fibrinolysis// Acta cardiol., 1972.-V.15.-P.37-47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие агглютиногена с агглютинином, как было показано нами на основании собственных исследований и данных литературы, оказывает существенное влияние на процесс гемостаза. Реакция агглютинации повышает коагулирующую активность крови. Обнаруженная закономерность может иметь важное значение не только для лабораторной практики, когда возникает возможность взаимодействия агглютиногена с агглютинином (например, при оценке коагулирующих свойств эритроцитов), но и для клиники (при переливаниях крови).

Повышенную склонность людей не 0(I) группы крови к сердечно-сосудистым заболеваниям мы объясняем, обнаруженным у них явлением гиперкоагуляции, которая, например, закономерна при заболевании атеросклерозом. Естественно, что обнаруженные закономерности необходимо учитывать для разработки путей дифференцированной профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. С нашей точки зрения, это можно в значительной мере достичь индивидуальной программой питания, ассоциированной с групповой принадлежностью. Питание и система гемостаза представляют собой взаимообусловленные звенья единой цепи обмена. Нарушения в одном из ее звеньев ведет к патологическому процессу.

Важной составляющей мерой профилактики многих заболеваний (и, прежде всего, сердечно-сосудистых) является ограничение в еде высоко калорийной пищи. При ограничении питания такими продуктами наблюдается стабилизация клеточных мембран за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов в них. Это способствует выработке простаглицлина в сосудистой стенке и торможению агрегации тромбоцитов. Все это, в условиях современного образа жизни с его стремительными темпами, высоким нервно-психическим состоянием организма, стрессами, сопровождающимися чаще состояниями гиперкоагуляции и предтромбоза, требуют решительного пересмотра норм питания, суточного рациона.

Между кровью и потребляемой пищей происходит химическая реакция, характер которой является частью нашего генетического наследия. Когда мы потребляем пищу, содержащую белковые лектины (фитогемагглютинины), и если они несовместимы с нашими

природными антигенами крови, то они вызывают агглютинацию (склеивание) форменных элементов крови в том или ином участке кровеносной системы. Результатом является заболевание того или иного органа. Не случайно люди с разными группами крови болеют разными болезнями. Надо полагать, что неправильное питание людей является отягощающим фактором их развития.

Естественно, что не все лектины, потребляемые с пищей несут с собой подобные угрозы для человека. Основная часть из них выводится из организма, но даже незначительное их проникновение в кровь, негативно влияет на эритроциты, тромбоциты и лейкоциты, частично разрушая их, а частично склеивая друг с другом. Чтобы этого не происходило необходимо избегать употребления продуктов с лектинами, вызывающими реакции агглютинации в организме. И такой подход к питанию "диктует" нам наша группа крови.

Рациональное, а главное индивидуальное питание (в частности, в соответствии с нашей группой крови) может явиться одним из механизмов регуляции системы гемостаза и профилактики многих заболеваний организма, особенно сердечно-сосудистых.