

В.П. МИЩЕНКО, Ю.М. ГРИШКО, О.В. КОКОВСКАЯ,  
И.В. МИЩЕНКО, С.В. МИЩЕНКО, Е.В. ТКАЧЕНКО,  
Е.А. ТОРЯНИК, Е.А. ЯКИНА

# АСИММЕТРИИ КРОВИ И ЕЁ СВЁРТЫВАНИЯ



В.П. МИЩЕНКО, Ю.М. ГРИШКО, О.В. КОКОВСКАЯ,  
И.В. МИЩЕНКО, С.В. МИЩЕНКО, Е.В. ТКАЧЕНКО,  
Е.А. ТОРЯНИК, Е.А. ЯКИНА

# **АСИММЕТРИИ КРОВИ И ЕЁ СВЁРТЫВАНИЯ**

ПОЛТАВА  
АСМИ  
2005

УДК - 612.115

**Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Коковская О.В., Мищенко И. В., Мищенко С.В., Ткаченко Е.В., Торяник Е.А., Якина Е. А.** Асимметрии крови и её свёртывания. – Полтава: «АСМИ», 2005, – 127 с.

В монографии приведены данные литературы и обобщены собственные исследования авторов об асимметрии системы крови и её свёртывания. Освещена роль тканевых, плазменных, тромбоцитарных и эритроцитарных факторов свёртывания крови в развитии асимметрий системы гемостаза у животных и людей. Новейшие современные данные про асимметрию системы крови и её свёртывания, авторы удачно связывают с проблемами практической медицины.

Монография может быть использована как учебное пособие (студентами медицинских Вузов и аспирантами) для углубленного и самостоятельного изучения проблем асимметрии в организме, системы крови и её свёртывания, в частности. Она, кроме того, может представить интерес для физиологов, биохимиков, патофизиологов, а также врачей различных специальностей.

**Рецензенты:**

Кузник Б.И.– профессор, д.м.н. (Чита, Россия);

Филимонов В.И.– профессор, д.м.н. (Запорожье, Украина).

ISBN 966-7653-20-4

© Гришко Ю.М., Коковская О.В.,  
Мищенко В.П., Мищенко И.В.,  
Мищенко С.В., Ткаченко Е.В.,  
Торяник Е.А., Якина Е.А.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1. Асимметрии в организме и их физиологическое значение</b> .....	7
1.1.Функциональные асимметрии и их роль в жизнедеятельности организма .....	9
1.2.Гуморальные асимметрии .....	19
Литература к главе 1 .....	23
<b>Глава 2. Современные представления о системе гемостаза</b> .....	34
2.1.Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз .....	34
2.2.Свёртывание крови .....	37
2.3.Антикоагулянтное звено гемостаза .....	42
2.4.Фибринолитическое звено гемостаза .....	43
2.5.Гемостаз и антиоксидантная система .....	44
<b>Глава 3. Асимметрии в системе крови и её свёртывания</b> .....	51
3.1. Асимметрии крови и её свёртывания в симметричных регионах кровообращения у животных и людей .....	52
3.1.1.Право- левые асимметрии крови и её свёртывания в системе мозгового кровообращения у животных .....	52
3.1.2.Право- левые асимметрии крови и её свёртывания в симметричных участках системы кровообращения (бедренные вены) задних конечностей у животных (кошек) .....	65
3.1.3.Право-левые асимметрии крови и её свёртывания в системе кровообращения почек у животных (кошек) .....	73
3.1.4.Право- левые асимметрии крови и её свёртывания в локтевых венах и капиллярах рук у людей .....	75
3.1.5.Переднезадние (у животных) или верхне - нижние (у людей) асимметрии крови и её свёртывания .....	81
Литература к главе 3.....	
<b>Глава 4. Поляризованный свет как фактор поддержания и восстановления физиологической асимметрии крови и её свёртывания</b> .....	95
4.1.Поляризованный свет и механизмы его взаимодействия с биологическими структурами .....	96
4.2.Поляризованный свет и механизм его действия на кровь .....	101
4.3.Поляризованный свет, кровь, её свёртывание и асимметрии .....	104
4.3.1.Поляризованный свет, кровь и её свёртывание .....	104
4.3.2.Поляризованный свет, асимметрии ПОЛ, ФАС, крови и её свёртывания .....	113
Литература к главе 4 .....	117
<b>Заключение</b> .....	122

## Список принятых сокращений

- АДФ – аденозиндифосфорная кислота  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БАТ – биоэлектрические активные точки  
ВМК – высокомолекулярный кининоген  
ВРБП – время рекальцификации бестромбоцитной плазмы  
ВРТБ – время рекальцификации тромбоцитной плазмы  
ВСК – время свёртывания крови  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЕЛС – естественный лизис сгустка  
МАО – моноаминооксидаза  
МДА – малоновый диальдегид  
ПВ – протромбиновое время  
ПДФ – продукты деградации фибрина  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПС – плотность сгустка  
ПТП – предшественник тромбопластина плазмы  
СОД – супероксиддисмутаза  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРО – свободнорадикальное окисление  
ТАП – тканевой активатор плазминогена  
ТБК – тиобарбитуровая кислота  
ТВ – тромбиновое время  
ТВБП – тромбиновое время бестромбоцитной плазмы  
ТВТП – тромбиновое время тромбоцитной плазмы  
ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения  
Ф – фибриноген  
ФАТ – фактор активации тромбоцитов  
ФАС – физиологическая антиоксидантная система  
ФВ – фактор Виллебранда  
ФЭ – фибринолиз эуглобулинов  
цАМФ – циклическая аденозинмонофосфорная кислота  
цГМФ – циклическая гуанидинмонофосфорная кислота  
ЭЛСБП – эуглобулиновый лизис сгустка бестромбоцитной плазмы  
ЭЛСТП – эуглобулиновый лизис сгустка тромбоцитной плазмы

## ВВЕДЕНИЕ

По мере усложнения процессов в природе всё в большей степени начинает проявляться асимметрия. Переход от симметрии к асимметрии признаётся как «весьма общий закон, присущий широкому спектру явлений».

Необходимо отметить, что для функционирования практически любой системы в организме необходима как симметрия, так и асимметрия, так как оба эти состояния придают ей разные свойства. Симметрия делает систему стойкой, обозначает её равновесное состояние, а асимметрия обеспечивает динамичность, подвижность процессов, которые в ней происходят.

Асимметрии могут быть физиологическими и патологическими. Причиной физиологических асимметрий являются наследственные факторы (например, право- или леворукость), тренированность или индивидуальные особенности организма. Патологические асимметрии возникают в результате патологического процесса. Например, при заболеваниях нервной системы решающую роль играет асимметрично выраженный патологический процесс или асимметричное состояние периферических компенсаторных механизмов.

Основная роль физиологических асимметрий – адаптационная, приспособительная. В этом аспекте физиологические асимметрии являются необходимым условием существования системы, её развития и взаимодействия с окружающей средой. В организме человека и животных имеют место различные асимметрии органов и систем. Существует много фактов в отношении структурной асимметрии и поведения у различных живых организмов. У некоторых птиц, например, канареек, повреждение левого полушария мозга приводит к нарушению пения, что не происходит при повреждении правого полушария головного мозга. Доминирование одной лапы имеет место у многих животных – собак, кошек, обезьян, крыс.

Асимметрия имеет место на разных уровнях организации. Молекула ДНК, являющаяся основной структурой, несущей на себе гены, имеет форму правой спирали. Среди белков преобладают левые формы. Электроны также асимметричны. Этот феномен в физике имеет название хиральность. Хиральными являются также другие компоненты живых клеток – природные углеводы и нуклеиновые кислоты. Лекарственные вещества содержат также хиральные молекулы.

Главная линия эволюции человека проявилась в нарушении симметрии функции правых и левых частей парных органов. Это феномен известен в литературе как функциональные асимметрии человека.

Среди многочисленных асимметрий в организме человека и животных особое место занимают гуморальные асимметрии. Кровь, как внутренняя среда организма, является одним из основных факторов, определяющих функциональное состояние органов и систем. Поэтому исследования в этой области позволяют решать ряд некоторых вопросов наличия гуморальных симметрий и асимметрий. Вследствие непрерывной деятельности организма происходит постоянная изменчивость биохимического состава крови. Особенности изменений процесса свёртывания крови в разных регионах кровообращения чрезвычайно важны в развитии многих заболеваний. Некоторые из них возникают в парных органах у одних людей чаще справа, у других слева.

На основании многочисленных исследований асимметрий функций органов и систем возникло представление о фармакоасимметрии. Достижения в области функциональных асимметрий свидетельствуют о выборочном влиянии ряда лекарственных препаратов, например, на одно из полушарий головного мозга. Это возможно на основе изучения физико-химических, фармакологических и терапевтических особенностей L- и R- препаратов. Кроме того, в настоящее время исследователи стали более пристально обращать внимание не только на развитие L/R патологии, но и использовать эти знания при моделировании заболеваний органов справа или слева.

При проведении тех или иных клинических мероприятий необходимо учитывать, что индивидуальная биохимическая асимметрия, также как и асимметрия гемостаза, может усиливать или уменьшать действие фармакологических препаратов или других каких-либо лечебных процедур. Это, в частности, относится к физиотерапевтическим методам лечения. Их, очевидно, нужно использовать латерально или с дифференцированным (в отношении экспозиции, например) подходом. Возможен и еще один аспект этой проблемы: ряд препаратов, изменяя асимметрию коагуляционных и фибринолитических свойств тех или иных органов, способствуют не улучшению, а ухудшению функциональных (адаптивных) реакций организма и даже развитию патологии или быть просто неэффективными.

В этой книге, мы ставили перед собой цель обратить внимание врача на то, что система гемостаза асимметрична в парных органах (полушариях мозга, почках, конечностях, легких). Т.е. может быть асимметрия этой системы у человека, как право-левого объекта (диполя). Кроме того, мы хотели показать, что асимметрия может быть и как верхне-нижний диполь. С нашей позиции это не может остаться без внимания для врача не только при диагностике того или иного заболевания, но и при выборе тактики лечебных мероприятий.

## ГЛАВА 1.

### АСИММЕТРИИ В ОРГАНИЗМЕ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Изучение симметрии – асимметрии представляет собой яркий пример взаимодействия структуры и функции. Данные различных наук свидетельствуют о том, что идеи симметрии-асимметрии представляют собой базис теоретической идеи для объяснения различных явлений живой и неживой природы. По мере усложнения процессов, особенно в ходе их преобразований в природе, во все большей мере начинает проявляться асимметрия. Она, впервые в ходе эволюции, появившись у простейших и являясь важным стабилизирующим фактором эволюционного развития, стала адаптационным фактором выживания в стабильных условиях и условиях, которые изменяются в норме и патологии.

Примером латерализации функций у представителей флоры и фауны являются проявления асимметрии у цветов [88,92], грибов [140], дрозофил [130,177], простейших [137], нематод [80,112], амфибий [40,68]. Асимметричность живого организма изменяется с возрастом [141,158], её потеря производит к запрограммированной гибели клеток [70,144,171], она зависит от пола [7,36]. Асимметрия реализуется на разных уровнях организации живой материи, начиная от молекулярного и до популяционно-видового, уже с прокариот [118].

На молекулярном уровне реализуется, так называемая биохимическая асимметрия. Уже в эмбриогенезе в живом организме возникает асимметричный поток ионов [120], который сохраняется всю жизнь и определяет важные параметры жизнедеятельности. В частности, возникновение и распространение потенциалов действия в возбудимых тканях, а также асимметричность ионных каналов. Асимметричными являются нуклеиновые кислоты [101,152], ферменты [113], белки [126,170], к каким относятся и некоторые медиаторы [12], гормоны [11]. Является общепризнанным факт наличия асимметрии биологических мембран [128] во всех клетках, которая также является про-



явлением биохимической асимметрии, примером которой является, прежде всего, асимметрия фосфолипидов.

В клетках [148] соотношение симметрии-асимметрии обозначает направление и правильность их разделения, в частности, за счёт функционирования центриолей. В стволовых клетках [66] этот процесс регулируется фактором Стила [129]. В опухолевых клетках [151] дифференцирование [72] и полярность клеток является проявлением их асимметрии [43,106,142]. Асимметрия в гепатоцитах определяет регуляцию билиарной секреции [139]. Асимметрия присуща магнитному полю Земли [51], встречается у электронов [91], обозначая их хиральность [82]. Встречается она и у вирусов [138].

В наше время имеются многочисленные доказательства того, что большинство процессов и явлений в природе асимметричны, и объяснение этого факта надо искать в генах [100,116,161].

У позвоночных животных и людей положение непарных органов асимметрично относительно лево-правосторонней оси тела. Каждая структура размещается неслучайно [163] по отношению к средней линии, и её положение обозначается как *situs solitus*, например, у человека положение сердца, желудка и селезенки имеет сдвиг влево.

Молекула ДНК, которая является главной структурой и несёт на себе гены, имеет форму правой спирали (В-ДНК). Однако недавно были найдены левозакрученные формы (Z-формы). Их значение и количество в клетках пока неизвестно. Во время возникновения клеточной асимметрии ДНК подвергается асимметричной фрагментации [147] и репликации, ибо асимметричной является сама репликационная вилка ДНК [69]. У кур и мышей выделен ген *nodal*, который является одним из первых, что асимметрично экспрессируется вдоль лево-правосторонней оси до формирования асимметрии органов. Он определяет формирование доминантной конечности у животных и нормальное лево-правостороннее асимметричное расположение сердца (вместе с генами *Xlr 1 i 2*) [124], а также геном *Shh* [121], который, кроме того, влияет на сторону эмбрионального поворота кишки и выполняет ключевую роль в асимметрии позвоночных.

Кинезин-II детерминирует морфогенез сетчатки глаза и латерализацию органа зрения [131]. Ген *nodal* определяет синтез двух антагонистов белковой природы [56]. *Nodal* относится к семейству белков, трансформирующих фактор роста TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta [97] и *Lefty-2* [132], которые принимают участие в детерминации типа асимметрии. К этому же роду относится и белок антивин [167]. В почках «работает» ген *inv* [133].

Интересно отметить, что среди белков преобладают левые формы [57]. В целом у позвоночных открыто более 30 мутантных генов, которые касаются лево-правостороннего развития и обуславливают синтез соответствующих специфических белков [150]. Например, Dab 2 [135], динеин [165], инверсин [134], поларис [166], FGF8 [59], Vgl [103,104], Ft [98], Pitx 2 [71,123,155]. Они работают на поздних этапах рандомизации право-левой асимметрии [145]. Аберантное развитие лево-правосторонней оси может приводить к рандомизации положения отдельных органов (situs ambiguus) [153] или к зеркальному обратному положению всех латерализованных структур (situs inversus). Раньше был клонирован локус для situs abnormalities у человека NTX1 в Xq 26,2 и клонированный специфический ген Z1C3, который кодирует фактор транслокации. Мутации или отсутствие данного гена обозначает нарушение право-левой ориентации органов тела человека [76,131].

На латерализацию функций в онтогенезе влияют генетические механизмы [53], физические влияния окружающей среды слабого типа [149], пренатальные влияния среды (стресс, инсульт, патология беременности), интранатальная патология [3,159], географическая широта и силы земной гравитации [38,49], систематические влияния среды (культурные), стохастические влияния среды [38].

### 1.1. Функциональные асимметрии и их роль в жизнедеятельности организма

Наиболее исследованными, в настоящее время, являются функциональные асимметрии. Они условно рассматриваются в рамках моторной, сенсорной и психической асимметрий у человека [9,15].

**Моторная асимметрия** – это совокупность признаков неравенства функций рук, ног, половин тела и лица в формировании общего двигательного поведения и их выразительности.

Функциональные асимметрии рук весьма разнообразны [114]. Рука – наиболее функциональный орган двигательной активности [42]. Наиболее распространены следующие асимметрии рук: праворукость, леворукость, амбидекстр. Описаны морфологические признаки неравенства рук: правая рука длиннее и больше, чем левая. Размер кисти правой руки у 97% мужчин больше, чем левой руки. Венозная сетка тыльной поверхности более развита на ведущей руке. Разный кожный рисунок на правой и левой руке. У большинства населения земного шара, правая рука доминирует над левой рукой, по силе [53]. Руки у человека неровные по четкости и скорости движений, которые

осуществляются в разных направлениях. При одновременных движениях обеими руками большее внимание человека концентрируется на движениях правой руки, если он праворукий. Симметрия-асимметрия рук может изменяться под влиянием длительного практического опыта человека. Так, с увеличением стажа игры у теннисистов увеличивается коэффициент праворукости, возникает асимметрия тоничного показателя. В исследованиях последних лет выявлена асимметрия показателей инфрадианной ритмики биофизических параметров биоэлектрически активных точек (БАТ) правой и левой рук. Это является отображением функциональной асимметрии полушарий головного мозга [14].

По размерам, длине ноги также не совсем равны. Левая нога «относительно чаще крупнее, чем правая». Но число людей с преобладанием левой ноги над правой меньше, чем правой руки над левой. Данные про асимметрию ног по большинству функций свидетельствуют про раннее выявление опорной и ведущей ноги. Ноги неодинаковы по силе. На степень этой асимметрии влияет способ жизни, опыт профессиональной деятельности человека. Это особенно актуально в спорте [30]. Силовая асимметрия ног выявлена у 90% бегунов и марафонцев на длинные дистанции, т.е. у представителей тех видов спорта, где характер работы обеих конечностей требует относительной симметричных движений. Ноги неодинаковы по точности, координации движений, а также за восприятием человеком движений той или иной ноги. Асимметрия ног по этому признаку особенно выражена у футболистов. Она отображается на особенностях ходьбы по неизвестной местности. Люди с преимущественными действиями левой ноги отклоняются вправо за счёт большей длины шага левой ноги. Кривая их движения приближается к кругу с направлением по часовой стрелке. Люди с преимущественной активностью правой ноги отклоняются влево. Направление их движений по кругу будет против часовой стрелки. Это объясняется также и асимметрией глаз. Люди с преобладанием правой руки и правого глаза, стремясь к цели, отклоняются влево, так как зрительная линия находится под преобладающим влиянием правого глаза [9,15].

Отмечены морфологические и функциональные асимметрии правой и левой половины тела человека. Окружность правой половины грудной клетки у 70% людей больше левой, грудина смещена влево, соски расположены на разных уровнях. Положение правой стороны тела в пространстве, её соотношения с рукой, ногой и её движения ощущаются лучше, чем подобные признаки левой половины. Различают три варианта восприятия ширины и длины лица, плеч, рук

и кистей, длины всего тела. Первый – индекс отклонения больший для правой половины тела. Второй – индекс отклонения больший для левой половины тела и третий – отсутствие разницы в восприятии левой и правой половины тела [154].

Имеются данные про разное участие правой и левой половины тела в общей двигательной активности человека, особенно такое часто наблюдается у спортсменов при выполнении технико-тактических действий, специфических для бокса, тенниса и других. Точность удара у праворуких и леворуких неодинакова.

Среди морфологических асимметрий лица отклонения носа вправо выражено у праворуких и влево – у леворуких, правая половина лица у большинства людей больше левой половины [115]. При разговоре правая половина рта более активна у 86% праворуких и у 67% леворуких. У большинства людей правая половина лица преобладает над левой половиной, по выразительности [72-74,156]. Другой вид асимметрии лица относится к движению глаз, которые рассматриваются и как орган движения. Имеется взаимосвязь между движением глаз и мыслительной активностью людей [146]. При осмысливании вопросов, которые требуют вербального анализа или математических логических операций, глаза большинства людей направляются вправо. При восприятии зрительно-пространственных образов, ритмичных звуков музыки и природы – глаза людей направляются влево [86,111]. Положительные эмоции вызывают большое количество движений вправо, а страх – влево [52,95,168].

**Сенсорные асимметрии** – это совокупность признаков функциональной неравнозначности правой и левой частей органов чувств. Эти асимметрии также проявляются не изолированно, а только в целостной нервной-психической деятельности человека. С помощью зрения воспринимается до 90% информации. Разная острота зрения правого и левого глаза и цветовосприятие. Цвет, который приходит одновременно в каждый глаз, зарисовывает бинокулярное поле зрения не одновременно. Цветной фильтр, поставленный перед ведущим глазом, отмечает мгновенно окраску бинокулярного поля зрения, а перед неведущим глазом – с латентным периодом [154]. Разная у глаз и способность локализации объекта в пространстве. Наиболее часто преобладает правый глаз, реже – левый и еще реже встречается равнозначность глаз. При зрительно-пространственной симметрии наблюдается нестойкое и нечеткое восприятие объекта в пространстве, а также разные поля зрения [61,62,81].

К сенсорным асимметриям относится и асимметрия слуха, который является наиболее важным способом взаимоотношения чело-

века через речь. Так, разная острота слуха. Установлено, что чувствительность левого уха выше у мужчин в сравнении с женщинами. Преобладание левого уха у 50% людей, правого у 7% и симметрия – у 43% [90]. Различают «эффект правого уха» – преобладание правого уха в отношении разницы звуков речи и «эффект левого уха» – преобладание в восприятии музыкальных, ритмических звуков. Вокально-музыкальные произведения лучше воспринимаются левым ухом мужчин и женщин в возрасте 25-50 лет [37,110,114]. В целом речь лучше воспринимается правым ухом на основе содержания, а левым – на основе интонации.

Правая и левая рука неодинаково воспринимают остроту и скорость прикосновения к разным предметам [61,62]. Время распознавания объектов на прикосновение левой рукой является более коротким, нежели правой. Однако восприятие фигур левой рукой более точно. У взрослых и подростков левая рука владеет более высокими возможностями в тактильном восприятии формы. Также доказано, что на руках неравная чувствительность. На левой руке болевая, вибрационная и температурная чувствительность выше, чем на правой. Кинестетическая чувствительность преобладает на правой руке, а тактильная – на левой руке [169]. Пальцы правой руки в распознавании предметов на прикосновение более активны, чем левой руки. Правые и левые части тела ощущаются неодинаково.

Пространственная локализация запаха зависит от взаимодействия нервных процессов в обоих полушариях головного мозга. Для лучшей пространственной ориентации необходима существенная разница сигналов, возбуждающих части мозгового конца анализатора. Поэтому асимметрия обоняния рассматривается как необходимое условие пространственно-обонятельного различия [2]. Правая и левая половины носа отличаются по остроте обоняния.

Вкусовая чувствительность может быть разной у здоровых людей в зависимости от возраста, пола и психофизиологического состояния. Поверхность языка имеют неодинаковую чувствительность не только к разным, но и одинаковым вкусовым раздражителям [8].

Важную роль в сенсорных реакциях на электромагнитное облучение играет сенсорная асимметрия человека. Существует асимметрия восприятия облучения [45]. Однако в отличие от известных сенсорных асимметрий она отличается большей чувствительностью к этому фактору правой руки, в сравнении с левой рукой.

Распределение нервных высших функций между полушариями головного мозга (мышление, внимание, эмоции, восприятие про-

странства и времени, речь) обозначается как психические асимметрии. Понятие **психической асимметрии** существует в двух планах.

В первом – она выражает собой асимметричность функций полушарий мозга в формировании целостной нервно-психической деятельности. Моторные и сенсорные процессы человека резко дифференцируются, когда они проявляются в соответствии с психическими процессами. Психические процессы, которые зависят от правого полушария головного мозга, соотносятся с сенсорными асимметриями. Они могут обозначаться как психосенсорные процессы и составлять основу для одного из двух главных видов познания с помощью органов чувств, с формированием образов внешнего света и самого себя. Психические процессы, зависимые от левого полушария головного мозга, тесно соотносятся с моторными асимметриями [48].

Во втором – обозначение психической асимметрии и особенно её анализа более адекватно и перспективно в сравнении с первым. Под психической асимметрией в этом случае подразумевается нарушение симметрии именно психических процессов, психосенсорных и психомоторных или чувственного и абстрактного познания. Если в представленном первом плане они имеют разный вид, потому что они зависимы от функционирования правого полушария, то во втором плане они представлены разными по времени их формирования [4].

Взаимоотношение моторных, сенсорных и психических асимметрий в литературе описывается как **индивидуальный профиль асимметрий**, присущий только каждому данному субъекту. Выделяют три профиля: **правый, смешанный и левый**. Первый – объединение только правых, другой – левых, правых асимметрий и симметрий и третий – только левых асимметрий органов чувств и движения. У большинства людей доминируют правые асимметрии рук, ног, зрения, слуха и преимущества левых частей органов чувства прикосновения, обоняния, вкуса. Левое ухо больше воспринимает музыкальные звуки, левое полушарие мозга доминирует в функциях обеспечения языка и основанных на нем психических процессов. Этот наиболее распространенный у людей профиль асимметрии правильно было бы обозначать как смешанный. Однако он пока обозначается как правый профиль на основании того, что для таких людей характерны правые асимметрии органов слуха, зрения и движения. Как смешанный обозначается профиль асимметрии того человека, у которого правые асимметрии одних органов объединяются с левой асимметрией слуха в восприятии речевых стимулов. Левый профиль должен быть противоположным правому во всем, но он вряд ли существует в человеческой популяции среди здоровых людей. Таким образом, «правша» и «левша» имеют

значительно более широкое содержание, чем только определение право- или леворукости. К ним относятся асимметрии парных органов чувств, которые определяются асимметрией мозга, особенностями психики [9,15].

По отношению ко всем частям тела каждая особь представляет собой два равно дифференцированных по продольной оси индивидуума, правый и левый, которые развиваются вместе [10].

Асимметрии функций полушарий головного мозга обнаружены не только у человека, но и у животных. Различают асимметрию мозга **индивидуальную** (доминирование одного из полушарий мозга у каждого индивидуума, но отсутствие полушарной специализации, характерной для вида) и **видовую** (латерализация доминирующего полушария). Последняя асимметрия присуща животным. Примером латеральной специализации мозга животных является то, что у кошек выявлено доминирование (в зависимости от условий) правого или левого полушария по величине вызванных потенциалов [25,26]. У крыс выявлена закономерность динамизма латерализации, которая подчиняется правилу право-левого смещения. При нестойком условном рефлексе доминирование правого полушария, а после его формирования – левого полушария мозга. При исследовании эмоций более эмоциональным оказалось правое полушарие, а моторный контроль осуществляется с помощью левого полушария мозга. У канареек левое полушарие доминирует в осуществлении моторного контроля локализации.

Таким образом, функциональная асимметрия является «общей фундаментальной закономерностью деятельности мозга животных» [5,6].

Сравнивая асимметрию мозга животных и человека, можно отметить, что существуют её общие характеристики: формирование к моменту рождения и дальнейшее развитие, её усиление или ослабление. **К концу жизни асимметрия уменьшается!**

Мозг мужчин и самцов более асимметричен, нежели мозг женщин и самок животных. У дельфинов выявлено явление «однополушарного сна». Волны электроэнцефалограммы возникают то в одном, то в другом полушарии мозга при одновременном развитии в противоположном полушарии электрической активности, которая характерна для состояния бодрости. Характер электрической активности обоих полушарий мозга оказался асимметричным [5,6].

Функциональная асимметрия мозга рассматривается как одно из условий, которые необходимы для реализации процессов нервной высшей деятельности человека и животных [25,26].

Выявление признаков специализации головного мозга дало начало новому направлению – функциональной неравноценности полушарий головного мозга у людей и животных, т.е. проблемы функциональной межполушарной асимметрии мозга. С этой асимметрией связывают возникновение речи, абстрактного мышления, доминирующей руки и социального развития человека. Неравнозначность функций больших полушарий головного мозга человека является результатом эволюционного развития центральной нервной системы и важным фактором адаптации к влиянию негативных факторов внешней среды, обеспечивая большие возможности приспособления вида в целом [46]. Эволюция действует в направлении от симметрии, как формы, которая способствует индивидуальной стойкости к внешним факторам, к асимметрии – по форме, менее выгодной и надежной в индивидуальном значении, но имеющей большее значение для вида вследствие приобретения возможностей к специализации корковых функций мозга [38]. Основным является положение, согласно которому упорядоченность асимметрий увеличивается по мере усложнения структурной и функциональной организации [18].

Большой коэффициент асимметрии выявлен в зонах Брока и Вернике, которые получают максимальное развитие в онтогенезе. С помощью количественных методов выявлены отличия речедвигательных участков в правом и левом полушарии. Интенсивно развивается направление про отличия электрической активности полушарий, а также отличия мозгового кровотока. Отмечено увеличение мозгового кровотока в правом полушарии мозга у больных с поражениями, как правого, так и левого полушарий мозга, если они прослушивали музыку. При этом изменения кровотока в левом полушарии мозга были переменными: кровоток уменьшался, оставался на том же уровне и у отдельных людей увеличивался. Во многих исследованиях установлено, что кровоток правого и левого полушарий головного мозга чаще одинаков в том случае, если испытуемый занят деятельностью, в основе которой преобладает речь [13].

Обнаружена асимметрия и других отделов мозга. В частности, гипоталамуса. Установлено, что в формировании негативных эмоций берет участие правая, а положительных эмоций – левая часть гипоталамуса [43].

Существует асимметрия продолговатого мозга, которая проявляется в деятельности сосудисто-двигательного центра. Депрессорный отдел, расположенный в левой части продолговатого мозга, вызывает снижение диастолического давления на контралатеральной стороне [50].



Установлено, что связь коркового отдела головного мозга со стволом разная. У праворуких правое полушарие мозга тесно связано с диэнцефальным отделом, который отвечает за вегетативную, гуморальную и эндокринную регуляцию [1].

В основе функциональной асимметрии лежит разница в биохимической активности клеток из одного эмбрионального зачатка. Так, процессы окислительного фосфорилирования и транспорта электронов в митохондриях находятся в разной мере соотношения в разных клетках. Поэтому анаболические процессы будут осуществляться более интенсивно в тех клетках, в которых степень соотношения тканевого звена дыхания выше [16]. Данное явление лежит в основе разной способности продуцировать биологически активные вещества правой и левой системой головного мозга [11]. Установлено, что одни отделы мозга осуществляют протекторное влияние на другие не только с помощью нервных импульсов, но и благодаря веществам, которые образуются в мозгу, представления про которые и составляет нейрохимический базис концепции асимметрии [32]. За последние несколько десятилетий появилось много работ, посвященных проблеме биохимической асимметрии полушарий головного мозга [11,20,31,34,43,44,47].

Исследования в области распределения биологически активных веществ показали, что такие вещества, как серотонин, норадреналин, дофамин, кортикостерон, а также ферменты – ацетилхолинэстераза, ацетилтрансфераза, моноаминоксидаза неравномерно распределены между структурами правого и левого полушарий головного мозга, а также между правой и левой половиной ствола мозга и эндокринных органах относительно среднесагитальной плоскости [81,102,164]. Корреляционный анализ данных, по распределению медиаторов и ферментов в структурах левой и правой половины мозга человека, позволил получить доказательства нейрохимической доминантности одной из симметричных структур. Так, в бледном шаре обнаружено больше дофамина и большая активность холинацетилтрансферазы. Так как большинство людей праворукие, приведенные данные свидетельствуют про перевес холинацетилтрансферазы и дофамина на стороне противоположной преимущественной руки (подобным образом и у животных). Например, у крыс дофамина больше в полосатом теле, контрлатеральном доминирующей конечности [31].

При изучении симметричных зон коры головного мозга людей, которые отвечают зрительному, слуховому и кожному анализаторам, не обнаружено отличий в содержании норадреналина и активности моноаминоксидазы (МАО) слева и справа. Напротив, в двигательном анализаторе обнаружено левостороннее преобладание норадреналина

и МАО. Активность МАО выше также в двигательном центре письменной речи.

В значительной мере латерализованное распределение норадреналина в таламусе человека. В подушке норадреналина больше слева, тогда как в зоне соматосенсорного входа – справа. Существуют данные, которые указывают на функциональную латерализацию таламуса человека. При повреждении левой части и вентролатеральной зоны таламуса возникает нарушение речи. Межполушарные отличия в содержании норадреналина обнаружены также в таламусе крыс: в области миндалины и черной субстанции норадреналина больше в правой или левой части, что зависит от индивидуальных особенностей [11].

Изучение последствий электрического раздражения хвостатых ядер у кошек показало, что правому ядру больше присущи тонические влияния, которые обеспечивают регуляцию позы и мышечного тонуса, а левому ядру – фазические, которые запускают генерализованные локомоторные акты [17].

По величине холинэстеразной активности различают анализаторы: симметричные – слуховой, зрительной, кожной чувствительности и асимметричные – двигательной и речевой. Асимметрия холинэстеразной активности выявлена только в тех участках коры головного мозга, каким присуща функциональная асимметрия [20].

Разное распределение в структурах мозга и  $\gamma$ -аминомаслянной кислоты. Её содержание больше в ядрах черной субстанции правой стороны и вентромедиальном ядре зрительного бугра, хвостатом ядре левой половины.

Неодинаковое содержание в головном мозгу эндорфинов и энкефалинов, специфических рецепторов бензодиазепинов, опиоидных пептидов и опиатных рецепторов. Установлена в тканях мозга и асимметрия пептидов, которые берут участие в регуляции двигательных функций [9].

Асимметрична активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных ферментов в полушариях головного мозга [11,13,41].

Асимметричное распределение биологически активных веществ в правом и левом полушариях головного мозга позволили предположить асимметричное расположение рецепторов. Если лигандов к определенным рецепторам в какой-либо из структур мозга больше, то и самих рецепторов должно быть в ней больше, чем в контрлатеральной. Так, если больше дофамина продуцируется в системе левого полушария мозга, то, соответственно, количество D-рецепторов у крыс больше слева. Распределение дофаминовых рецепторов в полосатом теле

асимметричное: у крыс-самцов слева их больше, а у крыс-самок их больше справа [11].

Разная активность в системе правого и левого полушарий мозга и ферментов. Примером ферментов, которые имеют разную активность, являются аминопептидаза, ацетилтрансфераза, ацетилхолинэстераза, моноаминоксидаза. У крыс активность аминопептидазы, ацетилхолинэстеразы выше в левом полушарии. Активность ацетилтрансферазы выше в бледном шаре слева у людей. Уровень МАО больше в левом двигательном центре речи в левом полушарии, в сравнении с правым. Такие данные свидетельствуют в пользу высокой активности левой гемисферы в сравнении с правой гемисферой и подтверждают, что левое полушарие создает преимущественное влияние на уровень функционирования вегетативных систем.

Представленные выше данные не вызывают сомнений про наличие и значимость **биохимической асимметрии головного мозга**. Подтверждением этого является одностороннее преимущество количества медиаторов в структурах, которые отвечают за регуляцию мышечного тонуса, речи, репродуктивной функции. Асимметрические изменения мышечного тонуса, которые вызваны введением животным экстрактов правого и левого полушария, свидетельствуют про биохимическую латерализацию центральной нервной системы.

Симметричный способ функционирования на физиологическом уровне нередко достигается за счёт существования или возникновения многочисленных нейрохимических асимметрий. В этом случае количественные межполушарные отличия в содержании одного медиатора могут коррелироваться с асимметрией в распределении другого медиатора, который составляет с первым – функциональный единый блок. Нейрохимическая латерализация учитывается при анализе фармакологических влияний, так как один и тот же самый фактор способен вызвать неодинаковые изменения и содержания медиаторов в разных лево- или правосторонних структурах. Это не может не иметь функционального значения. Неодинаковая чувствительность правых и левых подкорковых структур к действию фармакологических препаратов [17,32].

Существует асимметрия и внутренних парных органов. Так, неодинаковая активность в выработке кортикостерона в правом и левом надпочечнике. В левом больше, чем в правом и соответственно в нем больше и рецепторов к нему. В разных количественных соотношениях вырабатываются рилизинг-факторы в правом и левом отделе гипоталамуса. Например, уровень гонадотропин рилизинг-гормона в правой половине медиального базального гипоталамуса крыс значительно

вине, чем в левой его половине. Соответственно и рецепторов больше на левых клетках-мишенях для этих гормонов.

Таким образом, асимметрия – общее явление, в организме человека и животных, она проявляется на уровне различных систем и органов. Формирование индивидуальных морфологических и функциональных асимметрий организм человека использует как один из механизмов в процессе адаптации к сложным условиям внешней среды. Функциональные асимметрии, как мы видим, представлены в организме в виде моторных, сенсорных и психических. Кроме того, существуют асимметрии нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

В основе морфо-функциональных асимметрий лежит биохимическая асимметрия распределения в организме биологически активных веществ, гормонов, ферментов и других. При нарушении или исчезновении асимметрии организм человека поддается частым заболеваниям. Т.е. адаптивные возможности определяются степенью асимметрии.

Представленные литературные данные вызывают естественно ряд вопросов, связанных не только с механизмом латерализации эффектов и функций, но и с биологической ролью асимметрий. Ответить на них достаточно сложно. Если принять во внимание, что асимметрия является природной чертой, то можно предположить, что любая из асимметрий является частью этой природы. К их числу необходимо отнести и гуморальные асимметрии.

## 1.2. Гуморальные асимметрии

Гуморальные асимметрии проявляются в форме асимметрий гемодинамики, морфологического и биохимического состава крови [27-29,43,44].

Кровь, как внутренняя среда организма, является одним из основных факторов, который определяет функциональное состояние органов и систем. Каждый орган имеет свою особую адекватную среду, которая отвечает его структурным и функциональным особенностям. Любые изменения функционального состояния данного органа должны влиять на его состав. Это положение относится к местному тканевому составу, который является особым для каждого органа и имеет также свои химические свойства и биологические особенности. С другой стороны, каждый участок организма или часть тела, а не только отдельный орган, имеют свой биохимический состав крови.

Если исходить из предположения о том, что в развитии клинических асимметрий при разных заболеваниях (например, нервной систе-

мы или других органов) предшествуют гуморальные асимметрии, то следует признать целесообразным их изучение для решения проблем, связанных с определением первичности нейрогуморальных нарушений в их происхождении. Клинические асимметрии возникают при инфекциях, травмах, токсикозах, опухолях и других заболеваниях.

В литературе имеются сведения о наличии гуморальных асимметрий периферической крови у здоровых людей и при заболеваниях центральной и периферической нервной системы [43,44].

В частности, были изучены асимметрии коллоидного состояния сыворотки крови, скорости оседания (СОЭ), количества лейкоцитов справа и слева. При исследовании коллоидного состояния сыворотки крови обнаружены гуморальные асимметрии. Известно, что сыворотка крови представляет собой сложный коллоидный комплекс. Она является полидисперсным золем в отношении содержания белковых тел в среде, которая содержит соли, жиры, углеводы и другие вещества. Стойкость коллоидов зависит от концентрации и структурного расположения ионов в дисперсной среде. Коллоидные частички стабилизируются двойным электрическим слоем и жидкой оболочкой. Частички золя находятся в равновесии с окружающим их дисперсным содержимым. Электрический заряд и окружающая его среда не позволяют частичкам сталкиваться друг с другом и объединяться в агрегаты. Для того чтобы произошло слияние частичек, т.е. коагуляция, необходимо снять заряд с частичек. Это достигается путем добавления к золю раствора электролита с противоположным знаком. Коллоидные частички (дисперсная фаза) адсорбируют на своей поверхности ионы электролита и, теряя заряд, коагулируются. В период коагуляции происходит смена оптических свойств исследуемого раствора. Изучение процесса коагуляции проводилось в крови, которая была получена не с одной точки кровяного русла (как это обычно и делается), а из двух симметричных конечностей (в некоторых случаях из всех четырех).

Исследование реакции коагуляции сыворотки крови у здоровых людей показало, что колебания цифровых данных между правой и левой конечностями были незначительными. Была выявлена разница времени реакции коагуляции сыворотки крови между верхними и нижними конечностями у здоровых людей. На нижних конечностях эти цифры преобладали над верхними. При исследовании сыворотки крови у людей с сосудистыми заболеваниями головного мозга (нарушение мозгового кровообращения) установлено изменение реакции коагуляции справа и слева с неравномерным характером на «больной» и «здоровой» стороне в пределах 25%. Это свидетельствует про наличие асимметрии коллоидного состояния сыворотки крови. При изуче-

тии реакции коагуляции сыворотки крови у больных с заболеваниями периферической нервной системы (корешковый синдром, мононевриты, полиневриты) асимметрия не выявлена [44].

Изучая СОЭ у здоровых людей (студентов) при одинаковых условиях (кровь забирали с четвертого пальца правой и левой руки), авторы обнаружили незначительную разницу между правой и левой рукой (в 1-2 мм за час). При нарушениях мозгового кровообращения с развитием в дальнейшем гемиплегии (правосторонней или левосторонней) пропорцию значительное ускорение СОЭ справа и слева с выраженной асимметричностью этого процесса. На стороне паралича СОЭ была ниже, чем на здоровой стороне. При стойких остаточных явлениях заболеваний центральной нервной системы (нарушение мозгового кровообращения, энцефалиты, арахноидиты), а также хронических заболеваний наблюдали ускорение СОЭ. Однако асимметрий СОЭ, между правой и левой сторонами, у этих больных не наблюдали. Не была обнаружена у этих больных и асимметрия количества лейкоцитов. По данным автора, гуморальные асимметрии возникают раньше клинических и являются результатом нарушения механизмов нервно-гуморальных интеграций [44].

Имеются данные о том, что у здоровых людей асимметричны показатели скорости распространения пульсовой волны, вязкости крови, содержания гемоглобина, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, эритроцитов и тромбоцитов, СОЭ, а также показателей белкового, жирового, углеводного и минерального обменов, содержания адренэргических веществ [28].

Таким образом, в организме человека мы можем выделить две основные группы асимметрий: **анатомо-морфологическую и гуморальную.**

**Анатомо-морфологическая** – это асимметрия костно-суставного аппарата, асимметрия развития парных органов (мышц, надпочечников, тимуса и других), сосудистая асимметрия, асимметрия эндокринных желез, асимметрия строения нервной системы (центральной и периферической). Эта группа асимметрий лежит в основе развития таких функциональных асимметрий, как моторная (в том числе, асимметрия регуляции парных органов: леворукость – праворукость и др.), сенсорная, психическая (асимметрия в работе больших полушарий головного мозга, асимметрия безусловного рефлекса и условно-рефлекторной деятельности).

**Гуморальная асимметрия** – это асимметрия скорости распространения пульсовой волны и артериального давления; вязкости крови, СОЭ, гемоглобина, количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритро-

цитов; показателей белкового, жирового, углеводного, минерального обмена, содержания адренергических (и других биологически активных) веществ, иммунной системы.

В литературе имеются данные об асимметрии лейкоцитов [141,160], в частности, полярность нейтрофилов [172,177], их хемотаксиса [162]. Асимметрию проявляют тромбоциты [19,83,99], зависимость от возраста [143], их активации [173] во время адгезии [63] и агрегации [125].

Эритроциты в процессе развития в детском [85] и взрослом организме могут экспрессировать на своей поверхности высоко асимметричные субстанции, способные приобретать асимметричную форму [109] в ответ на действие, например, механического раздражения, при прохождении митотического цикла, при их созревании и во время прохождения через узкие капилляры с помощью микротубул [94,95,175]. Это же происходит в физиологических и патологических условиях, которые регулируются разными путями [88,112,117,157]. Сменой кислотности, при действии биологически активных веществ [60,157], АТФ [84], билирубина [64], кальция [55,176], магния [136], перекиси водорода [119], ферментов сфингомиелиназы [78]. Имеются работы о биохимической асимметрии эритроцитов [67,87,105], асимметрии агглютининов, определяющих резус-фактор [65], СОЭ [75,127], асимметрии структуры, количества и функционирования гемоглобина [57,58,79].

Такое разделение асимметрий носит условный характер, так как морфо-функциональные асимметрии сопровождаются асимметриями распределения биологически активных веществ, гормонов и ферментов. Исходя из того, что система гемостаза включает в себя факторы, которые определяют её активность и содержащиеся в её форменных элементах (тромбоцитах, эритроцитах, лейкоцитах) и в структурах органов (прежде всего в их сосудах), через которые протекает кровь, её асимметричность в парных (симметричных) участках системы кровообращения неизбежна. Кроме того, если учесть её многочисленные функциональные взаимосвязи с такими системами организма как иммунная [21-24], антиоксидантная [33-39], комплемента [21-24] и другими (имеющими существенные органические различия), то это создает еще большие условия для развития асимметричности системы гемостаза. Однако чтобы понять значение всех вышеуказанных факторов в развитии асимметрий в системе гемостаза, мы сочли необходимым кратко изложить современные представления о ней в следующей главе.

## Литература к главе 1.

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной системы. - Новосибирск: Наука: Сиб. Издат. Фирма РАН, 1996. - 97 с.
2. Авишев Б.Г., Рыбалко Е.Ф. Особенности восприятия пространства у детей. - М.: Просвещение, 1964. - 302 с.
3. Безруких М., Хрянин А. Что мы знаем о левшах // Vita. - 1999, №5. - С.10-11.
4. Бережковская Е.А. О вербальных функциях правого полушария // Взаимоотношения полушарий мозга. - Тбилиси, 1982. - С.117-119.
5. Бианки В.Л. Латеральная специализация мозга животных // Физиологический журнал. - 1980. - №11. - С.1593-1606.
6. Бианки В.Л. Асимметрия мозга животных. - Л.: Наука, 1985. - 293 с.
7. Бианки В.Л., Филлипова Е.Б. Асимметрия мозга и пол. - СПб: Издательство Санкт-Петербургского университета, 1997. - 326 с.
8. Благовещенская Н.С., Мухамеджанов Н.З. Вкус и его нарушения при заболеваниях уха и мозга. - М.: Медицина, 1985. - 157 с.
9. Брагина Н. Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. - М.: Медицина, 1981. - 208 с.
10. Бунак В.В. Род Ното, его возникновение и последующая эволюция. - М.: Наука, 1980. - 328 с.
11. Варганян Г.А., Клементьев Б.И. Химическая симметрия и асимметрия головного мозга. - М.: Медицина, 1991. - 190 с.
12. Васильев В. Асимметрия взлета протонов и корреляционные коэффициенты в распаде поляризованных нейтронов. - М.: ИТЭФ, 1990. - 5 с.
13. Гасанов Я.К., Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Межполушарные взаимоотношения мозга и восприятие музыки // А.Р. Лурия и современная психология. - М., 1982. - С. 207-214.
14. Динке Г.Б., Левицкий Е.Ф., Панафидин А.В. Использование метода диагностики по Фоллю для оценки адекватности, переносимости и эффективности физиобальнеолечения и прогноза заболевания у женщин с миомой матки и мастопатией // Миллиметровые волны в биологии и медицине. - 2002. - №1. - С. 44-45.
15. Доброхотова А.А., Брагина Н.Н. Пространственно-временная гипотеза асимметрий мозга и психики человека // Архив психиатрии. - 1997. - №12-13. - С. 26-30.
16. Дубров С.Н. Функциональная асимметрия и дисметрия биологических объектов // Журнал общей биологии. - 1973. - Т.5, №2. - С. 56-57.
17. Дутов А.А., Анохов С.С. Нейрофизиологическая и фармакологическая характеристика скрытой межполушарной асимметрии у кошек // Физиологический журнал. - 1983. - №3. - С. 322-325.
18. Казначеев В.П., Чуприков А.П. Функциональная асимметрия и адаптация человека. - М., 1976. - С.10-16.



19. Клетки крови, современные технологии их анализа (под. редакцией Г.И. Козинца). - М.: Триада-Фарм, 2002. - 534 с.
20. Кононенко В.С. Холинэстеразная активность нервной ткани как показатель асимметрии центров больших полушарий головного мозга // Физиология человека. - 1980. - №3. - С. 434-439.
21. Кузник Б.И. Физиологические механизмы действия цитомединов // Цитомедины. - Чита: Наука, 1988. - С. 4-8.
22. Кузник Б.И. Цитомедины, иммунитет и система гемостаза // Материалы научно-практической конференции «Механизмы патологических реакций». - Новокузнецк, 1991. - С. 86-88.
23. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. - Чита: Поиск. - 2001. - 284 с.
24. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. - СПб.: Наука, 1998. - 310 с.
25. Кураев Г.А. Функциональная асимметрия коры мозга и обучение. - Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. Ун-та, 1982. - 158с.
26. Кураев Г.А. Межполушарная асимметрия нейрональной активности мозга кошки // Сенсорные системы. Сенсорные процессы и асимметрия полушарий. - Л., 1985. - С. 75-87.
27. Лаврищева Н.Г. Активность фибриназы и её асимметрия у больных вегетативно-сосудистой дисфункцией // Материалы съезда «Ферменты в клинической и лабораторной практике». - М., 1973. -С. 41-43.
28. Лаврищева Н.Г. Асимметрии в системе гемокоагуляции: Дис...канд. мед. наук. Саратов, 1976. - 212 с.
29. Лаврищева Н.Г. Физиологические и патологические асимметрии в системе гемокоагуляции // Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови. - Саратов: Полиграфист, 1984. - С. 34-37.
30. Лебедев В.М. Проявление симметрии – асимметрии в некоторых функциях организма спортсмена // Теория и практика физической культуры. - 1970. - №10. - С. 23-26.
31. Луценко В.К., Карганов М.Ю. Биохимическая асимметрия мозга // Нейрохимия. - 1985. -Т.4, №2. - С. 197-213.
32. Макаренко А.Н. Фармакологический аспект проблемы асимметрий больших полушарий головного мозга // Архив психиатрии. - 1997. - №12-13. - С. 38-39.
33. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии. - М.:Наука, 1981. - С. 153-157.
34. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. - Полтава: Укручетиздат, 1998. - 164 с.
35. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. - Полтава: АСМИ, 2003. - 124 с.

36. Моренков Э.Д., Пестрова Л.П. Половой диморфизм в динамике индуцированных аудиальным стрессом моторных асимметрий у предрасположенных к толерансии грызунов, Таврический журнал психиатрии. - 2002. - Т.2., №2. - С. 38-49.
37. Морозов В.П., Дмитриева Е.С., Зайцева К.А. О функциональной асимметрии мозга при восприятии пения с различными эмоциональными оттенками // Физиология человека. - 1982. - №6. -С. 932-938.
38. Полухов А.М. Межполушарная асимметрия мозга: лево - и праворукость // Журнал практического лікаря. - 2000. - №2. - С. 34-36.
39. Поппай М., Гехт К., Хильзе М. Значение асимметричного распределения норадреналина в норме в надпочечниках для развития экспериментального невроза // Исследование механизмов нервной деятельности. - М.,1984. - С. 280-283.
40. Прощина А.Е., Бесова Н.Е., Воронов К.А. и др. Исследование морфогенеза асимметрии ядер головного мозга крысы в норме и в условиях микрогравитации // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 2000. - Т.130, №9. - С. 342-345.
41. Пурденко Т.Й. Біохімічна асиметрія мозку у шурів в нормі та при хронічній недостатності мозкового кровообігу // Український медичиний альманах. - 2002. - Т.5, №6. - С. 113-115.
42. Розе Н.А. Психомоторика взрослого человека. - Л.:Изд-во ЛГУ, 1970. - 128с.
43. Симонов П.В. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности // Лекции о работе головного мозга.-М.: Институт психологии РАН, 1998. - 98 с.
44. Скобский И.Л. Гуморальные асимметрии в механизме развития болезни. - М.: Наука, 1969. -108с.
45. Сулимова О.П. Электро - и психологические реакции человека на периферическое воздействие низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайневысоких частот: Автореф. дис... канд. биол. наук. Симферополь, 1992. - 22с.
46. Тонконогий И.М. Надежность работы мозга и функциональная асимметрия больших полушарий // Функциональная асимметрия и адаптация человека. - М.: Московский НИИ психиатрии, 1976. - С. 27-29.
47. Фисун Ю.О. Корекція поліпептидними препаратами хронічної дисциркуляторної енцефалопатії II ст.: Автореф. дис... канд. медич. наук: Харків, 1998. - 23с.
48. Хомская Е.Д., Ефимова И.В. Глазодвигательная активность как показатель функционального состояния мозга // Физиология человека. - 1985. - №2. - С. 235-240.
49. Шанина Г.Е. Межполушарная асимметрия и высшие мозговые функции // Международный Медицинский Журнал. - 2000, №5. - С. 467-468.
50. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: Пер. с англ. - М.: Мир, 1996. - Т.2. - 313 с.

51. **Agadzhanian N.,** Makarova I., Golovko M. et al. Electrophysiological and neurochemical analysis of the biological effects of disturbances of Earth's magnetic field // *Aviakosm Ecology Med.*-2002. -V.36, N.1. -P.26-32.
52. **Ahern G.L.,** Schwartz G.E. Differential lateralization for positive versus negative emotion // *Neuropsychologia.* -1979. -V.17, №6. -P.693-698.
53. **Annet M.A.** Single gene explanation of brainedness and handedness. - *Neurosis. Let.* 1978. -253p.
54. **Bevers E.,** Comfurius P., Dekkers D et al. Regulatory mechanisms of transmembrane phospholipid distributions and pathophysiological implications of transbilayer lipid scrambling // *Lupus.* - 1998. -V.7, Suppl.2. -P.126-131.
55. **Bevers E.,** Wiedmer T., Comfurius P. et al. The complex of phosphatidylinositol 4,5-biphosphate and calcium ions is not responsible for Ca<sup>2+</sup>-induced loss of phospholipid asymmetry in the human erythrocyte: a study in Scott syndrome, a disorder of calcium-induced phospholipid scrambling // *Blood.* -1995. -V.86, N.5. -P.1983-1991.
56. **Bisgrove B.,** Essner J., Yost H. Regulation of midline development by antagonism of lefty and nodal signaling // *Development.* - 1999. - V.126. - P.3253-3262.
57. **Blundell T.,** Srinivasan N. Symmetry, stability, and dynamics of multidomain and multicomponent protein system // *Proc.Natl.Acad.Sci.* - 1996. - V.93, N.25. - P.1423-1428.
58. **Boas F.,** Forman L., Beutler E. Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* - 1998. - V.95, N.6. - P.3077-3081.
59. **Boettger T.,** Wittler L., Kessel M. FGF8 functions in the specification of the right body side of the chick // *Curr.Biol.* - 1999. - V.9-P.277-280.
60. **Boon J.,** Smith B. Chemical control of phospholipid distribution across bilayer membranes // *Med.Res.Rev.* - 2002. - V.22, N.3. - P.351-381.
61. **Bradshaw J.,** Nettleton N., Spehr K. Braille reading and left and right hemisphere // *Neuropsychological.* - 1982. - V.20, №4. - P.493-500.
62. **Bradshaw J.,** Nettleton N., Nathan G. Bisecting roads and lince; Effects of horizontal and vertical posture on left - side understimulation be normal subjects // *Neuropsychological.* - 1985. - V.23, №3. - P.421-425.
63. **Briede J.,** Heemskerk J., Hemker H. Et al. Heterogeneity in microparticle formation and exposure of anionic phospholipids at the plasma membrane of single adherent platelets // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1999. - V.1451, N.1. - P.163-172.
64. **Brito M.,** Silva R., Brites D. Bilirubin induces loss of membrane lipids exposure of phosphatidylserine in human erythrocytes // *Cell.Biol.Toxicol.* - 2002. - V.18, N.3. - P.181-192.
65. **Bruckheimer E.,** Gillum K., Schroit A. Colocalization of Rh polypeptides and the aninophospholipid transporter in dilauroylphosphatidylcholine-induced erythrocyte vesicles // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1995. - V.1235, N.1. - P.147-154.
66. **Brummendorf T.,** Dragowska W., Lansdorp P. Asymmetric cell divisions in Hematopoietic Stem Cells // *Ann NY Acad Sci.* - 1999. - V.872. - P. 265-273.

67. **Bucki R., Sulpice J., Girand F., Gorski J.** Various functions of human erythrocyte membrane lipids // *Postepy Hig Med Dosw.* - 1997. - V.51, N.6. - P.637-650.
68. **Bunney T., De Boer A., Levin M.** Fusicocin signaling reveals 14-3-3 protein, function as a novel step in left-right patterning during amphibian embryogenesis // *Development.* - 2003. - V.130, N.20. - P.4847-4858.
69. **Catrus J.** The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradiography // *J.Molecular Biology.* - 1963. - V.6. - P. 208-213.
70. **Callahan M., Williamson P., Schlegel R.** Surface expression of phosphatidylserine on macrophages is required for phagocytosis of apoptotic thymocytes // *Cell Death Differ.* - 2000. - V.7, N.7. - P. 645-653.
71. **Can H., Pusuroglu K., Aydin A., Ercan M.** Effects of hemorrheological factors on the development of hypertension in diabetic children // *J.Trop.Pediatr.* - 2003. - V.49, N.3. - P.164-167.
72. **Campbell R.** Asymmetries in interpreting and expression // *Cortex.* - 1978. - V.14, №3. - P.327-342.
73. **Campbell R.** Asymmetries in the projection of a posed expression // *Cortex.* - 1979. - V.15, №4. - P.571-579.
74. **Campbell R.** Asymmetries in moving faces // *Brit.J.Psychol.* - 1982. - V.73, №1. - P.95-103.
75. **Cardot P., Elgea C., Guernet M. et al.** Size- and density-dependent elution of normal and pathophysiological red blood cells by gravitational field-flow fractionation // *J.Chromatogr.B.Biomed. Appl.* - 1999. - V.654, N2. - P.193-203.
76. **Carmi R.** Human situs determination is probably controlled by several different genes // *Am.J.Med.Genetics.* - 1992. - V.44. - P.246-247.
77. **Catala M.** Neurosurgical Embryology. Part 1: Cell differentiation // *Neurochirurgie.* - 2003. - V.49, N.4. - P.421-430.
78. **Cateras F., Villar A., Alonso A. et al.** Sphingomyelinase activity causes transbilayer lipid translocation in model and cell membranes // *J. Biol.Chem.* - 2003. - V.238, N.39. - P.37169-37174.
79. **Cera E., Hopfner K., Wyman J.** Symmetry Conditions for Binding Processes // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* - 1992. - V.89, N.7. - P.2727-2731.
80. **Chang C., Johnston R., Horbert O.** A transcriptional regulatory cascade that controls left/right asymmetry in chemosensory neurons of *C. elegans* // *Gens Dev.* - 2003. - V.17, N.17. - P.2123-2137.
81. **Charman D.** The cerebral hemispheres appear to function differently in artists and scientists // *Cortex.* - 1981. - V.17, №3. - P.453-458.
82. **Chela-Flores J.** Comments on a Novel Approach to the Role of Chirality in the origin of life // *IAEA UNESCO-Trieste.* - 1991. - 12p.
83. **Comfurius P., Senden J., Nilly R., et al.** Loss of membrane phospholipid asymmetry in platelets and red cells may be associated with calcium-induced shedding of plasma membrane and inhibition of aminophospholipidtranslocase // *Biochim.Biophys.Acta.* - 1990. - V.1026, N.2. - P.153-160.

- 84. Connor J., Pak C., Zwaal R., Schroy A.** Bidirectional transbilayer movement of phospholipid analogs in human red blood cells. Evidence for an ATP-dependent and protein-mediated process // *J.Biol.Chem.* - 1992. - V.267, N.67. - P. 19412-19417.
- 85. Corchs J., Taborda D., Serrani R.** Human red blood cells from prenatal hemopoiesis. Lithium flux (sodium dependent) asymmetry // *Biocell.* - 2000. - V.24, N.3. - P.233-237.
- 86. Ehrlichman H., Weinberger A.** Lateral eye movements and hemispheric asymmetry: a critical review // *Psychol.Bull.* - 1978. - V.85, №5. - P.1080-1101.
- 87. Eisenberg D.** Three-dimensional structure of membrane and surface proteins // *Annu. Rev. Biochem.* - 1984. - V.54. - P.595-623.
- 88. Galego L., Almeida J.** Role of DIVARICATA in the control of dorsoventral asymmetry in *Antirrhinum* flowers // *Genes.Dev.* - 2002. - V.16, N.7. - P.880-891.
- 89. Gallagher P., Chang S., Rettig M. et al.** Altered erythrocyte endothelial adherence and membrane phospholipid asymmetry in hereditary hydrocytosis // *Blood.* - 2003. - V.101, N.11. - P.4625-4627.
- 90. Gregory A.** Ear dominance for pitch // *Neuropsychologia.* - 1982. - V.20, №1. - P.89-90.
- 91. Gerendai I., Halasz B.** Asymmetry of Neuroendocrine System // *News in Physiological Sciences*, April 2001, - V.16. - P. 92-95.
- 92. Golz J., Hidson A.** Signalling in Plant Lateral Organ Development // *Plant Cell.* - 2002. - V.14 (Suppl.). - P.277-288.
- 93. Guarneri P., Guarneri R., Zarcone D.** Lateral differences in the GABA-ergic system of the rat striatum // *J. Neurol.Sci.* - 1985. - V.6, №2. - P.173-176.
- 94. Gudi S., Kumar A., Bhakuni V. Et al.** Membrane skeleton-bilayer interaction is not the major determinant of membrane phospholipid asymmetry in human erythrocytes // *Biochim.Biophys.Acta.* - 1990. - V.1023, N.1. - P. 63-72.
- 95. Gumm W., Walker M., Dau H.** Lateral eye movements to vertical and spatial question as a function of questioner location // *J.gen. Psychol.* - 1982. - V.107, №1. - P.41-46.
- 96. Gupta C.** Membrane-associated cytoskeleton and transbilayer phospholipid asymmetry // *Indian J.Biochem. Biophys.* - 1990. - V.27, N.6. - P. 365-367.
- 97. Hamada H., Meno C., Watanabe D., Sajoh Y.** Establishment of Vertebrate Left-Right Asymmetry // *Nature Reviews Genetics.* - 2002. - V.3. - P. 103-113.
- 98. Heymer J., Kuchn M., Ruther U.** The expression pattern of nodal and lefty in the mouse mutant Ft suggests a function in the establishment of handedness // *Mech Dev.* - 1997. - V.66. - P.5-11.
- 99. Hickerson D., Bode A.** Flow cytometry of platelets for clinical analysis // *Hematol.Oncol.Clin.North.Am.* - 2002. - V.16, N.2. - P.421-454.
- 100. Hornos H., Hornos Y.** A search of Symmetries in the Genetic Code // *IAEA UNESCO.* - Trieste: ICTP, 1991. - 25p.
- 101. Huges S., Tanner J., Hindley A. et al.** Functional asymmetry in the lysyl-tRNA-synthetase explored by molecular dynamics, free energy calculations and experiment // *BMC Struct.Biol.* - 2003. - V.3, N.1. - P.5.

102. **Hughes J., Beaumont A., Fuentes J.** Opioid peptides: aspects of their origin, release and metabolism // *J. exp. Biol.* - 1980. - V.89. - P.239-255.
103. **Hyatt B., Lohr J., Yost H.** Initiation of left-right axis formation by maternal *vgl* // *Nature.* - 1996. - V.384. - P.62-65.
104. **Hyatt B., Yost H.** The left-right coordinator: the role of *Vgl* in organizing left-right axis formation // *Cell.* - 1998. - V.93. - P.37-46.
105. **Jay D., Cantley L.** Structural aspects of the red anion exchange protein // *Annu.Rev.Biochem.* - 1986. - V.55. - P. 511-538.
106. **Johnson D.** Cdc42: An Essential Rho-Type GTPase Controlling Eukaryotic Cell Polarity // *Microbiol.Mol.Biol.Rev.* - 1999. - V.63, N.1. - P.54-105.
107. **Justo D., Marlius R., Mardi T.** The appearance of aggregated erythrocytes in the peripheral blood of individuals with insulin resistance // *Diabetes Metab.Res. Rev.* - 2003. - V.19, N.5. - P.386-391.
108. **Isaacsen-Bright M.** Field study of eye glance and laterality // *Percept. Mot. Skills.* - 1978. - V.47, №3. - P.1267-1272.
109. **Kamp D., Sieberg T., Haest C.** Inhibition and stimulation of phospholipid scrambling activity. Consequences for lipid asymmetry, echinocytosis, and microvesiculation of erythrocytes // *Biochem.* - 2001. - V.40, N.31. - P. 9438-9446.
110. **Karavatos A., Karpinis G., Tzavaras A.** Hemispheric specialization for language in the congenitally blind influence of the Braille system // *Neuropsychologia.* - 1984. - V.22, №4. - P.512-525.
111. **Katz J., Salt P.** Differences in task and use of language: a study of lateral eye movement // *Percept.Mot. Skills.* - 1981, V.52, №3. - P. 995-1002.
112. **Kean L., Brown L., Nickols J. et al.** Comparison of peripheral destruction, ineffective erythropoiesis, and phospholipid scramblase-mediated phosphatidylserine exposure // *Exp.Hematol.* - 2002. - V.30, N.5. - P.394-502.
113. **Kelleher C., Teixeira M., Fostermann K. et al.** Telomerase: biochemical considerations for enzyme and substrate // *Trends Biochem.* - 2002. - V.27, №.11. - P. 572-579.
114. **Kimura D., Humphrys C.** A comparison of left-and right-arm movements during speaking // *Neuropsychologia.* - 1981. - V.19, №6. - P.807-812.
115. **Koff E., Borod J., White B.** Asymmetries for hemiface size and mobility // *Neuropsychologia.* - 1981. - V.19, №6. - P. 825-830.
116. **Kondrashov F., Rogosin I., Woit Y. et al.** Selection in the evolution of gene duplications // *Genome Biol.* - 2002. - V.3, №.2. - P.81-89.
117. **Kong O., Wu X., Li L. et al.** Loss of phospholipids asymmetry in red blood cells contributes to anemia in uremic patients // *Adv.Perit.Dial.* - 2001. - V.17. - P.58-60.
118. **Kroos L., Maddock J.** Prokaryotic Development: Emerging Insights // *J. Bacteriol.* - 2003. - V.185, N.4. - P.1128-1146.
119. **Lagerberg J., Van Steveninck J., Dubbelman T.** Effect of hydrogen peroxide on the binding of Merocyanine 540 to human erythrocytes // *Cell.Mol.Life Sci.* - 1997. - V.53, N.3. - P. 257-262.

- 120. Levin M.** Motor protein control of ion flux is an early step in embryonic left-right asymmetry // *Bioessays*. - 2003. - V.25, N.10. - P. 1002-1010.
- 121. Levin M., Johnson R., Stern C. et al.** A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis // *Cell*. - 1995. - V.82. - P. 803-814.
- 122. Levitan D., Boyd L., Mello C. et al.** Par-2, a Gene Required for Blastomere Asymmetry in *Caenorhabditis elegans*, Encodes Zinc-Finger and ATP-Binding Motifs // *Proc. Natl. Acad.Sci.USA*. - 1994. -V.91, N.13. - P. 6108-6112.
- 123. Logan M., Pagan-Westphal S., Smith D. et al.** The transcription factor Pitx2 mediates situs-specific morphogenesis in response to left-right asymmetric signals // *Cell*. - 1998. - V.94. - P. 319-324.
- 124. Lohr J., Danos V., Yost H.** Left-right asymmetry of nodal-related gene is regulated by dorsoanterior midline structures during *Xenopus* development // *Development*. - 1997. - V. 124. - P. 1465-1472.
- 125. Lupu F., Calb M., Fixman A.** Alterations of phospholipid asymmetry in the membrane of spontaneously aggregated platelets in diabetes // *Thromb.Rcs*. - 1988. - V.50, N.5. - P.605-616.
- 126. Lybarger S., Maddock J.** Polarity in Action: Asymmetric Protein Localization in Bacteria // *J.Bacteriol*. - 2001. - V.183, N.11. - P.3261-3267.
- 127. Madhan K., Symmans P., Te Strake L. et al.** Diabetic muscle infarction in patients on dialysis // *Am.J.Kidney Dis*. - 2000. - V.35, N.6. - P. 1212-1216.
- 128. Manno S., Takakuwa Y., Mohandas N.** Identification of a functional role for asymmetry in biological membranes. Phosphatidylserine - skeletal protein interactions modulate membrane stability // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. - 2002. - V.99, N.4. - P.1943-1948.
- 129. Mantel C., Hendrie P., Broxmeyer H.** Steel Factor Regulates Cell Cycle Asymmetry // *Stem Cells*. -2001. - V.19, N.6. - P. 483-491.
- 130. Martin-Blanco E., Garcia-Bellido A.** Mutations in the *Related Abdomen* locus Affect Muscle Development and Reveal an Intrinsic Asymmetry in *Drosophila* // *Proc.Natl.Acad.Sci USA*. - 1996. -V.93, N.12. - P. 6048-6052.
- 131. Marszalek J., Ruiz-Lozano P., Roberts E. et al.** Situs inversus and embryonic ciliary morphogenesis defects in mouse mutants lacking the KIF3A subunit of kinesin-II // *Proc.Natl. Acad. Sci.USA*. - 1999. -V.96. - P.5043-5048.
- 132. Meno C., Saijoh Y., Fujii H. et al.** Left-right asymmetric expression of the NGF-b family member *lefty* in mouse embryos // *Nature*. - 1996. - V.381. - P.151-155.
- 133. Mochizuki T., Saijoh Y., Tsuchiya K. et al.** Cloning of *inv*, a gene that controls left/right asymmetry and kidney development // *Nature*. - 1998. - V.395. - P. 177-181.
- 134. Morgan D., Turnpenny L., Goodship J. et al.** *Inversin*, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the *inv* mouse // *Nat.Gen*. - 1988. - V.20. - P.149-156.
- 135. Morris S., Tallquist M., Rock C. et al.** Dual roles for the Dab2 adaptor protein in embryonic development and kidney transport // *EMBO J*. - 2002. - V.21, N.7. - P.1555-1564.

136. **Morrot G., Zachowski A., Devaux P.** Partial purification and characterization of the human erythrocyte Mg<sup>2+</sup>-TPase. A candidate aminophospholipid translocase // *FEBS Lett.* - 1990. - V.266, N.1-2. -P. 29-32.
137. **Morton B.** Strand compositional asymmetry in bacterial and large viral genomes // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* - 1998. - V.95, N.7. - P. 5123-5128.
138. **Mrazek J., Karlin S.** Strand compositional asymmetry in bacterial and large viral genomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1998. - V.95, N.7. - P. 3720-3725.
139. **Muller P., Pomorski T., Porwoli S. et al.** Transverse movement of spin-labeled phospholipids in the plasma membrane of a hepatocytic cell line (HepG2): implications for biliary lipid secretion // *Hepatology.* -1996. - V.24, N.6. - P. 1497-1503.
140. **Ni L., Snyder M.** Genomic Study of the Bipolar Bud Site Selection Pattern in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol.Biol.Cell.* - 2001. - V.12, N.7. - P.2147-2170.
141. **Noble J., Thomas T., Ford G.** Effect of age on plasma membrane asymmetry and membrane fluidity in human leucocytes and platelets // *J.Gerontol. A.Biol.Sci. Med.Sci.* - 1999. - V.54, N.12. - P.601-606.
142. **Nurnberger J., Bacallao R., Phillips C.** Inversin Forms a Complex with Catenins N-Cadherin in Polarized Epithelial Cells // *Mol.Biol.Cell.* - 2002. - V.13, N.9. - P. 3096-3106.
143. **Pereira J., Palomo I., Ocqueteau M. et al.** Platelet aging in vivo is associated with loss of membrane phospholipid asymmetry // *Thromb.Haemost.* - 1999. - V.82, N.4. - P.1318-1321.
144. **Perrotta P., Perotta C., Snyder E.** Apoptotic activity in stored human platelets // *Transfusion.* - 2003. - V.43, N4. - P.526-535.
145. **Piedra M., Icardo J., Albajar M. et al.** Pitx2 participates in the late phase of the pathway controlling left-right Asymmetry // *Cell.* - 1998. - V.94. - P.319-324.
146. **Pirozzolo F., Rayner K.** Handedness, hemispheric specialization and saccadic eye movement latencies // *Neuropsychologia.* - 1980. - V.18, №2. - P.68-72.
147. **Pogliano J., Sharp M., Pogliano K.** Partitioning of Chromosomal DNA during Establishment of Cellular Asymmetry in *Bacillus subtilis* // *J.Bacteriol.* - 2002. - V.184, N.6. - P.1743-1749.
148. **Pomorski T., Muller P., Zimmermann B. et al.** Transbilayer movement of fluorescent and spin-labeled phospholipids in the plasma membrane of human fibroblasts: a quantitative approach // *J.Cell.Sci.* -1996. - V.109, Pt.3. - P.687-698.
149. **Previc F.** A general theory concerning the prenatal origins of cerebral lateralizations in humans // *Physiological Reviews.* - 1991. - V.98. - P.299-344.
150. **Ramsdell A., Yost H.** Molecular mechanisms of vertebrate left-right development // *Trends Genet.* -1998. - V.14. - P.459-465.
151. **Rodin S., Rodin A.** Strand asymmetry of CpG transitions as indicator of G1 phase-dependent origin of multiple tumorigenic mutations in stem cells // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* - 1998. - V.95, N.20. - P.11927-11932.
152. **Rodriguez-Lopez A., Jackson D., Iborra F., Cox L.** Asymmetry of DNA replication fork progression in Werner's syndrome // *Aging Cell.* - 2002. - V.1, N.1. - P.30-39.



153. **Rubscazio M.**, Van Praagh S., Marrass A. et al. Interrupted inferior vena cava in asplenia syndrome and a review of the hereditary patterns of visceral situs abnormalities // *The Am.J.Cardiol.* - 1998. - V.81. -P.111-116.
154. **Ruggieri V.**, Bergerone C., Cei A. Functional asymmetry in body perception and ocular dominance: a study of their interactions // *Percept. Mot. Skills.* - 1981. - V.52, №3. - P.903-909.
155. **Ryan A.**, Blumberg B., Rodriguez-Esteban C. et al. Pitx2 determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates // *Nature.* - 1998. - P.545-551.
156. **Sackeim H.**, Gur R. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression // *Neuropsychologia.* -1978. - V.16, №4. - P.433-481.
157. **Shroeder F.**, Nemezc G., Wood W.G. et al. Transmembrane distribution of sterol in the human erythrocyte // *Biochem. Biophys. Acta.* - 1991. - V.1066, N.2. - P.183-192.
158. **Solov'eva A.**, Obuchova L. Analysis of nonlinear dynamics of aging (experimental study) // *Adv.Gerontol.* - 2003. - V.11. - P.43-46.
159. **Soto-Moyano R.**, Alarson S., Hernandez A. et al. Prenatal malnutrition induced functional alteration in callosal connections and interhemispheric asymmetry in rats are prevented by reduction of noradrenaline synthesis during gestation // *J.Nutr.* - 1998. - V.128, N7. - P.1224-1231.
160. **Speranskii A.**, Trofimov G. Asymmetry of erythrocyte sedimentation rate and of leucocyte count in unilateral lesions of the peripheral nervous system, preliminary communication // *Lab.Delo.* - 1955. - N.4. -P.25-28.
161. **Splitt M.**, Burn J., Goodship J. Defects in the determination of left-right asymmetry // *J.of Medical Genetics.* - 1996. - V.33. - P. 498-503.
162. **Srinivasan S.**, Wang F., Glavas S., Ott A. et al. Rac a Cdc 42 play distinct roles in regulating P1(3,4,5) P3a polarity during neutrophil chemotaxis // *J.Cell. Biol.* - 2003. - V.160, N3. - P.375-385.
163. **Srivastaya D.** Left, right...which way to turn? // *Nature genetics.* - 1997. - V.17. - P.252-254.
164. **Starr M.**, Kilpatrick J. Bilateral asymmetry in brain gaba function // *Neurosci. Let.* - 1981. -V.25, №2. - P.167-172.
165. **Supp D.**, Witte D., Potter S. et al. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in inversus viscerum mice // *Nature.* - 1997. - V.389. - P.963-966.
166. **Taulman P.**, Haycraft C., Balkovets D. et al. Polaris, a Protein Involved in Left-Right Axis Patterning< Localizes to Basal Bodies and Cilia // *Mol.Biol.Cell.* - 2001. - V.2, N.3. - P.589-599.
167. **Thisse C.**, Thisse B. Antivin, a novel and divergent member of TGF beta superfamily, negatively regulates mesoderm induction // *Development.* - 1999. - V.126. - P.229-240.
168. **Toller C.**, Kirk-Smith M., Sleight D. Hemispheric processing of odours // *Biol. Psychol.* - 1980. -V.11, №3-4. - P.262-265.
169. **Venditi P.**, Dimex S. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage and endurance of adult mole rats // *Source international of Sports Medicine.* - 1997. - V.18, №7. - P.497-502.

170. **Vollmer P., Sternheim N., Shapiro L.** A dynamically localized histidine kinase controls the asymmetric distribution of polar pili proteins // *EMBO J.* - 2002. - V.21, N.17. - P.4420-4428.
171. **Von Ebgeland M., Ramaeckers F., Schutte B. et al.** A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture // *Cytometry.* - 1996. - V.24, N.2. - P.131-139.
172. **Wang F., Herzmark P., Weiner O. et al.** Lipid products of PI (3) Ks maintain persistent cell polarity and directed motility in neutrophils // *Nat. Cell. Biol.* - 2002. - V.4, N.7. - P.513-518.
173. **Watala C., Waczulikova I., Wieclawska B. et al.** Merocyanine 540 as a fluorescent probe of altered membrane phospholipid asymmetry in activated whole blood platelets // *Cytometry.* - 2002. - V.6, N.3. -P.119-133.
174. **Weiner O., Neilsen P., Prestwich G. Et al.** A PtdIns P (3)- and Pho GNPase-mediated positive feedback loop regulates neutrophil polarity // *Nat. Cell.Biol.* - 2002. - V.4, N.7. - P.509-513.
175. **Winkler B., Solomon F.** Role for Microtubule bundles in the Morphogenesis of chicken Erythrocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1991. - V.88, N.14. - P.6033-6037.
176. **Woon L., Holland J., Kable E. et al.** Ca<sup>2+</sup> sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts // *Cell Calcium.* - 1999. - V.25, N.4. - P. 313-320.
177. **Yu F., Ong C., Chia W. et al.** Membrane Targeting and Asymmetric Localization of Drosophila Partner of Unscuteable Are Discrete Controlled by Distinct Regions of the Protein // *Mol.Cell.Biol.* - 2002. -V.22, N.12. - P. 4230-4240.

## ГЛАВА 2

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

**Гемостаз** – это остановка кровотечения из поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости, для циркулирующей в сосудах крови. Его механизм многокомпонентный. Это совокупность и взаимодействие компонентов крови, стенки сосудов и органов, принимающих участие в синтезе и разрушении факторов, обеспечивающих целостность сосудов и жидкое состояние крови.

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и роли отдельных факторов и звеньев гемостаза в ограничении кровопотери различают два его механизма: **сосудисто-тромбоцитарный** (или первичный, микроциркуляторный), имеющий место при остановке кровотечений из мелких сосудов и **коагуляционный** (вторичный, свёртывание крови), имеющий большое значение при травме артерий и вен. Это деление условное, но признанное большинством специалистов [1,2,11,25,31,34,42], что избавляет нас от необходимости дублировать многие данные, представленные в этих работах. Поэтому мы остановимся лишь на кратком изложении их основных положений.

### 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.

**Адгезия** (слипчивость, клейкость) – это прилипание тромбоцитов к месту повреждения сосудов, является начальным звеном образования тромбоцитарного тромба. В этой реакции принимают участие ряд факторов: коллаген, фактор Виллебранда и другие. **Фактор Виллебранда (ФВ)** синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. При адгезии тромбоцитов к субэндотелию ФВ взаимодействует посредством мембранных тромбоцитарных рецепторов (интегринов), представляющих собой белки гликопротеины.

На адгезию тромбоцитов влияют и ряд других факторов. В частности, она зависит от скорости кровотока и диаметра кровеносных сосудов. При высокой скорости кровотока адгезия снижается. Более или менее линейно адгезия тромбоцитов зависит от их количества. Важнейшим фактором адгезии тромбоцитов является коллаген. Когда происходит повреждение эндотелия, наибольшее значение к прилипанию тромбоцитов к поврежденному участку сосуда имеет именно коллаген.

В процессе адгезии тромбоциты из дисковидной формы превращаются в сферическую. Происходит изменение их ультраструктуры, наружная мембрана становится более эластичной, что способствует контакту друг с другом и иными структурами.

Увеличение адгезивности тромбоцитов наблюдается при различных состояниях и заболеваниях. В частности, при ишемической болезни сердца, атеросклерозе, венозном тромбозе, в послеоперационном периоде, при возрастании вязкости крови, увеличении количества тромбоцитов и эритроцитов и в других случаях.

**Агрегация** тромбоцитов происходит практически параллельно с адгезией. Этот процесс также обусловлен взаимодействием тромбоцитов со специфическими рецепторами. Первичными индукторами агрегации тромбоцитов являются – коллаген, катехоламины, тромбин и другие. Вторичными – АДФ, серотонин, тромбоксан  $A_2$ , фактор активации тромбоцитов (ФАТ), гидроперекиси и другие вещества.

Агрегация тромбоцитов зависит от ряда индукторов, которые они на разных этапах своей активности освобождают в кровоток. Важнейшим из них является тромбоксан  $A_2$ . Он синтезируется не только в тромбоцитах, но и в ряде органов (сосудистой стенке, легких, селезенке и других). Это нестабильный фактор, время его полужизни около 30 с при  $37^{\circ}C$ . Далее он гидролизуется в тромбоксан  $B_2$  – более стабильный, но биологически менее активный.

Из адгезирующих тромбоцитов и поврежденного эндотелия высвобождается АДФ, которая является важнейшим индуктором агрегации. Под влиянием АДФ тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты. Усиливает эту реакцию ФАТ, а также тромбин, всегда появляющийся в зоне травмы в результате свёртывания крови. Под воздействием слабых агонистов (АДФ, ФАТ, адреналин, серотонин, витронектин, фибронектин и др.) наступает экспрессия рецепторов на мембране тромбоцитов к фибриногену, благодаря чему в присутствии  $Ca^{2+}$  связываются две близлежащие кровяные пластинки. На этом этапе агрегация носит **обратимый** характер.

Для завершения гемостаза требуется присоединение дополнительных механизмов активации тромбоцитов. Слабые агонисты приводят к поступлению сигнала внутрь кровяных пластинок, что приводит к увеличению в них содержания цитоплазматического  $Ca^{2+}$  и наступлению активации фосфолипазы  $A_2$ . В результате этого из мембраны тромбоцита освобождается арахидоновая кислота, которая, в конечном счёте, превращается в тромбоксан  $A_2$  и простагландины. В результате этой реакции усиливается экспрессия фибриногеновых рецепторов, а также сигнал, передаваемый внутрь тромбоцита. В результате из тромбоцитов усиленно секретируются гранулы и содержащиеся в них биологически активные продукты. Все это значительно укрепляет тромбоцитарный тромб, и такая реакция становится **необратимой**.

Адгезия и агрегация тромбоцитов, в результате которых образуется тромбоцитарный тромб, еще недостаточны для окончательной остановки кровотечения, так как при высоком кровяном давлении нежные тромбоцитарные тромбы будут пропускать кровь. Для полной остановки кровотечения необходима еще **ретракция** тромбоцитарного тромба. Тромбоксан  $A_2$  вызывает выделение ионов  $Ca^{2+}$  из плотной тубулярной системы в цитоплазму, что способствует развитию ряда реакций в самом тромбоците. К таким реакциям относится активация актомиозиновой системы. В конечном счёте, это ведет к сокращению актомиозина (тромбостенина) тромбоцитов, приводящего к секреторным реакциям (реакции высвобождения) и сокращения тромбоцитарного тромба. При этом кровяные пластинки подтягиваются друг к другу, тромбоцитарная пробка не только сокращается, но и уплотняется. Так наступает ретракция тромбоцитарного тромба.

В условиях нормы остановка кровотечения из мелких сосудов занимает от двух до четырех минут.

Следует отметить, что в регуляции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза важную роль играют производные арахидоновой кислоты – простагландин и тромбоксан  $A_2$ . В физиологических условиях дей-

тине простациклина преобладает над тромбоксаном и поэтому агрегация в организме носит ограниченный характер. При повреждении эндотелия в месте травмы образование простациклина нарушается и усиливается преобладать действие тромбоксана, в результате создаются благоприятные условия для агрегации тромбоцитов.

Простациклин синтезируется в основном в эндотелии сосудов. Его синтез стимулируется рядом факторов: вазоактивными агентами – брадикинином, тромбином, гистамином, ангиотензином, вазопрессорином, лейкотриенами; полипептидным фактором роста и другими. Он является коротко живущим физиологически активным веществом, его период полураспада при  $37^{\circ}\text{C}$  и pH 7,4 равен около 3 минут. Он ингибирует процесс агрегации тромбоцитов, обладает сосудорасширяющим действием, расслабляет гладкие мышцы сосудов, снижает кровяное давление, вызывает антиаритмический, противосклеротический и антисульцеровогенный эффект [42].

Повышение синтеза и освобождение в кровь тромбоксана  $\text{A}_2$  и снижение синтеза и освобождения в кровь простациклина имеет большое значение в патогенезе, прежде всего, сосудистых заболеваний.

Обращает на себя внимание и тот факт, что агрегация тромбоцитов значительно варьирует у здоровых людей в течение суток, дней, сезонов года, на нее оказывает влияние изменение метеоусловий, солнечной активности, режим труда и быта. Так, эмоциональное напряжение, стресс, потребление в больших количествах животного жира, курение, прием гормональных контрацептивов повышает агрегацию тромбоцитов в кровеносном русле. Например, выкуривание только одной сигареты значительно повышает ответ тромбоцитов на индукторы агрегации.

В крупных кровеносных сосудах параллельно с вышеописанным механизмом гемостаза осуществляется процесс, получивший название свёртывание крови.

## 2.2. Свёртывание крови

При повреждении крупных сосудов происходит остановка кровотечения в основном за счёт образования фибринового сгустка. В этом процессе принимают участие соединения, находящиеся в плазме (сыворотке), всех форменных элементах крови, тканях и жидкостях организма.

**Плазменные и (или) сывороточные факторы свёртывания крови** обозначаются римскими цифрами. В связи с тем, что они детально описаны в литературе [3,15-18,23,24,31,42,44,45-48], мы сочли воз-

возможным в данной работе ограничиться лишь их перечислением, описанием названия и роли в гемостазе.

**Фактор I, фибриноген** – под влиянием тромбина переходит в фибрин. Принимает участие в агрегации тромбоцитов.

**Фактор II, протромбин** – под влиянием протромбиназы переходит в тромбин.

**Фактор III, тромбопластин** – катализирует свёртывание крови по внешнему пути образования протромбиназы.

**Фактор IV, Ca<sup>2+</sup>** – необходим для образования протромбиназы, агрегации тромбоцитов, ретракции сгустка.

**Фактор V, акцелератор-глобулин** – необходим для образования протромбиназы.

**Фактор VII, проконвертин** – принимает участие в активации протромбиназы по внешнему пути.

**Фактор VIII, антигемофильный глобулин** – принимает участие в образовании протромбиназы.

**Фактор IX, фактор Кристмасса** – активирует образование протромбиназы.

**Фактор X, Стюарт - Прауэра** – обладает протромбиназной активностью вместе с другими факторами.

**Фактор XI, предшественник тромбопластина плазмы (ПТП)** – необходим для активации IX фактора.

**Фактор XII, контактный, фактор Хагемана** – активирует факторы VII, XI и прекининоген.

**Фактор XIII, фибриназа, фибринстабилизирующий** – стабилизирует фибрин.

**Фактор Флетчера, прекалликреин** – переходит в калликреин, необходим для образования протромбиназы.

**Фактор Фитцджеральда-Фложе, высокомолекулярный кининоген (ВМК)** – принимает участие в активации факторов XI, XII и плазминогена.

В процессе свёртывания крови многие факторы активируются и тогда принято в литературе такие факторы обозначать не только римской цифрой, но и добавлять к ним букву «а», что означает активный (например, IXа, Ха и другие).

**Тромбоцитарные факторы свёртывания крови** обозначаются арабскими цифрами. По разным литературным данным такую цифровую характеристику имеют от 5 до 12 факторов.

**Фактор 1** – ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин.

**Фактор 2** – акцелератор тромбина, ускоряет переход фибриногена в фибрин.

**Фактор 3** – принимает участие в образовании протромбиназы.

**Фактор 4, антигепариновый** – препятствует превращению фибриногена в фибрин, катализирует нейтрализацию тромбина антитромбином III.

**Фактор 5, агглютинабельный, фибриноген тромбоцитов** – принимает участие в агрегации тромбоцитов и организации тромбоцитарной пробки (тромба).

**Фактор 6** – связывает плазмин.

**Фактор 7** – препятствует образованию протромбиназы.

**Фактор 8, тромбостенин** – обеспечивает ретракцию сгустка.

**Фактор 9, серотонин** – суживает сосуды, принимает участие в агрегации тромбоцитов, в присутствии тромбина ускоряет переход фибриногена в фибрин.

**Фактор 10** – ускоряет переход протромбина в тромбин.

**Фактор 11, фибриназа** – принимает участие в формировании плотного фибринового сгустка.

**Фактор 12, АДФ, эндогенный фактор агрегации** – способствует агрегации.

**Бета-тромбоглобулин** – связывает гепарин, препятствует синтезу простаглицлина, способствует агрегации тромбоцитов.

**Фактор роста** – влияет на синтез простаглицлина, активизирует циклооксигеназу.

**Полипептиды (цитомедины) тромбоцитов** – замедляют свёртывание крови, обладают антипротеазным действием, увеличивают экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах.

Факторы свёртывания крови, находящиеся в эритроцитах не имеют цифровых обозначений, они во многом напоминают такие же соединения, что и в тромбоцитах.

**Эритроцитарные факторы свёртывания крови:**

**Эритроцитин** – фосфолипид эритроцитов, принимает участие в формировании протромбиназы.

**Антигепариновый** – связывает гепарин.

**Акцелератор** – глобулин – подобен аналогичному фактору плазмы.

**Фибриноген эритроцитов** – играет важную роль в агрегации эритроцитов.

**Фибриназа эритроцитов** – способствует формированию плотного стабилизированного нерастворимого фибрина.



**АДФ эритроцитов** – влияет на адгезию и агрегацию тромбоцитов.

**Антитромбопластин** – ингибирует тромбопластин.

**Антитромбины** – адсорбированные из плазмы антикоагулянты.

**Пептиды (цитомедины) эритроцитов** – усиливают эритропоэз, снижают свёртывание крови.

Наибольшей способностью влиять на свёртывание крови и фибринолиз обладают разрушенные эритроциты. В небольших количествах внутрисосудистый гемолиз встречается при ряде физиологических состояний (физическая нагрузка, гипоксия) и патологии (ожогах, кровопотерях, переливаниях крови и других). Имеются заболевания, при которых гемолиз является одним из ведущих симптомов.

**Лейкоцитарные факторы свёртывания крови** цифрового обозначения тоже не имеют, особое влияние на систему гемостаза они оказывают при заболеваниях, сопровождающихся увеличением их числа. Это особенно важно в воспалительном очаге, куда устремляются лейкоциты. В них имеются вещества, усиливающие и ослабляющие свёртывание крови, а также влияющие на фибринолиз.

**Тканевые факторы свёртывания крови** также не имеют цифрового обозначения. Они содержатся практически везде – во всех тканях и жидкостях организма. Но особенно важная роль в свертывании крови принадлежит тем факторам, которые имеются в сосудистой стенке.

Нормальный эндотелий кровеносных сосудов обладает антиромбогенной активностью, т.е. препятствует активации тромбоцитов, факторов свёртывания крови, фибринолиза, системы комплемента. Эта активность стенки сосуда связана с факторами, которые синтезируются в ней самой (антикоагулянтов – антитромбинов, антитромбопластинов) и адсорбируются на её поверхности. Некоторые из факторов, имеющих в сосудистой стенке, нами были уже описаны. Это простациклин, тромбоксан  $A_2$  и другие. Кроме этого, сосуды образуют эндотелин, витронектин, фибронектин. При их повреждении в кровоток поступает тромбопластин, конвертиноподобный фактор, фибриназа.

В последние годы из сосудистой стенки выделены полипептиды (цитомедины), которые оказывают влияние на агрегацию тромбоцитов, свёртывание крови, течение воспалительных процессов.

**Механизм свёртывания крови** представляет собой ферментный каскад, который инициирован двумя путями: внешним и внутренним.

**Внешний** путь считается физиологически значимым, он осуществляется на осколках клеточных мембран, играющих роль тканевого тромбопластина. Начинается этот путь образования протромбиназы с присоединения фактора VII к апопротеину, в результате чего образует-

в комплекс – фактор VIIa + тканевой фактор (тромбопластин). Далее происходит активация фактора X. С его участием фактор V становится активным и вместе с ионами  $Ca^{2+}$  образует комплекс – **протромбиназу**, влияющий на переход протромбина в тромбин.

**Внутренний путь образования протромбиназы** значительно дольше и сложнее. Он запускается при повреждении эндотелиальной выстилки сосудистой стенки. При этом происходит фиксация ряда факторов на такой поверхности (фактора XII, XI, ВМК, прекалликреина). При фиксации фактора XII к поврежденной поверхности сосуда происходит изменение конформации его молекулы, и он становится активным. Под его влиянием прекалликреин превращается в калликреин, а далее XIIa превращает XI в активную форму. XIa активирует IX. Последний вместе с VIII a (активируется тромбином, факторами IXa, Xa) активирует X. В последующем реакции внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы одинаковы. Весь этот процесс составляет I фазу свёртывания крови.

**Переход протромбина в тромбин (2 фаза свёртывания крови)** связан с действием протромбиназы, в присутствии  $Ca^{2+}$ . В результате образуется тромбин, играющий ключевую роль в гемостазе. Он активирует ряд плазменных факторов свёртывания крови (V, VII, VIII), агрегацию тромбоцитов, стимулирует выделение простаглицина, влияет на переход фибриногена в фибрин.

**Переход фибриногена в фибрин (3 фаза свёртывания крови)** протекает в два этапа: на первом – тромбин взаимодействует с фибриногеном, вызывая его протеолиз. Вследствие этого фибриноген преобразуется в фибрин-мономер. Этот фибрин может растворяться. Поэтому его иногда называют растворимым. На втором этапе под влиянием фактора XIIIa происходит переход растворимого фибрина в нерастворимый или фибрин-полимер.

После образования фибрина наступает его **ретракция**, зависящая от количества и функциональной полноценности тромбоцитов и тромбина.

Физиологическая роль ретракции кровяного сгустка заключается в том, что отделившаяся сыворотка, богатая тромбином, ведет к дальнейшему местному свертыванию крови и укреплению тромба. Сокращение тромбоцитарного агрегата и сгустка способствует гемостазу и, предупреждая полную окклюзию сосудов, способствует восстановлению кровотока.

В крови, кроме веществ (факторов) способствующих процессу свёртывания крови имеется целый набор естественных антикоагулянтов, ограничивающих этот процесс.

### 2.3. Антикоагулянтное звено системы гемостаза

В крови имеются естественные антикоагулянты, которые подразделяются на первичные и вторичные (образующиеся в процессе свёртывания крови и фибринолиза).

К **первичным антикоагулянтам** относят ингибиторы многих плазменных фактоов (антифакторы к XI, IX, VIII, VII, V, Ха). Наиболее мощный ингибитор свёртывания крови это **антитромбин-III**. На долю этого антикоагулянта приходится 75-90% всей ингибиторной активности. Он нейтрализует тромбин, факторы XII, IXa, Ха и калликреин. Его синтез осуществляется в печени и эндотелиальных клетках, он является кофактором гепарина.

**Гепарин** может быть в двух формах: высокомолекулярный и низкомолекулярный. Первый блокирует тромбин, а второй – фактор Ха, прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия, некоторые протеазы, выделяемые лейкоцитами и макрофагами, не вызывает агрегации тромбоцитов.

**Альфа<sub>2</sub>- макроглобулин** – быстродействующий ингибитор, нейтрализует тромбин, химотрипсин, трипсин, кининоген.

Комплекс естественных антикоагулянтов – **протеин С, протеин S и тромбомодулин**. Протеин С витамин К-зависимая протеаза, антикоагулянтная активность которой направлена на факторы Va, VIIIa. Его активность проявляется в присутствии протеина S, кальция и фосфолипидов. Реакцию ускоряет белок, находящийся на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и называемый тромбомодулином. Он связывает и инактивирует большое количество тромбина.

К **вторичным антикоагулянтам** относят: отработанные факторы свёртывания крови и их фрагменты (например, фибрин, фибринопептиды), продукты протеолиза фибрина и фибриногена (продукты деградации).

Таким образом, важной особенностью ферментативного каскада свёртывания крови является то, что каждому из участников процесса фибринообразования противостоят специфические ингибиторы, значительная часть которых имеет иммунную природу. Наряду с этими ингибиторами, эффект которых является строго избирательным, существует полифункциональный антикоагулянт – это антитромбин-III. Сходные функции выполняет и гепарин. Но их антикоагулянтные свойства взаимосвязаны.

## 2.4. Фибринолитическое звено системы гемостаза

В организме при повышении свёртывания крови всегда происходит и активация её фибринолитической активности. Это приводит к ограничению роста тромба, вызывая на каком-то этапе, частичный или полный его лизис. Подобная реакция является одним из ведущих механизмов реваскуляризации и восстановления кровотока.

Фибринолитическое звено системы гемостаза включает в себя ряд компонентов: **плазминоген** – обладает выраженным сродством с фибрином, под влиянием активаторов переходит в плазмин; **активаторы плазминогена** – многочисленная группа веществ, находящихся в различных субстратах (тканях, форменных элементах, экскретатах), **фактор XII**; **ингибиторы плазминогена** – антиплазмины (альфа<sub>2</sub>-антиплазмин, альфа<sub>2</sub>-макроглобулин, альфа<sub>1</sub>-антитрипсин, альфа<sub>1</sub>-химотрипсин и другие), антиактиваторы (ингибитор активации плазминогена-I- эндотелиальный тип), ингибиторы урокиназы и другие.

Активация фибринолиза, также как и свёртывания крови, осуществляется по внешнему и внутреннему пути и протекает в три фазы. По внешнему пути активация фибринолиза обусловлена поступлением из эндотелия тканевого активатора плазминогена (ТАП), превращающего плазминоген в плазмин. Его высвобождение активируют: адреналин, гистамин, вазопрессин, никотиновая кислота, ацетилхолин, стаз крови, тканевая гипоксия, возбуждение, стресс, кровопотеря, ожог, травмы и другие реакции.

Пусковым механизмом активации фибринолиза по внутреннему пути является активация XII фактора. В этой реакции принимает участие прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Активация XII фактора происходит при его контакте с поврежденной поверхностью сосуда и адреналином. Такой путь активации фибринолиза называется Хагеман-зависимый. Кинины, образуемые при его активации, также действуют на плазминоген. Они, кроме того, способствуют освобождению ТАП, что позволяет сделать заключение о связи фактора XIIа с процессом выделения ТАП из сосудистой стенки. Кроме того, есть еще путь активации плазминогена независимо от XII фактора (активаторы плазминогена из форменных элементов крови).

На втором этапе фибринолиза происходит переход плазминогена в плазмин, а на третьем – под влиянием плазмина фибрин расщепляется до полипептидов (продуктов деградации фибрина – ПДФ). Вначале появляются ранние ПДФ – это А, В, С, X, Y (обладающие прокоагулянтной активностью и усиливающие агрегацию тромбоцитов), а затем – поздние Д и Е (препятствующие свертыванию крови и агрегации

тромбоцитов) продукты деградации фибрина. Активацию фибринолиза может вызвать не только специфический фермент плазмин, но и протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин), эластаза, а также ферменты, выделяемые из некоторых микроорганизмов и грибов (стрептокиназа, бриназа, охраза и другие). Снижение фибринолитической активности крови является одним из звеньев патогенеза тромбозов, а повышение – кровоточивости.

Таким образом, рассмотрев все звенья системы гемостаза, можно заключить, что эта сложная реакция осуществляется поэтапно. В ней можно выделить следующие этапы: локальный вазоспазм, адгезию тромбоцитов к месту повреждения сосуда, агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба, свёртывание крови, укрепление тромбоцитарного тромба фибрином, образование окончательного гемостатического тромба и его ретракция, восстановление кровотока в затромбированном сосуде вследствие активации фибринолиза. Все эти этапы имеют как активаторы, так и ингибиторы процесса, что делает его динамичным, последовательным и относительно управляемым.

Механизм всех этих реакций усложняется многочисленными взаимосвязями между системой гемостаза и другими защитными системами крови (комплемента, иммунной, антиоксидантной и другими). Все они достаточно подробно описаны в литературе. Однако на взаимосвязи с одной из них (антиоксидантной) мы остановимся по той причине, что в последние годы реакциям свободно-радикального окисления (СРО) липидов мембран придается большое значение не только при диагностике многих заболеваний, но и их лечении. Этим реакциям, кроме того, уделяют большое внимание при действии на организм таких физических факторов, как ионизирующее облучение, воздействиях лазерного и поляризованного света и других.

## **2.5. Гемостаз и антиоксидантная система**

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований показано, что при интенсификации в организме СРО липидов резко падает уровень антиоксидантной защиты [4-10,26,27,34,39].

Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) с небольшой скоростью постоянно происходит в любой клетке, различных мембранных структурах. В определенных пределах этот процесс является физиологическим и имеет большое общебиологическое значение для существования живых существ. ПОЛ играет важную роль для синтеза ряда биологически активных метаболитов, в том числе и имеющих

отношение к процессу гемостаза. Было показано, что ПОЛ липидов мембран может принимать участие в следующих реакциях гемостаза: активации синтеза индукторов агрегации – эндоперекисей, простагландинов, тромбосанов; ингибировании простациклина и активации процесса свёртывания крови. Липоперекиси являются необходимыми промежуточными продуктами для биосинтеза гормонов, простагландинов, выступают в роли неспецифических участников обмена (например, при фагоцитозе, пиноцитозе). Наиболее интенсивно ПОЛ происходит в фосфолипидах клеточных мембран, имеющих прямое отношение к свертыванию крови [21,22,29-32].

ПОЛ в организме сдерживает физиологическая антиоксидантная система (ФАС). Её отдельные компоненты имеют прямое отношение к системе гемостаза. Так, церулоплазмин и супероксиддисмутаза (СОД) изменяют гемостаз и фибринолиз (ингибируют свёртывание крови и активируют фибринолиз). Выраженными антитромбиновыми свойствами обладает токоферол и флавоноиды, а также некоторые синтетические антиоксиданты [29-32]. В нашей лаборатории показано, что определенный стационарный уровень ПОЛ и гемостаза присущ различным видам животных [28]. Так, у крыс, морских свинок, кур, на фоне выраженной антиоксидантной защиты наблюдается низкий уровень ПОЛ. У этих животных выявлены наиболее низкие агрегационные свойства тромбоцитов и наиболее высокие антиагрегационные показатели сосудистой стенки. Высокий же уровень ПОЛ у кроликов и людей сопровождается выраженной активностью по отношению к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови.

Многие экспериментальные и клинические данные последних лет показывают важную роль взаимоотношения систем гемостаза и ФАС в генезе ряда патологических реакций [12,32,39]. Так, например, причиной воспаления может быть усиление свёртывания крови и появление тромба. На стадии альтерации при воспалении происходит дегрануляция тучных клеток, продуцирующих в кровь гепарин, что является одним из факторов увеличения проницаемости сосудов и развития отека, а также сниженной активности крови к свертыванию. На стадиях же экссудации очаг воспаления инфильтрируется лейкоцитами, что формирует барьер, в том числе с участием локального повышения свертываемости крови в виде пленки фибрина. Острый воспалительный процесс сопровождается усилением перекисидации в очаге воспаления.

Убедительные данные о взаимосвязи системы гемостаза и ФАС получены нами при изучении активации ПОЛ у животных, лишенных антиоксидантной диеты [30]. Активация ПОЛ у таких животных оказала выраженное влияние на гемокоагуляцию [36-37]. Кроме того, выяв-

ленное у таких животных снижение числа лейкоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества моноцитов в периферической крови, является, очевидно, компенсаторной реакцией направленной на уменьшение коагуляционного потенциала крови, так как снизить его можно путем удаления из пула крови циркулирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов. А с функцией моноцитов тесно связана элиминация фибрина, факторов свёртывания крови и макромолекулярных липидов. Фагоцитарная активность лейкоцитов у таких кроликов, находящихся на безантиоксидантном рационе, оказалась ниже, чем в контроле [28]. Снижение фагоцитарной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов является неблагоприятным фоном, так как, с одной стороны, скорость лизиса сгустка фибрина в значительной степени определяется интенсивностью его фагоцитоза, с другой - фагоцитоз может быть пусковым механизмом в сложных иммунологических реакциях организма.

Еще один пример теснейшего взаимоотношения системы гемостаза и ФАС – это наши исследования, проведенные на людях, занимающихся оздоровительным бегом. Нами установлено [13,14,29-32], что у таких людей наблюдается снижение уровня ПОЛ и повышение активности ФАС, уменьшение агрегации тромбоцитов и увеличение антиагрегационных свойств сосудистой стенки, снижение коагуляционного и повышение фибринолитического потенциала крови. Чем выше уровень в крови и в тканях ферментов антиоксидантной защиты, тем сильнее их литические свойства [43].

Взаимоотношение ПОЛ, ФАС и системы гемостаза осуществляется на мембранном уровне. И это не случайно, так как процесс ПОЛ – это перестройка структуры и функции мембран. Активность ФАС регулирует эти реакции. Активация гемостаза тоже начинается с мембранных эффектов, в основе которых лежат нарушения асимметрии её фосфолипидов, отвечающих за инициацию образования протромбиназы. Можно полагать, что вся цепочка этих реакций замыкается следующим образом: воздействие активных форм кислорода способствует конформационной перестройке мембраны и отщеплению от нее фрагментов. Фрагменты мембраны – это тромбопластин, являющийся инициатором свёртывания крови. Появляющийся вскоре тромбин стимулирует процесс агрегации тромбоцитов и свёртывание крови. При агрегации тромбоцитов происходит стимуляция «дыхательного взрыва нейтрофилов», под влиянием  $Ca^{2+}$ . С другой стороны антагонистом кальция является аденилатциклазная система. Некоторые ферменты ФАС стимулируются через неё. Например, токоферол угнетает освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны, уменьшая

ее микровязкость, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Антиоксиданты ингибируют и циклооксигеназный путь продукции простагландинов и тромбоксанов, препятствуя активации ПОЛ.

Изменения в системе гемостаза также связаны с антиоксидантами через действие интерлейкинов (в частности, интерлейкина-1), которые вызывают активацию воспалительных белков или реактантов острой фазы (церулоплазмин). Стимуляция аденилатциклазной мессенджерной системы активирует отдельные звенья ФАС. Так, в частности, действуют на гемостаз многие полипептиды цитомединового происхождения [19,20,23,24,29-32].

Кроме того, необходимо отметить, что в разных органах (тканях), соответственно тканевой специфики, превалируют определенные не только компоненты гемостаза [36,37,38], но и ФАС [22,31,36,37,41]. Особенно выражена такая взаимосвязь осуществляется в форменных элементах крови, сосудистой стенке, тканях мозга, сердца, желудка, почек [36,37]. Знание такой тканевой специфичности системы гемостаза и ФАС может быть использовано в основе дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами, влияющими на течение гемостаза.

Таким образом, функциональное взаимодействие системы гемостаза и ФАС свидетельствует о том, что у них общие механизмы включения и взаимодействия в процессе функционирования. В конечном счете, они обеспечивают организм от кровопотери из поврежденного сосуда и сохраняют кровь в жидком состоянии в сосудистом русле. От их состояния зависит гемореология, гемодинамика и проницаемость сосудов. Активация одного из звеньев этой цепочки взаимоотношений при повышении активности другого, представляет собой проявление механизма обратной связи в физиологических условиях

При высокой же интенсивности внешних воздействий, характерных для нашего времени, наличие патологических изменений в органах ими вызванных, ослабляют защитные функции данных систем и нормальные их реакции могут утратить физиологическое значение.



## Литература к главе 2.

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина. - 1988. - 528с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд-во «НьюДиамед». М.-2001. - 296 с.
3. Биохимические компоненты свёртывания крови /А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов, С.Л. Галян и др. // Свердловск, Средне-Уральское книжное изд-во. 1990. - 210с.
4. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте/ Е.Б. Бурлакова, А.В. Алексеенко, Е.М. Молочкина и др. // М.: Наука. 1975.- 211с.
5. Бурлакова Е.Б. Действие ионизирующей радиации на регуляторную функцию биомембран // Информационный бюллетень Научного Совета АН СССР по проблемам радиобиологии. - М.: 1979. - №22. - С.3-6.
6. Воскресенский О.Н., Витт В.В. Изменения в артериальной стенке кроликов при длительном кормлении их нативным и окисленным жиром // Архив патологии. - 1971. - Т.6. - С.51-55.
7. Воскресенский О.Н., Девяткина Т.А., Борисенко А.Н. Эмоциональный стресс и физиологическая антиоксидантная система. Адаптация человека к экстремальным условиям окружающей среды. - Одесса. 1980. - С.70-71.
8. Воскресенский О.Н., Зелицкий В.Л. О влиянии перекисных липидов и альфа-токоферола на свёртывание крови // Механизм действия лекарств и ядов: Тезисы конференции молодых ученых. - Одесса, 1967. - С.7-8.
9. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме // Вопросы медхимии. М. - 1970. - №6. - С.563-583.
10. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. - Киев: Здоровья. 1982. — 120с.
11. Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М. Инсулин, свертываемость крови, фибринолиз // Саратов. Изд-во Саратовского ун-та. 1983. - 120с.
12. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. К.: Здоровья, 2000, - 164с.
13. Ерьоміна О.Л. Клініко-фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань: Автор. дисер. докт. медич. наук. Дніпропетровськ, 1994. - 48с.
14. Еремьина Е.Л., Мищенко В.П., Мищенко И.В. Особенности микроциркуляторного и коагуляционного гемостаза, реакций перекисного окисления липидов и их значение в обосновании дифференцированных режимов оздоровительных физических тренировок лиц разного возраста // Матеріали 2-ой Міжнародної наукової конференції. Київ, 22-24 травня 2002. - С.103 -105.
15. Зубанров Д.М. Биохимия свёртывания крови. - М: Медицина, 1978. - 176 с.
16. Зубанров Д.М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования Казань: ФЭн, 2000. - 364 с.

17. **Зубанров Д.М., Андрушко И.А., Коган Е.А.** О роли сосудистой стенки в регуляции свёртывания крови // 4-ая Поволжская конференция физиологов, биохимиков и фармакологов. - Саратов. 1976.-С.347-348.
18. **Зубанров Д.М., Еналаева Д.Ш., Надырова Г.Г.** Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции. Казань. Татарское книжное изд-во. 1985.-113с.
19. **Кайдашев И.П.** Использование полипептидного препарата почек в экспериментальной терапии // Сб. научных трудов "Регуляторные полипептиды в норме и патологии", Чита. 1991.- С.24-25.
20. **Кайдашев И.П.** Регуляторный природный пептидный комплекс нирок: отримання, фізико-хімічні властивості, зв'язок з головним комплексом гістосумісності, імунобіологічні ефекти та розробка фармакологічної речовини: Дисер. докт. медич. наук. Київ, 1999.-30 с.
21. **Кубатиев А.А., Андреев С.В.** Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и мед. М.-1979.-Т.13.-№6,-С.99-103.
22. **Кубатиев А.А., Андреев С.В.** Перспективы применения антиоксидантов в профилактике и терапии тромбозов // Противотромботическая терапия в клинической практике: М.1982.-С.73-74.
23. **Кузник Б.И.** Физиология и патология системы крови. Чита, («Поиск»), -2001,-284с.
24. **Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х.** Применение пептидных био-регуляторов в стоматологии // С-Пб. «Эскулап»,1999.-142с.
25. **Кузник Б.И., Скипетров В.П.** Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.- М.: Медицина, 1974.- 306с.
26. **Ланкин В.З.** Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.- М.: Медицина,-1984.- С.75-95.
27. **Ланкин В.З., Тихазе А.К., Котелевцева Н.В.** Перекиси липидов и атеросклероза // Кардиология. 1976.-Т.16.-№2.-С.25-30.
28. **Лобань-Черета Г.А.** Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови: Автореф. диссерт. докт. медич. наук, Харьков, 1992 – 33с.
29. **Мищенко В.П.** Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови. // Актуальные проблемы гемостазиологии.- М.: Наука.1981.- С.153-158.
30. **Мищенко В.П.** Физиологические пути коррекции агрегатного состояния крови // Гематол. и трансфузиология.-1985.-№8.-С.36-38.
31. **Мищенко В.П.** Антиагрегационная активность сосудистой стенки, свёртывание крови и состояние физиологической антиоксидантной системы у больных ишемической болезнью сердца и здоровых людей // Кардиология.-1988.-№11.-С.115-117.
32. **Мищенко В.П.** Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава. ПК «Укручетиздат».-1998.-164с.
33. **Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Мищенко И.В. и др.** Сосудистая стенка как эфферентный регулятор физиологической антиоксидантной системы, гемос-

таза и фибринолиза в условиях нормы и патологии // Проблемы скелетной та медицины. - 2000. -№2-3.-С.20-23.

34. Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. Полтава: «Рік ». 2001.-151 с.

35. Мищенко И.В. Роль сосудистой стенки в реакциях перекисного окисления липидов и гемостаза при дозированной физической нагрузке у больных гипертонической болезнью // Экспериментальна і клінічна медицина. 2001.-№1.-С.69-71.

36. Міщенко І.В. Безантиоксидантна дієта, агрегація тромбоцитів і антиагрегаційні властивості різних органів // Одеський медичний журнал. 2001.-№3.-С.24-25.

37. Міщенко І.В. Вплив безантиоксидантної дієти на агрегацію тромбоцитів та антиагрегаційні властивості судинної стінки та міокарду // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2001.- №1.-С.32-33.

38. Скипетров В.П., Власов А.П., Гольшенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии.- Саранск: Красный Октябрь.-1999.-230с.

39. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) // Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко и др.- Томск: Изд-во НТЛ,2002.- 124с.

40. Радиация и гемостаз /В.П. Балуда, В.М. Володин, Я. Поспишил и др., Энергоатомиздат. Москва. 1986.-160с.

41. Тканинна специфічність систем антиоксидантного захисту як основа диференційованої фармакотерапії антиоксидантами/ Бобирьов В.М., Рябушко М.М., І.Л. Дворнік і др. // XVI з'їзд Українського фізіологічного товариства. 28-30 травня 2002. Вінниця 2002.- С.87.

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

43. Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем крови (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автор. дисерт. канд. биол. наук. Симферополь,1996.-22с.

44. 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.

45. 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.

46. Bogatcheva N.V., Garcia J.G., Verin A.D. Molecular mechanisms of thrombin induced endothelial cell firmability // Биохимия.2002. -Т.67, №1. -С.88-98.

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

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

## ГЛАВА 3.

# АСИММЕТРИИ В СИСТЕМЕ КРОВИ И ЕЁ СВЁРТЫВАНИЯ

Первые сведения о возможности асимметрии в системе крови и её свёртывания появились во второй половине прошлого века [87,88]. Определение процесса свёртывания крови авторы производили по методу Бюркера, который заключался в том, что каплю крови, наносили на предметное стекло и смешивали её с каплей дистиллированной прокипяченной воды. Далее размещали стекло на руке и помешивали при температуре окружающей среды тонкой стеклянной палочкой, фиксируя реакцию свёртывания крови секундомером. Ими обнаружено, что справа и слева наблюдалась незначительная асимметрия показателей свёртывания крови.

Более детально и более адекватными методами исследования асимметрии гемостаза были обнаружены у здоровых людей и при заболеваниях нервной системы [35-37]. Авторы показали, что величина асимметрии гемостаза между правой и левой рукой не превышала 10%, и такую асимметрию они назвали «физиологической». Выход же колебаний данной системы за пределы указанной величины авторы обозначили как состояние «патологической» асимметрии.

Несколько позже были проведены отдельные экспериментальные работы на животных, которые в какой-то мере подтвердили наличие асимметрий в системе гемостаза [7]. В частности, было показано, что время свёртывания крови из правого предсердия и легочной артерии собак больше, чем в аорте. Ими же было установлено, что кровь из артерий, сонной артерии и вен, которые оттекают от разных отделов сосудистого русла, свертывается с разной скоростью. Например, в аортальной крови более высокая скорость образования тромбопластины и тромбина в сравнении с другими сосудистыми регионами. Наряду с аортальной кровью, высоким коагуляционным потенциалом владеет также и кровь из яремных вен. В крови из сонной артерии обнаружена значительно меньшая скорость образования тромбопластины и

тромбина. Отсюда выходит, что кровь в аорте обладает повышенной коагуляционной активностью, а, попадая в сонную артерию, она в значительной мере теряет это свойство. Это, очевидно, имеет существенное значение, так как кровь из сонной артерии питает головной мозг, который достаточно насыщен тромбопластином [7].

Существуют данные и про неодинаковое напряжение в системе гемостаза в правом и левом отделе сердца при ишемической болезни. В частности, в правом отделе сердца более высокие показатели свёртывания крови и фибринолиза, чем в левом [46].

Эти отдельные литературные сведения свидетельствуют о том, что имеются отличия в системе гемостаза в отдельных сосудистых регионах, расположенных справа и слева. Однако общим недостатком немногочисленных работ в этом отношении является то, что в них нет четкости в методике исследований (в одних работах достаточно неадекватные методы исследования, а в других – отсутствие точности забора крови из симметричных участков системы кровообращения), позволяющем оценить полученные данные с позиции симметричности или асимметричности системы гемостаза. Исследованиями, проведенными в нашей лаборатории, в какой-то мере учтены изъяны такого подхода и показано, что, как у животных, так и людей в физиологических условиях существует асимметрия в системе гемостаза [11-12,28-32,90-92,93-95,104-106].

### **3.1. Асимметрии крови и её свёртывания в симметричных регионах кровообращения у животных и людей**

#### **3.1.1. Право-левые асимметрии крови и её свёртывания в системе мозгового кровообращения у животных**

Для оценки асимметрий крови и её свёртывания в системе мозгового кровообращения нами были изучены отдельные показатели крови и её свёртывания в яремных венах и сонных артериях у кошек.

Кровь для исследований забирали у кошек (в условиях гексеналового наркоза) одновременно (два исследователя) пластиковым шприцем одинакового объема и с одинаковым диаметром иголки. Методы, характеризующие показатели крови, полученной с той и другой вены или артерии, определяли одновременно. Так как в каждом отдельном опыте показатели крови имели отличия справа и слева (у одних животных они преобладали справа, у других – слева), то в дальнейшем по ним мы разделили животных на две группы и математическую обра-

ботку полученных результатов проводили отдельно в каждой группе. С целью исключения систематических ошибок и получения достоверных результатов нами использован был слепой или маскировочный метод (blinding or masking) [97]. Обработка полученных результатов проводилась по методу сравнения совокупностей с попарно связанными вариантами с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (T- критерий Вилкоксона) методов статистического анализа. Сравнение показателей в двух и больше группах осуществляли с помощью дисперсионного анализа и непараметрического аналога дисперсного анализа (критерий Крускалла - Уоллиса). При условии наличия статистических отличий между выборками для парного сравнения использовали методы множественных сравнений: критерий Шефе и критерий Данна [47].

Нами установлено, что некоторые показатели свёртывания крови в яремных венах у кошек оказались разными справа и слева (таблица 3.1.1.1).

*Таблица 3.1.1.1*

**Некоторые показатели свёртывания крови у кошек в правой и левой яремной вене ( $M \pm m$ ),  $n=10$**

Изучаемые показатели	1 подгруппа, правая	1 подгруппа, левая	2 подгруппа, правая	2 подгруппа, левая
ВРТП, с	89,50±13,70	144,00±29,10* 61,7%	130,00±21,60	102,00±23,30* 21,5%
ВРБП, с	125,50±48,50	199,20±39,20* 59,2%	236,60±26,60	156,60±32,20* 38,8%
АЧТВ, с	26,20±3,70	28,80±4,30* 10,0%	28,75±3,90	24,25±4,20* 8,20%
ЭЛСТП, мин	182,00±6,80	210,49±6,80* 10,40%	180,50±23,70	126,20±5,20* 30,0%

**Примечание:** Здесь и других таблицах \* -  $p < 0,05$  – между показателями справа и слева; % - разница в относительных величинах; ВРТП – время рекальцификации тромбоцитной плазмы, ВРБП – время рекальцификации бестромбоцитной плазмы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ЭЛСТП – эуглобулиновый лизис сгустка тромбоцитной плазмы.

Так, в 1-ой подгруппе кошек в крови из левой яремной вены были удлинены все изучаемые показатели, а во 2-ой подгруппе они, наоборот, в левой яремной вене были более короткими.

Возникает вопрос о причине возникновения такой разницы. Так как кровь в яремные вены поступает преимущественно от тканей мозга, то можно предположить, что разная активность свёртывания крови

в сосудах зависит от прокоагулянтов и фибринолитических компонентов, которые содержатся в тканях мозга. Поэтому нами было в конце опыта проведено изучение наличия тканевых прокоагулянтов и фибринолитических веществ в головном мозгу справа и слева по подгруппам. Оказалось, что гомогенаты из правого и левого полушария той и другой подгруппы уменьшали показатели свёртывания и фибринолиза субстратной гомологичной плазмы, в сравнении с физиологическим раствором, что свидетельствует про наличие в этих тканях веществ с прокоагулянтной и фибринолитической активностью. У животных 1-ой подгруппы наиболее выраженными они оказались в правом полушарии мозга по сравнению с левым (таблица 3.1.1.2).

*Таблица 3.1.1.2*

**Влияние гомогенатов полушарий головного мозга кошек 1-ой подгруппы на некоторые показатели свёртывания и фибринолиза субстратной гомологичной плазмы**

Изучаемые показатели	Правое, М (n=5)	Левое, М (n=5)	Изменение показателя $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВРБП, с	26,0	31,2	5,2 $\pm$ 2,4	0,03*
ТВБП, с	23,0	29,6	6,6 $\pm$ 1,6	0,03*
ЛЭСБП, мин	130,0	182,5	52,5 $\pm$ 21,36	0,03*

**Примечание:** \* - достоверные отличия между показателями справа и слева по критерию Вилкоксона; ТВБП – тромбиновое время бестромбоцитной плазмы.

Как видно у животных 1-ой подгруппы все изучаемые показатели достоверно отличались справа и слева и свидетельствовали о более выраженных прокоагулянтных и фибринолитических свойствах тканей правого полушария. При сравнении этих данных с показателями, полученными нами в крови из правой и левой яремной вены этих же животных, видно, что свёртывание крови и фибринолиз интенсивнее на той стороне, где больше активность этих веществ в тканях. Это даст нам основание считать, что различия между показателями свёртывания крови и фибринолиза в яремных венах справа и слева обусловлены активностью тканевых гемокоагулирующих и фибринолитических соединений полушарий мозга. Это подтверждают и данные, полученные у 2-ой группы животных (таблица 3.1.1.3).

Таблица 3.1.1.3

**Влияние гомогенатов полушарий мозга кошек 2-ой подгруппы на некоторые показатели свёртывания и фибринолиза субстратной гомологичной плазмы**

Изучаемые показатели	Справа, М (n=5)	Слева, М (n=5)	Изменение показателя $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВРБП, с	32,20	26,20	-6,0 $\pm$ 1,05	0,03*
ТВБП, с	32,00	27,80	-4,2 $\pm$ 0,8	0,03*
ЭЛСБП, мин	209,00	124,00	-85,00 $\pm$ 25,25	0,03*

Как видно из этой таблицы, гомогенаты полученные из левого полушария головного мозга животных этой подгруппы при их добавлении к субстратной плазме достоверно укорачивали ВРБП, ТВ и ЭЛСБП, в сравнении с гомогенатами, которые получены из правого полушария мозга.

Таким образом, асимметрии гемостаза, обнаруженные нами между правой и левой яремной веной у различных групп кошек обусловлены местными факторами гемокоагуляции и фибринолиза, которыми кровь, проходя через головной мозг с соответствующей стороны, обогащается. Мы, уже ранее, обращали внимание на тот факт, что кровь, которая оттекает от головного мозга, владеет большими коагуляционными свойствами, чем притекающая к нему (в сонной артерии). Авторы связывают такие изменения свертываемости крови именно с насыщением её тромбопластическими компонентами мозгового происхождения [7].

Чтобы убедиться в такой возможности мы также провели исследование, в котором у кошек забирали кровь притекающую (из сонной артерии) и оттекающую (из яремной вены) от головного мозга. Результаты этих исследований в 1-ой подгруппе животных приведены в таблице 3.1.1.4.

Таблица 3.1.1.4

**Некоторые показатели свёртывания крови в сонных артериях и яремных венах у кошек справа и слева (М  $\pm$  m), n=10**

Изучаемые показатели	Правая сонная артерия	Правая яремная вена	Левая сонная артерия	Левая яремная вена
ВРТП, с	115,70 $\pm$ 6,21	103,10 $\pm$ 6,01*	125,30 $\pm$ 6,60	129,90 $\pm$ 10,00..
ЭЛСТП, мин	156,00 $\pm$ 18,40	199,00 $\pm$ 9,5*	175,00 $\pm$ 11,70	267,00 $\pm$ 20,00*..

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – между показателями в сонной артерии и яремной вене; \*\* -  $p < 0,05$  – между показателями справа и слева.



Действительно кровь справа в этой группе обладала большей коагулирующей активностью в яремной вене в сравнении с показателями сонной артерии. В левой стороне она оказалась сходной в артериях и венах. И справа и слева фибринолитическая активность венозной крови была меньшей (более длительное время лизиса зуглобулинов), чем артериальной. Это соответствует данным литературы о высокой антифибринолитической активности тканей мозга [86]. Вместе с тем, в правой яремной вене, фибринолитические свойства крови были более высоки (меньшее время лизиса зуглобулинов), чем в левой. Это соответствует нашим данным, полученным с гомогенатами полушарий мозга этих кошек.

Таким образом, полученные в этих исследованиях данные не оставляют сомнений в том, что в механизме развития лево-правых асимметрий гемостаза в симметричных участках яремных вен важную роль играют тканевые гемокоагулирующие и фибринолитические соединения полушарий мозга.

Наши исследования, как видно, были проведены с полушариями мозга кошек. Поэтому возник вопрос, а характерна ли такая тканевая (биохимическая) асимметрия в отношении показателей гемостаза для полушарий мозга других животных и человека? Для ответа на этот вопрос мы провели специальные исследования гемокоагулирующих и фибринолитических свойств гомогенатов полушарий мозга у кур, крыс, морских свинок, кроликов и людей. Как показали наши исследования прокоагулянтные и фибринолитические свойства полушарий мозга носили индивидуальный характер. Наиболее высокая прокоагулянтная активность обнаружена в тканях мозга у кошек, крыс и людей, а фибринолитическая – у крыс, морских свинок и кошек. У одних кур они преобладали в правом (время рекальцификации, тромбиновое время и время лизиса зуглобулинов субстратной плазмы были более сокращенными с гомогенатами правого полушария), у других – в левом полушарии (время рекальцификации, тромбиновое время и время лизиса зуглобулинов субстратной плазмы были уменьшены слева). У 61,6% кур они были более выражены справа.

У белых крыс такие же взаимоотношения в полушариях мозга обнаружены в 44% слева и 56% справа, у кошек 38,4% и 61,6% соответственно, у кроликов и людей – 50% и 50%. Т.е. выявленная асимметричность тканевого звена системы гемостаза в головном мозгу является характерной для различных видов животных и человека.

Из литературы известно, что система гемостаза теснейшим образом взаимосвязана с системой антиоксидантной защиты организма (АОЗ) и процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ). Такая

взаимосвязь носит общебиологический характер и имеет место у представителей различных классов и видов животных. Наконец, имеются отдельные сведения об асимметрии АОЗ и ПОЛ в полушариях мозга у крыс [103]. Все это побудило нас произвести изучение состояния активности ПОЛ и некоторых ферментов АОЗ (супероксиддисмутазы и каталазы) в полушариях мозга крыс и связать их с гемокоагулирующими и фибринолитическими свойствами этих тканей. Нами обнаружено, что в каждом конкретном исследовании показатели ПОЛ и активность АОЗ отличались в полушариях мозга справа и слева. В соответствии с принципами разделения животных на подгруппы, использованными ранее, мы показатели ПОЛ и АОЗ также представляем отдельно в подгруппе 1 и 2.

В результате проведенного нами анализа полученных данных в 1-ой подгруппе обнаружено, что уровень ТБК-активных продуктов до и после инкубации, уровень малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы в полушариях мозга были неодинаковы, но статистически значимой разницы справа и слева не выявлено (таблица 3.1.1.5).

Таблица 3.1.1.5

**Концентрация вторичных продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в полушариях мозга у интактных крыс 1-ой подгруппы**

Изучаемые показатели	Правос полушарие, М (n=5)	Левос полушарие, М (n=5)	Изменение показателя $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ТБК-активные продукты до инкубации (мкмоль/кг ткани)	363,0	367,0	4,6±37,0	>0,05
ТБК-активные продукты после 1,5 часовой инкубации (мкмоль/кг ткани)	428,0	455,0	-27,0±25,0	>0,05
Накопление МДА в процессе 1,5-часовой инкубации (мкмоль/кг ткани)	65,0	88,0	-14,1±5,7	>0,05
Активность СОД (усл.ед.)	1,4	2,3	-0,9±0,24	0,03*
Активность каталазы (усл.ед.)	2,7	2,5	0,2±0,27	>0,05

**Примечание:** \*- отличия между показателями справа и слева по критерию Вилкоксона.

Однако у этой группы животных обнаружена неодинаковая активность СОД в правом и левом полушарии мозга крыс. Слева эта активность СОД была больше, чем справа на 44,0% ( $p = 0,03$ ).

При анализе показателей ПОЛ у крыс 2-ой подгруппы существенных отличий между правым и левым полушарием мозга было обнаружено несколько больше (таблица 3.1.1.6).

Таблица 3.1.1.6

**Концентрация вторичных продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в мозговой ткани интактных крыс 2-ой подгруппы**

Изучаемые показатели	Правое полушарие, М (n=5)	Левое полушарие, М (n=5)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ТБК-активные продукты до инкубации (мкмоль/кг ткани)	336,6	346,0	10,0 $\pm$ 26,92	>0,05
ТБК-активные продукты после 1,5 часовой инкубации (мкмоль/кг)	442,0	390,9	51,1 $\pm$ 33,57	>0,05
Накопление МДА в процессе 1,5 часовой инкубации (мкмоль/кг ткани)	80,0	45,3	34,7 $\pm$ 10,41	0,03*
Активность СОД (усл. ед.)	1,11	2,12	1,0 $\pm$ 0,30	0,03*
Активность каталазы (усл. ед.)	2,85	2,89	0,03 $\pm$ 0,25	>0,05

Примечание: см. предыдущую таблицу

Так, накопление МДА в процессе 1,5 часовой инкубации в левом полушарии было выше, чем в правом ( $p=0,03$ ). В этом же полушарии и большая активность СОД ( $p=0,03$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что показатели ПОЛ и АОЗ в полушариях головного мозга у крыс асимметричны. В обеих подгруппах более выраженной оказалась антиоксидантная активность в левом полушарии головного мозга. Приведенные выше результаты подтверждают предположение о том, что активность реакций ПОЛ и антиоксидантных ферментов в полушариях головного мозга зависят от индивидуальных особенностей, которые не могли не отразиться на прокоагулянтных и фибринолитических свойствах в них. Известно, что более активные процессы ПОЛ и уменьшение АОЗ в тканях приводят к увеличению их прокоагулянтных свойств

[54,55,56,58,62-64,66,68,69,71]. Такая закономерность также характерна и для тканей головного мозга [10,11].

Нами, в частности установлено, что время рекальцификации ( $p=0,03$ ), тромбиновое время ( $p=0,03$ ) и время лизиса эуглобулинов ( $p=0,03$ ) было более коротким при добавлении в бестромбоцитную гомологичную плазму гомогенатов правого полушария мозга у крыс 1-ой подгруппы и левого полушария у крыс 2-ой подгруппы.

Полученные результаты, с одной стороны, подтвердили известную взаимосвязь между активностью реакций ПОЛ, АОЗ, прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами тканей головного мозга, а с другой – показали, что в полушариях мозга имеется биохимическая асимметрия этих показателей. Отсюда, без всякого сомнения, напрашивается вывод о том, что кровь, проходя через полушария мозга, справа и слева, будет по-разному насыщаться прокоагулянтами и фибринолитическими компонентами тканей. Это, естественно, должно приводить и к неодинаковой активности процесса свёртывания крови и фибринолиза в яремных венах справа и слева, что и было нами постулировано раньше (в экспериментах на кошках).

Если это так, то освобождаемые в сосудистое русло прокоагулянтные и фибринолитические компоненты из тканей мозга могут частично адсорбироваться на эритроцитах, изменяя их влияние на свёртывание крови и фибринолиз. Такое возможно потому, что эритроциты, имея большую поверхность, обладают действительно адсорбирующей способностью по отношению к факторам свёртывания крови и фибринолиза. Поэтому, если их, в полученных порциях крови, отделить от плазмы, а затем промыть, то не исключена возможность попадания в смывную жидкость прокоагулянтов и фибринолитических агентов, адсорбированных на их поверхности. В таком случае смыв из эритроцитов должен обладать прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами в зависимости от концентрации этих веществ на их мембране. Чтобы убедиться в такой возможности мы в крови, полученной из яремных вен у кошек, определяли влияние эритроцитов (неотмытых), а также смывов с них на свертывающие и фибринолитические свойства субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы. Как показали наши исследования, эритроциты, полученные из крови правой и левой яремной вены кошек 1-ой подгруппы, неодинаково влияли на свёртывание и фибринолиз субстратной гомологичной бестромбоцитной плазмы (таблица 3.1.1.7).

**Влияние эритроцитов и смыва с них, полученных из крови  
ярменных вен кошек 1-ой подгруппы, на некоторые показатели  
свёртывания и фибринолиза субстратной бестромбоцитной  
гомологичной плазмы**

Исследуемые показатели	Правая ярменная вена, М (n=10)	Левая ярменная вена, М (n=10)	Изменение показателя $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР с эритроцитами (с)	68,0	88,5	20,5±12,42	0,03*
ВР со смывом (с)	82,4	102,0	19,6±6,22	0,03*
ТВ с эритроцитами (с)	24,7	30,8	6,1±3,48	0,03*
ТВ со смывом (с)	31,4	38,6	7,2±2,33	0,03*
ФЭ с эритроцитами (мин)	211,2	297,5	79,8±14,04	0,03*
ФЭ со смывом (с)	122,6	228,0	105,4±31,59	0,03*

**Примечание:** \* - статистические отличия между показателями справа и слева по критерию Вилкоксона; ВР – время рекальцификации, ТВ – тромбиновое время, ФЭ – фибринолиз зуглобулинов.

В этой подгруппе животных коагулирующая активность эритроцитов была более выраженной справа. Об этом свидетельствует тот факт, что время рекальцификации субстратной плазмы при внесении в нее суспензии эритроцитов, полученных из крови правой ярменной вены, было меньшим ( $p=0,03$ ), чем левой. Такая же закономерность выявлена нами в отношении смыва с эритроцитов. По-видимому, в смыв из эритроцитов попали прокоагулянты, адсорбированные на них (при прохождении через мозг). Скорее всего, это те тромбопластические субстанции (тканевой фактор), которые имеются в большом количестве в тканях мозга. Не исключено наличие на поверхности эритроцитов и других прокоагулянтов, попавших в смыв. Такое заключение основано на том, что тромбиновое время, как с эритроцитами, так и со смывом с них достоверно отличается справа и слева. Наконец, эритроциты адсорбировали на своей поверхности и активаторы фибринолиза, которые после отмывания оказались в смыве. Именно смыв уменьшал время растворения сгустка фибрина в субстратной плазме, как справа, так и слева. Справа эта реакция была более выраженной, чем слева ( $p=0,03$ ).

Таким образом, в 1-ой подгруппе животных в ярменных венах асимметрии свёртывания крови и фибринолиза обусловлены факторами, адсорбированными на эритроцитах. В том, что они тканевого (мозгового) происхождения свидетельствуют данные о влиянии тка-

ней полушарий головного мозга этих животных на процессы свёртывания крови и фибринолиза. Как нами показано ранее в этой группе животных влияние тканей полушарий мозга на эти процессы были более выраженными справа (таблица 3.1.1.2).

Однако необходимо заметить, что и сами эритроциты из правой и левой яремной вены имели отличительные друг от друга функциональные особенности, которые также могли повлиять на процесс свёртывания крови. Так, в эритроцитах, полученных из левой яремной вены, было более короткое время их гемолиза в растворе соляной кислоты ( $7,5 \pm 0,83$  мин в крови из правой яремной вены и  $5,0 \pm 0,75$  мин,  $P < 0,05$ , в крови из левой яремной вены).

Во 2-ой подгруппе животных полученные результаты имели противоположный характер (таблица 3.1.1.8).

Таблица 3.1.1.8.

**Влияние эритроцитов и смыва с них, полученных из крови яремных вен кошек 2-ой подгруппы на некоторые показатели свёртывания и фибринолиза субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы**

Изучаемые показатели	Правая яремная вена, М (n=10)	Левая яремная вена, М (n=10)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР с эритроцитами (с)	115,0	74,0	$-41,0 \pm 20,41$	0,03*
ВР со смывом (с)	117,0	94,0	$-23,0 \pm 4,25$	0,03*
ТВ с эритроцитами (с)	28,3	24,0	$-4,3 \pm 2,12$	0,03*
ТВ со смывом (с)	36,0	33,75	$-2,2 \pm 0,37$	0,03*
ФЭ с эритроцитами (мин)	145,0	115,0	$-30,1 \pm 1,18$	0,03*
ФЭ со смывом (мин)	145,0	123,3	$-21,7 \pm 7,87$	0,03*

Примечание: см. таблицу 3.1.1.7.

Как видно из данной таблицы под влиянием эритроцитов из крови левой яремной вены время рекальцификации субстратной плазмы было меньшим ( $p=0,03$ ), чем из крови правой яремной вены. Такая же реакция обнаружена нами и при исследовании смыва с эритроцитов. Подобная закономерность обнаружена нами по отношению к тромбиновому времени и времени лизиса эуглобулинов. Все это свидетельствует о том, что кровь левой яремной вены содержит больше прокоагулянтов и фибринолитических компонентов, поступивших в нее из тканей этой стороны мозга и адсорбировавшихся на эритроцитах.

Время гемолиза эритроцитов (в растворе соляной кислоты в этой группе животных), полученных из крови правой яремной вены на 31,25% короче, чем из левой яремной вены ( $5,5 \pm 0,47$  мин и  $8,0 \pm 0,85$  мин,  $P < 0,05$  – соответственно).

Таким образом, в симметричных регионах кровообращения - яремных венах, кровь обладает разными прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами. Это зависит, прежде всего, от поступления в кровь тканевых факторов гемокоагуляции и фибринолиза из полушарий мозга, а также, в какой-то мере, от активности этих же веществ в эритроцитах. Известно, что серое вещество головного мозга содержит липиды, которые составляют до 32,7% сухого остатка. Среди них на фосфолипиды приходится 25%, что в 1,5 раза больше, чем в печени и в 3-4 раза, чем в сердце. Значительная часть этих фосфолипидов представлена в виде двух фракций – фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина [121], имеющие непосредственное отношение к процессу свёртывания крови [10,25,26,34-40, 54-77,130-132]. Их роль заключается в том, что они создают отрицательный заряд на внутреннем слое фосфолипидов мембран клеток. Активация свёртывания крови начинается лишь после того, как эти фосфолипиды появятся на внешней поверхности клеток. Это касается также и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, которые непосредственно контактируют с кровью. Стимулом для начала такой реакции может быть местное повреждение мембраны, вызванное физическими, химическими, бактериальными, вирусными и другими раздражителями. Под влиянием этих факторов в физиологических условиях происходит дозированное, а при действии патогенных факторов – недозированное проникновение  $Ca^{2+}$  к внутреннему монослою клеточной мембраны. Под влиянием сильных раздражителей существует возможность полного отторжения эндотелия. Повреждение мембран приводит к увеличению продукции тканевого фактора или тромбопластина. Решающее значение в этом принадлежит индуцированной ионами кальция транслокации (перескоку) фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина с внутреннего на внешний монослой клеточной мембраны. Такая транслокация неминуемо вызывает дальнейшую перестройку мембраны и потерю бислойной структуры [25,26]. Вхождение  $Ca^{2+}$  в мембрану блокирует  $Mg^{2+}$ -АТФ-зависимую транслокацию аминокислот, которая переносит фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин из внешнего к внутреннему монослою клеточной мембраны [130-132]. Кроме того, происходит активация  $Ca^{2+}$ -зависимого фермента, который перемещает фосфолипиды между монослоями – скремблазы. Она совместно со свободно действующей АТФ – зависимой флоппазой приводит

к утрате асимметрии мембраны. В результате нарушения равновесия между бислоями мембраны происходит увеличение поверхностного давления на внешнюю поверхность относительно внутренней. Это приводит к выпячиванию плазматической мембраны вовне. В результате такой эффект облегчает сливание микровезикул для выравнивания поверхностного давления между листками бислоя. Таким образом, образование микровезикул является результатом трансмембранного перемещения мембранных фосфолипидов. Эти микровезикулы могут образовывать пузырьки размером от 0,05 до 3,0 мкм. Микровезикулы присутствуют в плазме крови здоровых животных и людей и вносят свой вклад в формирование гемостатического потенциала крови [25]. Вместе с тем, в клетках и тканях нервной системы существуют условия для осуществления процессов ПОЛ в физиологических условиях [3,10,48,78,81]. Активность ПОЛ в центральной нервной системе зависит от содержания антиоксидантов, в частности, аскорбиновой кислоты [125] и каталазы [108], токоферола [82] и других. ПОЛ, как известно, может активно вмешиваться в реакции везикуляции, а поэтому и в процесс свёртывания крови [49,54-77]. Поэтому взаимосвязь между реакциями ПОЛ и гемостазом в разных отделах мозга (справа и слева) может быть в основе того, что процесс свёртывания крови, которая оттекает от его правого или левого полушария будет осуществляться с разной скоростью, т.е. будет проявляться асимметрия гемостаза. Из литературы известно, что у людей с преимущественной активностью правой руки реакции ПОЛ более интенсивно осуществляются в правом полушарии [85]. У крыс также существуют отличия ПОЛ между полушариями головного мозга, что зависит от индивидуальных особенностей организма [5]. Если это действительно так, то совершенно понятно, что показатели гемостаза справа и слева у животных и людей должны быть асимметричны. Разная активность АОЗ и реакций ПОЛ в правом и левом полушарии мозга приводят к циклу вышеописанных реакций с фосфолипидами мембран. В результате это усиливает реакции гемостаза путем выделения (освобождения) в кровообращение микровезикул, т.е. тканевого фактора. Доказательством этого являются наши данные про то, что гомогенаты головного мозга из правого и левого полушарий владеют разной прокоагулянтной и фибринолитической активностью. Эта реакция характеризуется индивидуальными особенностями с преобладанием её у одних животных слева, а у других справа.

Существует также интересная точка зрения, которая в определенной мере дополняет возможности развития асимметрии гемостаза между правым и левым полушарием мозга. Она заключается в том,



что в головном мозге обнаружены пептиды, которые являются асимметричными [50]. Они существенно отличаются в правом и левом полушарии мозга и, возможно, они также определяют латерализацию функций, в том числе и гемостаза. Это актуально еще и потому, что за последние два десятилетия появились работы, которые свидетельствуют про наличие в тканях разных отделов белого и серого вещества головного мозга пептидов, регулирующих свёртывание крови и фибринолиз [34-40,98,99]. Определенный вклад в асимметрию реакций гемостаза в полушариях мозга могут вносить и функциональные отличия эндотелиальных клеток сосудов головного мозга справа и слева, так как они отвечают по-разному на одинаковые эндогенные и экзогенные влияния агентов [52,119]. Так как человек и животные по своему строению и формой стали право-левым объектом природы, то их тело, голова, парные органы, включая и головной мозг, состоят из правых и левых частей. Главная линия эволюции отразилась в нарушении симметрии функций правых и левых частей парных органов [83,87,88,101]. Этот феномен получил название функциональная асимметрия [18,43-45,87,88]. В настоящее время актуальным стал вопрос о сохранении функциональных асимметрий, в том числе и гемостаза, в условиях применения разных фармакологических средств. Этот вопрос сегодня имеет не только фундаментальное, но и практическое клиническое значение [102]. В частности, проблема асимметрий головного мозга стала основой для разработки и получения лекарственных препаратов не только для разных полушарий, но и отделов мозга и других образований правой и левой половины тела.

Так, установлено, что современные позиции о межполушарной асимметрии основаны на концепции детерминированной химиоархитектоники мозга, факторы которой принимают участие в корреляции нарушений и патологических процессов в центральной нервной системе. Перед исследователями центральной фармакоасимметрии открываются новые перспективы при изучении физико-химических, фармакологических и терапевтических особенностей L- и R- препаратов, полученных из мозга плодов, новорожденных и взрослых людей, а также животных [51]. Исследования в области функциональных асимметрий свидетельствуют про выборочное влияние ряда лекарственных препаратов на одно из полушарий головного мозга [102,111,120,122,123,129]. Например, выборочно действует фенозепам, галоперидол, седуксен, аминазин и другие лекарственные препараты на одно из полушарий мозга [79]. При проведении клинических процедур необходимо учитывать, что индивидуальная нейрхимическая асимметрия, как и асимметрия реакций гемостаза, ПОЛ, АОЗ также может усиливать

или снижать действие фармакологических препаратов или латеральных процедур (например, физиотерапевтических), влияя на терапию, которая проводится. Очевидно, наоборот, ряд препаратов, изменяя асимметрию гемокоагуляционных и фибринолитических свойств тканей мозга, способствуют не улучшению, а ухудшению функциональных (адаптивных) реакций организма и даже развитию патологии или просто могут быть неэффективными.

Примером такого действия могут быть антиоксиданты, которые так широко используются и рекламируются в настоящее время. Известно, что их активность в разных регионах организма неодинакова, т.е. имеет место мозаичность, локальность, специфичность антиоксидантной защиты в органах и тканях [4]. Нами в экспериментах на крысах показано, что в тканях мозга их активность асимметрична. Такой результат свидетельствует о том, что использование антиоксидантов (чаще всего различных витаминов) сегодня требует внимательного изучения. Многие из них влияют на гемостаз совершенно по-разному.

Однако система гемостаза имеет асимметричные признаки и в других сосудистых регионах.

### 3.1.2. Право-левые асимметрии крови и её свёртывания в симметричных участках системы кровообращения (бедренные вены) задних конечностей у животных (кошек)

О том, что кровь, оттекая от задних конечностей у животных, обогащается некоторыми компонентами, влияющими на её свёртывание и фибринолиз, из мышц, общеизвестно [20,21,45-77]. Однако обуславливает ли это асимметрию гемостаза в крови в венах справа и слева неизвестно. Мы провели исследование показателей свёртывания крови и фибринолиза в бедренных венах кошек (получая кровь одновременно и одинаковыми приемами - объем шприца, диаметр иголки). Как и в предыдущих исследованиях, мы получили индивидуальные отличия показателей свёртывания крови справа и слева в каждом конкретном опыте. Это дало нам возможность разделить по полученным данным животных на две группы. К 1-ой группе мы отнесли животных с преобладанием свёртывания крови в правой, ко 2-ой группе – в левой бедренной вене.

В 1-ой группе животных время рекальцификации плазмы, тромбиновое время, протромбиновое время, АЧТВ и время лизиса зуглобулинов было меньшим в крови, полученной из правой бедренной вены (таблица 3.1.2.1).

Таблица 3.1.2.1

**Некоторые показатели свёртывания крови и фибринолиза в  
бедренных венах кошек 1-ой группы**

Изучаемые показатели	Правая вена, М (n=10)	Левая вена, М (n=10)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР (с)	113,4	129,0	15,6 $\pm$ 2,67	0,03*
ТВ (с)	36,8	40,4	3,6 $\pm$ 0,4	0,03*
ПВ (с)	11,8	13,5	1,7 $\pm$ 0,58	0,03*
АЧТВ (с)	32,2	36,0	3,8 $\pm$ 1,07	0,03*
ФЭ (мин)	137,3	193,0	55,9 $\pm$ 21,66	0,03*

**Примечание:** \* - статистические отличия между показателями справа и слева по критерию Вилкоксона.

На основании этих данных можно заключить, что у этой группы животных в правой бедренной вене свертывающая и фибринолитическая активность крови более высока, чем в левой.

Во 2-ой исследуемой группе животных нами обнаружена прямо противоположная картина (таблица 3.1.2.2).

Таблица 3.1.2.2

**Некоторые показатели свёртывания крови и фибринолиза в  
бедренных венах кошек 2-ой группы**

Изучаемые показатели	Правая вена, М (n=10)	Левая вена, М (n=10)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР (с)	163,3	128,0	-35,3 $\pm$ 12,47	0,03*
ТВ (с)	34,8	32,6	-2,2 $\pm$ 0,58	0,03*
ПВ (с)	16,3	14,3	2,0 $\pm$ 0,55	0,03*
АЧТВ (с)	26,7	22,0	-4,7 $\pm$ 0,91	0,03*
ФЭ (мин)	276,6	243,0	-33,6 $\pm$ 6,17	0,03*

**Примечание:** см. таблицу 3.1.2.1.

У животных 2-ой группы показатели свёртывания крови и фибринолиза были более выраженными в левой бедренной вене.

Таким образом, нами обнаружены асимметрии гемостаза в крови, которая оттекает от задних конечностей животных по бедренным венам. Можно предположить, что в механизме такой асимметрии лежат факторы, которые также присущи тканям, в частности мышцам, составляющим основную часть конечности. Известно, что факторы свёртывания крови и фибринолиза, которые имеются в скелетной мускулатуре, могут освобождаться в общий кровоток и влиять на этот про-

цесс [20,21,86]. Особенно это детально было показано при синдроме длительного раздавливания мышц, а также в экспериментах на крысах и кошках с оценкой показателей свёртывания крови, которая притекает и оттекает от работающих мышц [20]. Также на кошках было установлено, что при функционировании мышечной ткани в крови бедренных вен увеличивается активность антиоксидантного фермента СОД [20,109,115,116,127]. Из литературы также известно, что активность СОД, каталазы и глутатиона увеличивается в крови локтевой вены людей тренированных к физическим нагрузкам в сравнении с нетренированными людьми, что также свидетельствует про возможность поступления в кровоток из мышечной ткани и веществ, влияющих на свёртывание крови и фибринолиз [21]. Усиление реакций ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в крови, которая оттекает от мышечной ткани, является доказанным фактом. Учитывая корреляционные взаимосвязи между ПОЛ, физиологической антиоксидантной системой и гемостазом [49] можно считать, что в венозной крови появление тканевых факторов (везикул) из мембран мышечной ткани будет влиять на реакции гемостаза в них. Однако их качественный состав не изучен в мышцах при одновременном исследовании справа и слева (симметричных участков).

При исследовании прокоагулянтных свойств гомогенатов, полученных из бедренных мышц, справа и слева, у кошек 1-ой группы нами обнаружено, что они владели высокой активностью, которая преобладала справа (таблица 3.1.2.3).

*Таблица 3.1.2.3*

**Влияние гомогенатов из бедренных мышц кошек 1-ой группы на некоторые показатели свёртывания и фибринолиза субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы**

Это же касается и фибринолитической активности гомогенатов

Исследуемые показатели	Правая мышца, М (n=10)	Левая мышца, М (n=10)	Измененные показатели, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР (с)	50,6	63,4	12,8 $\pm$ 2,65	0,03*
ТВ (с)	30,6	35,4	4,8 $\pm$ 2,11	0,03*
ФЭ (мин)	150,0	176,6	26,6 $\pm$ 7,78	0,03*

мышц, которая была большей справа.

Во 2-ой группе наибольшей прокоагулянтной и фибринолитической активностью обладали гомогенаты левой бедренной мышцы (таблица 3.1.2.4.).

**Влияние гомогенатов бедренных мышц кошек 2-ой группы на некоторые показатели свёртывания и фибринолиза субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы**

Изучаемые показатели	Правая мышца, М (n=10)	Левая мышца, М (n=10)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР (с)	64,4	54,8	-9,6 $\pm$ 2,42	0,03*
ТВ (с)	29,3	24,3	-5,0 $\pm$ 0,89	0,03*
ФЭ (мин)	228,0	189,0	-39,0 $\pm$ 13,45	0,03*

Эти данные показывают, что активность тканевых гемокоагулирующих и фибринолитических компонентов в бедренных мышцах кошек справа и слева разная. Неодинаковой оказалась и активность этих компонентов у других животных. Наибольшая прокоагулянтная активность в бедренных мышцах выявлена нами не только у кошек, а и морских свинок и крыс. Фибринолитические свойства тканей бедренных мышц наиболее выраженными оказались у морских свинок и кроликов. У кур разной в бедренных мышцах была только фибринолитическая активность. У белых крыс, морских свинок и кроликов была разная как прокоагулянтная, так и фибринолитическая активность в бедренных мышцах правой и левой стороны. Все это свидетельствует об асимметричности активности тканевых прокоагулянтов и фибринолитических компонентов в симметричных (бедренных) мышцах различных животных. Т.е. явление это носит общебиологический характер. Поэтому вполне закономерно было ожидать разную активность свёртывания крови и фибринолиза в бедренных венах, несущих её преимущественно от мышц конечностей.

Таким образом, из этих данных следует, что асимметрия свёртывания крови и фибринолиза в бедренных венах кошек обусловлена разной активностью гемокоагуляционных и фибринолитических компонентов бедренных мышц. Такая возможность их поступления из мышц конечностей в кровоток описана в литературе [20,21].

Еще одним доказательством того, что именно тканевые факторы гемокоагуляции и фибринолиза конечностей определяют скорость свёртывания в крови, оттекающей от них, является сравнение показателей гемостаза в бедренной вене и артерии соответствующих сторон. Нами показано, что если в артериальной крови справа время рекальцификации бестромбоцитной плазмы составило 194,0 $\pm$ 8,6 с, то в венозной крови оно было равным 177,1 $\pm$ 5,8 с ( $P < 0,05$ ). Слева наблюдалась

такая же закономерность: в крови из артерии время рекальцификации составило  $217,0 \pm 15,8$  с, а из вены –  $160,0 \pm 14,8$  ( $P < 0,05$ ). Время лизиса зуглобулинов было соответственно: справа –  $215,0 \pm 29,9$  мин и  $132,0 \pm 21,1$  мин ( $P < 0,05$ ), а слева –  $244,0 \pm 25,9$  мин и  $130,0 \pm 35,3$  мин ( $P < 0,05$ ). Если учесть тот факт, что в венозной крови, оттекающей от задних конечностей, увеличивается активность СОД, то объяснима её более высокая фибринолитическая активность [96].

В крови, которая оттекает от конечностей кошек по бедренным венам, эритроциты также по-разному влияли на процесс свёртывания крови и фибринолиз справа и слева. Эти данные представлены в таблице 3.1.2.5

Таблица 3.1.2.5

**Влияние эритроцитов и смыва с них, полученных из крови правой бедренной вены, на свёртывание и фибринолиз субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы**

Изучаемые показатели	Плазма+физиологический раствор (n=10)	Плазма+эритроциты (n=10)	Плазма+смыв с эритроцитов (n=10)
ВР, с	$138,70 \pm 18,50$	$77,00 \pm 5,90^*$	$91,10 \pm 5,00^{**}$ $\Delta 18,18\%$
ТВ, с	$31,30 \pm 1,20$	$26,30 \pm 2,00^*$	$34,20 \pm 2,10^{**}$ $\Delta 30,00\%$
ФЭ, мин	$193,00 \pm 13,60$	$166,00 \pm 26,60$	$152,40 \pm 20,20^*$ $\Delta 8,40\%$

**Примечание:** \*- $P < 0,05$  – статистическая обработка произведена между контролем и опытом; \*\*- $P < 0,05$  – статистическая обработка произведена между показателями с эритроцитами и смывом с них;  $\Delta\%$  - разница показателей с эритроцитами и смывом в относительных величинах.

Из таблицы видно, что в правой бедренной вене эритроциты достоверно сокращали время рекальцификации и тромбиновое время плазмы, т.е. обладали прокоагулянтными свойствами. Эти же свойства присущи и смыву с эритроцитов. Однако в смыве оказались вещества препятствующие свертыванию крови и активирующие фибринолиз.

Эритроциты и смыв с них, полученные из крови левой бедренной вены, оказали такое же, но более выраженное влияние (таблица 3.1.2.6).

**Влияние эритроцитов и смыва с них, полученные из крови левой бедренной вены, на свёртывание и фибринолиз субстратной бес-тромбоцитной гомологичной плазмы**

Исучаемые показатели	Плазма+физиологический раствор (n=10)	Плазма+эритроциты (n=10)	Плазма+смыв с эритроцитов (n=10)
ВР, с	138,70±18,50	85,20±6,10*	107,70±6,40** Δ25,80%
ТВ, с	31,30±1,20	27,00±2,00*	35,10±3,30** Δ30,00%
ФЭ, мин	193,00±13,60	214,00±26,40	110,40±21,00** Δ48,50%

Примечание: см. таблицу 3.1.2.5.

Как показывают результаты проведенного исследования, в правой бедренной вене эритроциты достоверно уменьшали время рекальцификации плазмы на 18,18% ( $P < 0,05$ ), в то время как в левой на 25,80% ( $P < 0,05$ ). Т.е. эритроциты из правой бедренной вены приблизительно в 1,5 раза более активны в прокоагулянтном отношении. Смыв с эритроцитов достоверно уменьшал еще и время лизиса зуглобулинов субстратной плазмы: из правой яремной вены на 8,40% ( $P < 0,05$ ), а левой – на 48,50% ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, эритроциты, полученные из правой и левой бедренной вены у кошек, обладают разными прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами.

Нами проведено исследование деформированности мембран эритроцитов, полученных из правой и левых бедренных вен у кошек. Как свидетельствуют результаты эксперимента, эритроциты из правой бедренной вены имели более выраженную способность к деформированию, в сравнении с эритроцитами левой бедренной вены (рис. 1,2). Это проявлялось в большей деструкции мембран клеток и большему выходу гемоглобина (более интенсивная базофильная окраска белкового содержания, т.е. гемоглобина).

Кроме того, мы проанализировали эритропоэтическую активность костного мозга, полученного из правой и левой большеберцовой кости у кошек. Анализ эритропоэтической активности был проведен нами на основании подсчёта эритробластических островков (рис 3,4). Оказалось, что количество эритробластических островков, в костном мозге, полученном из правой большеберцовой кости почти в 1,5 раза было больше, чем в костном мозге из левой большеберцовой кости (237,0 и 162,0 соответственно,  $P < 0,05$ ).

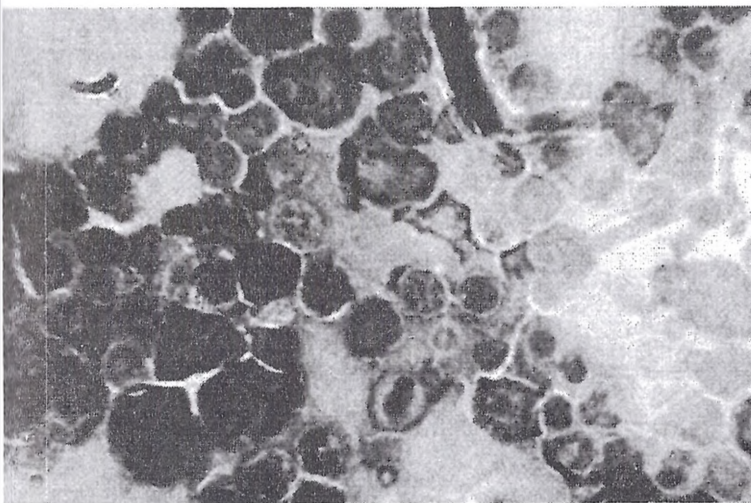


Рис. 1 Кот №2 12.01.02. Объектив х90, окуляр х10, окраска по Паленгейму

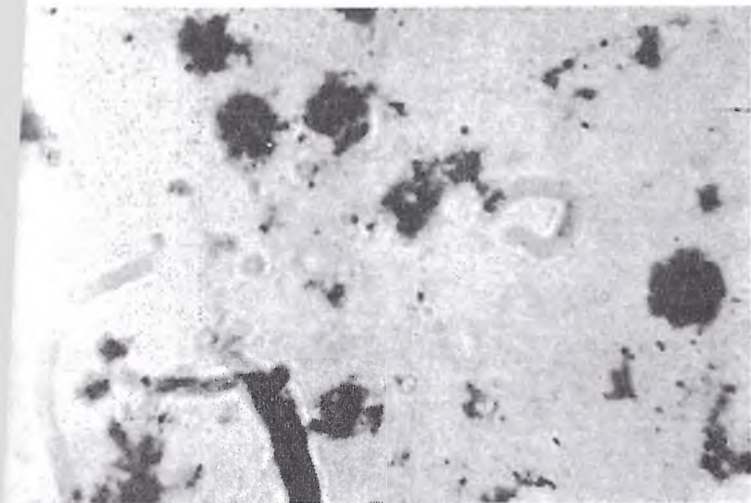


Рис. 2 Кот №2 12.01.02. Объектив х90, окуляр х10, окраска по Паленгейму

*Эритропоэтическая функция костного мозга, полученного из правой (рис.1) и левой (рис. 2) большеберцевидной кости у кошек*



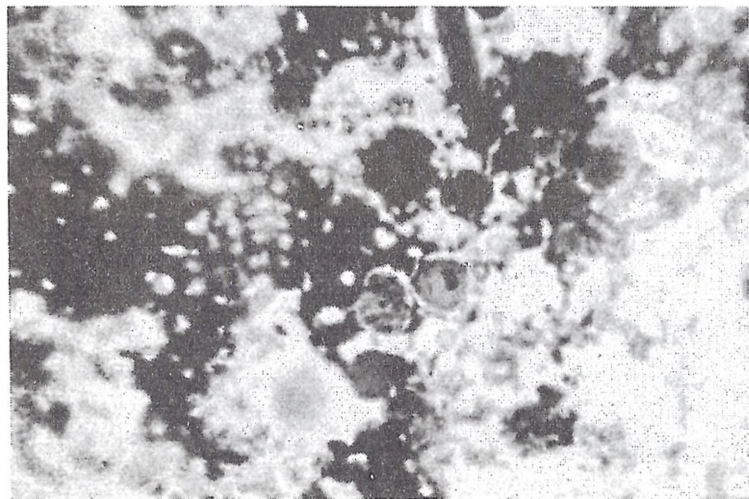


Рис. 3 Ког №2 12.01.02. Объектив х90, окуляр х10, окраска по Папентгейму

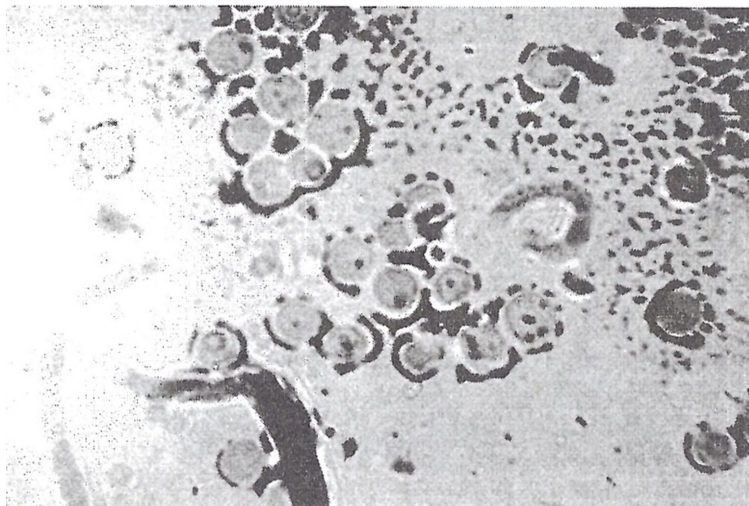


Рис.4 Ког №2 12.01.02. Объектив х90, окуляр х10, окраска по Папентгейму

*Деформируемость мембран эритроцитов, полученных из правой (рис.3) и левой (рис. 4) яремной вены у котов*

Эти результаты, в какой-то мере, доказывают, что более выраженные гемокоагуляционные свойства крови в сосудах кошек (бедренных) справа связаны с большим количеством эритроцитов в них. Это обусловлено большим выходом в кровоток предшественников зрелых эритроцитов из костного мозга, а также большей способностью мембраны этих эритроцитов к деформированности. А известно, что любое повреждение мембраны сопровождается активацией свёртывания крови. В результате деформирования эритроцитарной мембраны, образуются микровезикулы, обладающие прокоагулянтной активностью [25].

Таким образом, в системе кровообращения задних конечностей кошек в её симметричных участках (бедренных венах) свёртывание крови и фибринолиз асимметричны. У одних животных эта асимметрия выявлена с преобладанием гемостаза в правой бедренной вене, у других – в левой бедренной вене. Т.е. асимметрия носила право-левый характер.

### 3.1.3. Право-левые асимметрии крови и её свёртывания в системе кровообращения почек у кошек

Почки оказывают выраженное влияние на процесс свёртывания крови и фибринолиз.

Однако это симметричный орган и естественно возникает вопрос об идентичности процесса гемостаза в правой и левой почке. Это тем более интересно в связи с тем, что в клинической практике регистрируются более частые заболевания одной почки (в, частности, правой при гломерулонефрите). Нами проведены исследования на кошках, у которых в условиях гексеналового наркоза кровь получали одновременно из правой и левой почечной вены и в ней определяли некоторые показатели свёртывания и фибринолиза. Результаты этих исследований приведены в таблице 3.1.3.1.

Из данной таблицы следует, что большинство показателей, характеризующих процесс свёртывания крови и фибринолиза, в каждой из групп животных отличаются в правой и левой почечной вене. У одних животных они преобладают справа, у других – слева, т.е. имеет место право-левая асимметрия.

Эта асимметрия также зависит от активности тканевых факторов гемокоагуляции и фибринолиза почечной ткани. Об этом свидетельствуют данные, полученные в наших исследованиях с гомогенатами почек этих животных.

**Некоторые показатели свёртывания крови и фибринолиза в правой и левой почечной вене у кошек**

Изучаемые показатели	Правая вена, 1-ая подгруппа (n=5)	Левая вена, 1-ая подгруппа (n=5)	Правая вена, 2-ая подгруппа (n=5)	Левая вена, 2-ая подгруппа (n=5)
ВСК, с	219,1±25,70	321,0±24,01*	329,0±18,10	242,1±15,4*
ВРТП, с	79,2±5,73	94,1±4,32*	81,1±3,44	68,2±2,72*
ВРБП, с	104,1±11,70	127,1±10,40*	91,6±4,65	79,8±4,21*
ПВ, с	20,1±0,57	21,1±0,57*	20,9±0,5	19,3±0,5*
ТВТП, с	19,2±1,30	16,1±0,51*	14,0±1,68	19,5±1,32*
ТВБП, с	21,3±2,65	25,2±2,60*	22,2±1,66	19,2±1,32*
АЧТВ, с	15,3±0,88	16,7±0,66*	16,6±0,57	19,2±1,32*
Ф, г/л	1,94±0,21	3,44±0,83	3,33±0,52	2,46±0,44*
ЭЛСТП, мин	57,0±5,83	85,1±19,7	186,2±33,3	143,2±23,5*
ЭЛСБП, мин	85,8±13,5	113,1±24,2*	113,1±39,6	66,3±25,1*
ЕЛС, %	24,2±5,31	38,3±4,79*	46,7±12,3	30,1±10,2*
ПС, %	17,2±6,73	28,8±10,4	35,8±5,62	19,2±4,64*

**Примечание:** ВСК – время свёртывания крови, ВРТП – время рекальцификации тромбоцитной плазмы, ВРБП – время рекальцификации бестромбоцитной плазмы, ПВ – протромбиновое время, ТВТП – тромбиновое время тромбоцитной плазмы, ТВБП – тромбиновое время бестромбоцитной плазмы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, Ф – фибриноген, ЭЛСТП – эуглобулиновый лизис сгустка тромбоцитной плазмы, ЭЛСБП – эуглобулиновый лизис сгустка бестромбоцитной плазмы, ЕЛС – естественный лизис сгустка, ПС – плотность сгустка.

У других представителей животных (кур, крыс, морских свинок, кроликов) и людей ткани почек также содержат прокоагулянты и фибринолитические компоненты разной активности. Высокими прокоагулянтными свойствами обладают почки крыс, морских свинок, кроликов. Фибринолитические свойства наиболее присущи в тканях почек крыс, морских свинок и кроликов. У морских свинок и людей в почках высокий уровень антитромбинов. В почках у этих всех животных и людей вещества, влияющие на свёртывание крови и фибринолиз, имеют разную активность справа и слева [90-92].

Отсюда следует, что при нормальном синтезе факторов системы гемостаза (веществ прокоагулянтного и антикоагулянтного действия, активаторы и ингибиторы фибринолиза) и постоянном их поступлении в кровоток, региональные различия функционирования системы гемостаза существенным образом зависят от активности тканевых факторов гемостаза отдельных органов, тканей различных бассейнов системы кровообращения.

Таким образом, все эти исследования показывают, что в симметричных участках системы кровообращения (в данном случае в яремных, бедренных и почечных венах у кошек) свёртывание крови и фибринолиз неодинаковы. У одних животных показатели гемостаза преобладали в правых, у других - в левых сосудах. Т.е. имеется праволевая асимметрия гемостаза. Из наших данных следует, что в её происхождении важную роль играют местные факторы гемокоагуляции тканевого происхождения. Кровь, проходя через симметричные органы (правую и левую половину мозга, правую и левую конечность, правую и левую почку), обогащается их тканевыми гемокоагулирующими и фибринолитическими компонентами, имеющими разную активность. По-видимому, такая реакция присуща различным животным и людям, так как активность тканевых гемокоагулирующих и фибринолитических соединений в парных (симметричных органах) у них различна. Если это так, то и у людей, кровь, оттекая от симметричных органов (тканей) по сосудам (например, локтевым венам, где чаще всего её и забирают для клинического анализа) будет иметь разную свертывающую и фибринолитическую активность.

#### **3.1.4. Право-левые асимметрии крови и её свёртывания в локтевых венах и капиллярах рук у людей.**

У 25 практически здоровых людей (в возрасте 35-40 лет) мужского пола определяли показатели свёртывания крови, полученной одновременно (двумя исследователями) из правой и левой локтевой вены. У одних людей (14 человек), показатели гемостаза преобладали в крови, полученной из правой локтевой вены, у других людей - из левой локтевой вены (11 человек). Результаты этих исследований представлены в таблице 3.1.4.1.

Из таблицы следует, что у лиц 1-ой группы время рекальцификации тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы, полученных из крови левой локтевой вены удлинено по сравнению с правой веной на 25,6% и 40,5% соответственно ( $P < 0,05$ ). Такая же направленность обнаружена нами в отношении тромбинового времени тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы (на 13,4% и 13,0% соответственно,  $P < 0,05$ ), АЧТВ (на 15,6%,  $P < 0,05$ ), ЭЛСТП и ЭЛСБП (на 29,8 и 28,9%,  $p < 0,05$ ). Концентрация фибриногена была большей в крови из левой локтевой вены на 18,5% ,в сравнении с правой веной( $P < 0,05$ ).

**Некоторые показатели свёртывания крови в правой и левой локтевой вене у людей**

Исучаемые показатели	Правая вена, 1-ая группа (n=14)	Левая вена, 1-ая группа (n=14)	Правая вена, 2-ая группа (n=11)	Левая вена, 2-ая группа (n=11)
ВРТП, с	109,40±8,93	137,5±10,55*	114,49±12,21	91,70±9,16
ВРБП, с	132,07±9,7	185,77±17,04*	151,1±16,61	120±11,14*
ТВТП, с	17,1±1,87	19,40±2,01*	17,25±0,83	14,87±0,89*
ТВБП, с	17,38±1,22	20,15±1,27*	22,22±4,40	20,60±4,09*
АЧТВ, с	27,54±1,14	31,81±1,52*	38,50±3,56	29,50±2,09*
Ф, г/л	1,94±0,08	2,30±0,03*	2,45±0,07	2,0±0,04*
ЭЛСТП, мин	100,0±10,48	129,80±3,46*	160,0±12,36	111,1±3,16*
ЭЛСБП, мин	135,5±9,20	173,50±16,75*	161,4±10,05	129,28±7,00*

**Примечание:** см. таблицу 3.1.3.1.

У лиц 2-ой группы результаты были прямо противоположны. ВРТП и ВРБП было короче в крови из левой локтевой вены на 19,8% и 21,0% соответственно ( $P<0,05$ ), ТВТП и ТВБП на 13,7% и 7,2% ( $p<0,05$ ), АЧТВ на 23,3% ( $p<0,05$ ), ЭЛСТП и ЭЛСБП соответственно на 30,6% и 19,9% ( $p<0,05$ ). Концентрация фибриногена была меньшей в крови, полученной из левой локтевой вены на 18,3% ( $p<0,05$ ).

Кроме того, нами было обнаружено, что в 1-ой группе людей в крови, полученной из левой локтевой вены, меньшей была СОЭ (на 61,1%,  $p<0,05$ ), вязкость (на 66,67%,  $p<0,05$ ) и время гемолиза эритроцитов в соляной кислоте (на 60,0%,  $p<0,05$ ). Обратные взаимоотношения были получены между этими показателями у людей 2-ой группы.

Венозная кровь, которую мы получали у людей, давала нам возможность оценить роль эритроцитов в реологических её свойствах, а также определить значение этих форменных элементов в асимметриях реакций гемостаза, обнаруженных нами в плазме. Вначале нами проведен корреляционный анализ между количеством эритроцитов и уровнем других реологических показателей крови. Нами установлено, что для гематокрита, среднего содержания гемоглобина в одном эритроците и среднего объема одного эритроцита фактический коэффициент корреляции превышал критический коэффициент. Это можно считать как сильную взаимосвязь между количеством эритроцитов и указанными показателями с наличием асимметрии. Проведенный анализ реологических свойств эритроцитов, полученных из правой и левой кубитальной вены у людей, продемонстрировал выраженную право-левую асимметрию вязкости крови (с использованием метода

непараметрической статистики – критерию Вилкоксона). Мы можем утверждать, что асимметрия реологических свойств крови между левой и правой кубитальными венами зависит от её вязкости.

На втором этапе этих исследований мы провели оценку вклада гемокоагуляционных свойств эритроцитов в детерминацию реологических свойств крови и определили наличие их асимметрии в крови, полученной из кубитальных вен здоровых людей. Проведя статистическую обработку полученных данных (используя методы корреляционного, регрессивного анализа, критерия Стьюдента, Вилкоксона и Хи<sup>2</sup>) относительно показателей реологических свойств, эритроцитарного гемостаза и их асимметрии в правой и левой кубитальной вене, мы обнаружили следующие факты. В кубитальных венах среди реологических показателей крови достоверно можно говорить только о право-левосторонней асимметрии вязкости крови. А среди показателей, характеризующих эритроцитарное звено системы гемостаза, можно выделить достоверную асимметричность тромбинового времени субстратной бестромбоцитной гомологичной плазмы при добавлении в неё эритроцитов и смыва с них, полученных из крови кубитальных вен справа и слева.

Кроме того, мы обследовали некоторые реологические показатели и гемостаза в капиллярной крови (из симметричных пальцев рук) левой и правой. Нами обнаружено, что в капиллярной крови у людей достоверно выражена асимметрия реологических свойств крови. Количество эритроцитов, СОЭ, концентрация гемоглобина была большей у правой, а у левой – слева. Показатели эритроцитарного гемостаза не оказывали достоверного существенного влияния на детерминацию реологии, и их асимметрия – на асимметрию реологии у правой и левой.

Реологические свойства крови детерминируются состоянием эритроцитарных мембран и количеством эритроцитов, определяющих вязкость. Вязкость крови является макрореологическим показателем [80]. Её коррекцию и деформированность эритроцитов относят к наиболее важным механизмам улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции [23]. У людей, нами в бассейне кубитальных вен, обнаружено, что на реологию и её асимметрию в большей степени влияли показатели эритроцитарного гемостаза и вязкости крови. А в капиллярной крови существенный вклад в детерминацию реологии и её асимметрии внесли эритроциты, концентрация гемоглобина, СОЭ, вязкость и время максимума гемолиза. Причем у правой эти особенности (кроме, СОЭ) превалировали справа, а у левой - слева.

В организме человека и животных функциональная активность эритроцитов регулируется нервной системой [84] и можно думать, что на асимметрию системы эритрона будет влиять моторная асимметрия конечностей, асимметрия полушарий головного мозга, в частности, и асимметрия заряда клеток мозга [82]. Однако на функционирование эритрона могут влиять и гуморальные факторы. Гемореологический статус организма разный в условиях нормального и измененного сосудистого русла [16]. Известна асимметричность расположения эритроцитарного фермента ацетилхолинэстеразы (обуславливает группу крови Yt, так как антиген этой группы крови расположен в молекуле этого энзима). Нарушение экспрессии асимметричного диметиларгинина приводит к эндотелиальной дисфункции, в частности, к снижению синтеза окиси азота [104,116], важнейшего антиагреганта (111,112,123). Любая эндотелиодисфункция, как известно, является триггерным механизмом развития многих гемостазиопатий. А эритроциты экспрессируют много адгезивных молекул взаимодействия с эндотелием (некоторые рецепторы адгезии, например, CD36, VLA-4 экспрессируются лишь незрелыми эритроидными клетками), принимая участие в эритропоэзе [127].

В настоящее время изучению роли окиси азота в физиологических и патологических реакциях организма, в частности, связанных с реологией и гемокоагуляцией придается большое значение [33,53,108]. Известно, что базальный уровень внутриклеточного кальция влияет на освобождение окиси азота. Именно электрофизиологические свойства кальциевых каналов эндотелия определяют, в конечном счёте, потенциал мембраны. Гиперполяризация мембран эндотелиоцитов способствует проникновению ионов кальция в клетку и увеличивает уровень внутриклеточного кальция. Окись азота освобождается при поступлении ионов кальция извне, когда исчерпывается его внутриклеточное депо. А если это так, то окись азота должна снижать отрицательный заряд мембраны, уменьшать степень гиперполяризации, открывая кальциевые каналы и выключая тем самым выход ионов кальция, которые влияют на активность эритроцитов, в частности, принимают участие в регуляции мембранной асимметрии [125]. Окись азота в физиологических условиях владеет способностью увеличивать внутриклеточное содержание цГМФ. цАМФ стабилизирует мембраны клеток, в том числе и эритроцитов, а цГМФ их дестабилизирует. Имеются данные про то, что в артериальной крови соотношение цАМФ/цГМФ в три раза меньше, чем в венозной кубитальной крови. Поэтому эритроциты из кубитальных вен владеют повышенной способностью к деформированности и гемолизу [6]. Учитывая важную роль окиси азота в про-

цессах агрегации эритроцитов (а она будет определять реологическое состояние крови) и её влияние на заряд и стабилизацию мембран клеток крови, асимметрия реологических свойств крови в симметричных сосудистых регионах может зависеть от асимметрии концентрации окиси азота справа и слева.

Кроме того, гемоглобин может увеличивать экспрессию эндотелина-1 (антагониста окиси азота, антиагреганта и вазодиллятора) путем снижения уровня окиси азота в крови [117]. Т.е. асимметричность распределения окиси азота может влиять на асимметричность уровня гемоглобина. Возможно, асимметричность концентрации окиси азота является одним из факторов, который обуславливает асимметричность реологических свойств крови и эритроцитарного звена системы гемостаза у людей в ходе наших исследований.

На многие биохимические процессы в организме влияет дофамин через специфические рецепторы, которые имеют асимметричное распределение в структурах, например, головного мозга [85]. Кроме того, известна явная асимметрия распределения самого дофамина. Дофамин активирует или ингибирует аденилатциклазу. Она, как известно, играет значительную роль в функционировании эритроцитов. В лимфоцитах он вызывает синтез фосфатидилхолина, фосфатидилмонометила, увеличение входа кальция, что обусловлено уменьшением вязкости мембран вследствие увеличения синтеза фосфолипидов. Асимметричное распределение в организме и норадреналина. Активность фермента моноаминоксидазы, которая разрушает норадреналин, больше в левой гемисфере. Поэтому правое полушарие имеет больший уровень норадреналина. Это может объяснить, почему некоторые реологические свойства эритроцитов у левшей преобладают справа, чем слева. Известно, также, что в регионе кубитальных вен незначительная концентрация миоглобина, что, возможно, справедливо и для гемоглобина крови. Асимметричность СОЭ, скорее всего, связана с разным количеством эритроцитов [17], а может и с асимметричностью высокомолекулярных белков [1]. К таким белкам относят фибриноген и глобулины – главные регуляторы СОЭ и свёртывания крови. Асимметрия фибриногена подтверждена нашими исследованиями (см. таблицу 3.1.4.1.).

Наконец, асимметрия реологических свойств крови и эритроцитарного звена системы гемостаза в кубитальных венах и капиллярной крови у людей может быть связана с разной эритропоэтической функцией костного мозга левой и правой конечности. Во всяком случае, экспериментальными исследованиями, проведенными с костным мозгом конечностей у крыс и кошек, нами установлена асимметрия



«эритробластических островков» (особых клеточных структур костного мозга) [24]. Эритробластические островки являются структурно-функциональными единицами эритропоэза и представляют собой многоклеточные образования, которые состоят из нескольких слоев эритроидных клеток и расположенного центрально макрофага. В соответствии с современной терминологией, макрофаг эритробластического островка называют центральным макрофагом, а эритроидные клетки – короной островка [42]. По нашим данным, у кошек и крыс имеется явная асимметрия таких островков, с преимущественным их наличием справа (рис.1,2). Это совпадает с данными других авторов [105-107]. Возможно, это один из самых важных фактов, имеющих значение в преобладании количества эритроцитов и, соответственно, прокоагулянтных и фибринолитических свойств в симметричных сосудах животных и человека.

Общий профиль асимметрий для конечностей не является дефинитивно определенным, в тоже время имеются данные, что профиль асимметрии моторного анализатора является разным. Доказательством этого служат случаи, когда у одного и того же человека ведущей является правая рука, но левая нога. По результатам проведенных нами экспериментов на капиллярной крови правой и левой после проведенной статистики результатов нами не был выявлен индивидуальный профиль асимметрии (у правой изучаемые показатели преобладали справа, у левой – слева). Однако если анализировать данные по каждому отдельному опыту, то у одного и того же исследуемого (правши или левши) одни показатели преобладали справа, а другие слева. Это и есть проявлением индивидуального профиля асимметрии у левой и правой. Индивидуальный профиль асимметрии крови может быть оценен и без учета левшества у людей. Об этом свидетельствуют результаты наших исследований, проведенных на капиллярной крови и в бассейне кубитальных вен у людей, что соответствует и данным литературы [8]. Кроме того, следует учесть, что мы определяли профиль асимметрии у правой и левой не только из принципа ведущей конечности (хотя эта методика и есть основной для оценки профиля моторной асимметрии у людей), а и использовали общепринятые методы (проба Наполеона, ведущий палец, ведущий глаз). В большинстве случаев ведущая конечность на момент обследования (независимо на то, правша или левша) оказывает существенное влияние на формирование «типа реакции» – правый или левый. Про это же свидетельствуют и результаты подобных работ [89].

Картина крови и её асимметрия могут в значительной мере зависеть и от индивидуального профиля биохимической межполушар-

ной асимметрии [79]. Кроме того, на наш взгляд, следует принять во внимание данные, согласно которым правое полушарие (является доминирующим у левшей) выполняет важную роль в регуляции внутренней среды, гомеостаза, иммунной системы [100,101]. Известно, что левши чаще болеют, чем правши. Это может быть связано с тем, что активность полушарий очень близка и поэтому иммунитет у таких людей ослаблен. Адаптивные возможности организма определяются выраженностью функциональных асимметрий. Относительно связи показателей крови с типом асимметрии (левша или правша) имеются данные об особенностях иммунной защиты леворуких детей. Они, как известно, менее адаптивны к условиям внешней среды вследствие недостаточного развития системы иммунной защиты [113] и склонны к развитию аллергических реакций [126].

Таким образом, к главным факторам, которые обуславливают асимметрию реологических свойств крови и эритроцитарного гемостаза у людей (и животных) в симметричных сосудистых регионах можно отнести морфо-функциональную асимметрию полушарий головного мозга и автономной нервной системы, биохимическую асимметрию веществ в полушариях мозга, стенке сосудов, скелетных мышцах, асимметрию эритропоэза.

### *3.1.5. Переднезадние (у животных) или верхне-нижние (у людей) асимметрии крови и её свёртывания*

Имеются представления о том, что на поверхности тела человека и животных существует определенное распределение зарядов (голова, правая рука, правая половина тела имеют положительный заряд, а левая – отрицательный) и поэтому тело представляет собой диполь [27]. Этот диполь может быть ориентирован не только в право-левом, но и в верхне-нижнем направлении [19]. Согласно такому представлению можно было бы ожидать и асимметричность системы гемостаза в верхне-нижнем (у человека) или переднезаднем (у животных) диполе.

Анализируя данные, полученные нами в экспериментах на кошках, мы обнаружили существенное отличие показателей гемостаза между яремной и бедренной веной. В частности, у кошек 1-ой группы (о принципе деления животных на группы мы указывали выше) в правой яремной вене показатели гемостаза были более выраженными, чем в правой бедренной вене (таблица 3.1.5.1).

Из таблицы следует, что время рекальцификации плазмы крови из яремной вены короче, чем из крови бедренной.

### Некоторые показатели свёртывания крови и фибринолиза в яремных и бедренных венах справа у кошек 1-ой группы

Исучасмые показатели	Яремная вена (n=5)	Бедренная вена (n=5)	Изменение показателя, $\Delta \pm m$	Критерий Вилкоксона
ВР (с)	89,5	113,4	23,9 $\pm$ 4,50	0,03*
ТВ (с)	32,2	36,8	4,6 $\pm$ 2,15	0,03*
ПВ (с)	11,7	11,8	0,1 $\pm$ 0,64	>0,05
АЧТВ (с)	26,2	32,2	6,0 $\pm$ 2,81	0,03*
ФЭ (мин)	180,6	137,3	-49,3 $\pm$ 23,45	0,03*

Подтверждением наличия переднезадней асимметрии гемостаза у этих животных является также достоверная разница по показателю тромбинового времени, АЧТВ и времени лизиса эуглобулинов.

В крови, полученной из яремной и бедренной вен слева, достоверные отличия мы обнаружили только по АЧТВ (в крови из яремной вены оно составило 28,8с, а в крови из бедренной вены – 36,0 с,  $P=0,03$ ).

Из полученных данных следует, что у этих животных показатели свёртывания крови асимметричны, в яремной вене они преобладают над показателями в бедренной вене. Аналогичные данные получены нами и у кошек (2-ой группы) в левой яремной вене в сравнении с бедренной веной.

Таким образом, у интактных животных (кошек) выявлена асимметрия свёртывания крови не только между правыми и левыми симметричными участками кровообращения (яремные, бедренные и почечные вены справа и слева), но и между яремными и бедренными венами на одной стороне (или справа, или слева).

Однако практически более 90% литературы по гомеостазиологии посвящены обсуждению сведений, полученных при исследовании крови, забранной из вен верхних конечностей здоровых и больных людей (да еще не всегда с одной и той же стороны у одного и того же человека при неоднократном исследовании!). В тоже время, как можно опираться на полученные таким образом данные, если патологические процессы локализованы не в руках, а, например, в ногах (или в других органах). Как правило, в таких случаях прибегают к сравнению с экспериментальными данными, основываясь на результатах исследований крови, забранной у животных из соответствующих регионарных вен. Однако интерпретировать эти данные следует с большой осторожностью, так как у животных имеются особенности гемостаза.

Вместе с тем, в литературе имеются данные о существенных отличиях в свёртывании крови, которая оттекает от верхних и нижних

конечностей у здоровых людей[6]. Установлено, что, в цельной крови, изъятой из общей подвздошной вены, процесс появления активного тромбoplastина происходил быстрее всего, чем в других сосудистых регионах, включая и кубитальные вены. Там же, в крови подвздошной вены, быстрее всего протекала третья фаза свёртывания крови. На максимальную быстроту образования фибрина в цельной крови, забранной из общей подвздошной вены (по сравнению с другими регионами), также указывало резкое увеличение угловой константы тромбозластографического индекса «i». Таким образом, процессы свёртывания цельной крови (по данным тромбозластографии), быстрее и интенсивнее всего происходили в общей подвздошной вене.

В нативной плазме из вен нижних конечностей 1-ая и 2-ая фазы свертывания протекают интенсивнее, нежели в других регионах кровообращения. Так, например, в нативной плазме из общей подвздошной вены биохимический показатель – тромбиновое время было самым быстрым –  $19,0 \pm 0,6$ с. В то же время аналогичный показатель в нативной плазме, взятой из кубитальной вены, был самым медленным –  $29,7 \pm 1,3$ с ( $P < 0,01$ ).

Тромбоциты, пройдя через ткани нижних конечностей, приобретают свойства резко ускорять процессы свёртывания крови. В частности, скорость агрегации тромбоцитов, инициированной подпорговой дозой АДФ, была самой быстрой именно в нативной плазме крови, полученной из общей подвздошной вены. Это объясняется тем, что в крови, взятой из общей подвздошной вены, активность гидроперекисей липидов практически в 3 раза превышала таковую в крови из других регионов. Т.е., система микроциркуляции нижних конечностей гораздо активнее, чем аналогичные системы синтезируют факторы, активизирующие синтез тромбоксанов из арахидоновых кислот. В результате в регионе именно общей подвздошной вены происходит более активное образование тромбина и фибрина. Это еще раз подтверждает факт наибольшей чувствительности региона нижних конечностей к тромбообразованию у вполне здоровых людей. Вероятно, этим и объясняется такая частота тромбозов вен нижних конечностей при самых различных заболеваниях.

Таким образом, представленные данные подтверждают тот факт, что не только у животных, но и у людей имеются асимметрии гемостаза между показателями крови, полученной из нижних и верхних конечностей. Мы считаем, что в основе возникающих асимметрий гемостаза лево-правого или ниже-верхнего характера главная роль отводится тканевым факторам. Давно доказано, что даже в физиологических условиях у высших млекопитающих, включая и человека,

любые физические и эмоциональные нагрузки вызывают травматизацию эндотелиальных клеток сосудов. Такая физиологическая травматизация может затрагивать как отдельные эндотелиальные клетки, так и их значительные группы в тех или иных сосудистых регионах. Например, самый простой и самый частый пример такой физиологической травматизации сосудов - это воздействие на сосудистую систему избыточного перфузионного давления крови. Оно возникает при любой физической работе, или при ходьбе, или при беге. Аналогичным повреждающим моментом обладают любые эмоциональные всплески: позитивные и негативные. Механизмы повреждения эндотелиальных мембран весьма различаются, как при физических нагрузках, так и при стрессах. Однако, эффект повреждения эндотелия сосудов практически всегда один и тот же. Этот феномен заключается в частичном или полном разрушении мембран эндотелиальной клетки, или целой группы клеток. В любом возрасте – от грудного, до самого старческого – эндотелиальные клетки травмируются, и это есть явление физиологическое [2]. При повреждении мембраны эндотелиальной клетки тканевые факторы гемостаза вымываются в сосудистое русло. Одним из таких факторов является тромбопластин (тканевой фактор). Данный фактор гемостаза является весьма активным ферментом свёртывания крови. Он уносится током крови от мест повреждения и способствует тому, что в каждом сосудистом регионе, отекающая от него кровь обладает разной свертывающей активностью. Как мы уже указывали ранее, наиболее активно стимуляция процессов свёртывания происходит в конечностях (более всего нижних). Это возможно связано с преимущественной нагрузкой на данные сосудистые регионы в процессе обычной жизнедеятельности (например, во время ходьбы). В итоге получается, что в этих условиях, возникающая асимметрия гемостаза в симметричных регионах кровообращения является физиологической. Она обеспечивает адаптивные функции организма в физиологических условиях при его напряжении (физическом или эмоциональном). И играет роль адаптации к меняющимся условиям жизнедеятельности. Однако физиологические «повреждения» эндотелия сосудов (тканей органов) могут стать патологическими. В этом случае асимметрия гемостаза также станет патологической. Естественно возникает вопрос о возможностях снижения такого повреждения и перехода физиологической асимметрии гемостаза - в патологическую. С нашей точки зрения, таким фактором, который может поддерживать состояние физиологической асимметрии гемостаза является низкоинтенсивное электромагнитное поляризованное воздействие светом [73,74,76,77], как наиболее эффективного компонента солнечного света [13-15].

### Литература к главе 3.

1. Абдулкадыров К.М, Рукавицын О.А., Шилова Е.Р., Удальева Е.Ю. Гематологические синдромы в общей клинической практике: Справочник. - СПб: Специальная литература, ЭЛБИ, 1999.-127с.
2. Балуда В.П. Система гемостаза и гомеостаз.- В кн.: Гомеостаз. - М., Медицина. - 1981. - С.461-490.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.- М.: Медицина, 1989.-С.40-85.
4. Бобирьев В.М., Рябушко М.М., Дворник І.Л. Тканинна специфічність систем антиоксидантного захисту як основа диференційованої фармакотерапії антиоксидантами // Фізіологічний журнал. - 2002. - Т.48, №2. - С. 87.
5. Варганян Г.А., Клементьев Б.И. Химическая симметрия и асимметрия головного мозга.- М.: Медицина, 1991.-190с.
6. Воробьев В. Физиология гемостаза.- Ростов: Проф - Пресс, 2004. - 192с.
7. Горбунова Н.А. Функциональное состояние системы гемостаза на различных уровнях сосудистого русла в экспериментальных условиях // Тезисы докладов Всесоюзного совещания «Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии».- Барнаул, 1982. - С.67-71.
8. Гостев А., Петров М., Марченко К., Моргуи С., Кулик О., Ярошенко Р. Показники периферійної крові з правої та лівої вени у людей // Тези доповіді 59-ї студентської наукової конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини»: 23-24 квітня 2003 р.- Полтава, 2003. - С.74.
9. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии.- К.: Здоровье, 2000.-156с.
10. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Мищенко И.В. Значение церебральных сосудов и тканей мозга в активации перекисного окисления липидов и гемостаза при диете, ограниченной антиоксидантами // Экспериментальна та клінічна медицина. - 2000. - №4. - С.22-24.
11. Гришко Ю.М. Особенности свёртывания крови, оттекающей от головного мозга справа и слева // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2003. - Т.3, Вип. 1(5). - С. 9-12.
12. Гришко Ю.М., Коковська О.В., Островська Т.І., Ткач О.О., Таряник К.А. Тканинна ланка системи гемостазу та її асиметрія в нормі та при гострому порушенні мозкового кровообігу // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини».- Донецьк, 2002. - С.112.
13. Гуляр С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов // БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы. Материалы юбилейной конференции. - К.: Цептер. - 1999. - С.6-21.
14. Гуляр С.А. (научн. ред.) БИОПТРОН-цветотерапия // Руководство.- Киев: Цептер.-1999.-104с.

15. Гуляр С.А., Косаковський А.Л. (Научн.ред.). Застосування біоптрон-пайлер-світла в медицині (начально-методичний посібник). - К.: Цептер. - 2004. - 80 с.
16. Гущин А.Г., Муравьев А.В., Шаскина И.К. Гемореологический статус организма в условиях нормального и измененного сосудистого тонуса // Физиология человека. - 2001. - Т.27, №4. - С. 82-84.
17. Дзись Є.І. Гемоцитограма (клінічний аналіз крові): Методичні рекомендації. - Львів, 2003. - 36с.
18. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Пространственно-временная гипотеза асимметрий мозга и психики человека // Архив психиатрии. - 1997. - №12-13. - С. 26-30.
19. Дроздовская А.А. Биомеханическая трехдипольная модель биополя человека // Материалы IV Международного конгресса « Эниология XXI века». - Одесса, 2001. - С.11-18.
20. Еремина Е.Л. Влияние различных функциональных состояний мышечной ткани на свёртывание крови и фибринолиз: Автореф. дис... к.мед.н. Киев, 1982. - 21 с.
21. Ерьоміна О.Л. Клініко фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань: Автореф. дис... д.мед.н. Дніпропетровськ, 1994. - 48с.
22. Журавлев А.И. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. - М.: Наука, 1982. - С. 3-6.
23. Замышляев А.В. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией: Автореф. дисс... к.мед.н. Ярославль, 2002. - 22с.
24. Захаров Ю.М. Молекулярные и клеточно-клеточные механизмы регуляции эритропоэза // РАМН. - 2000, №2. - С. 4-10.
25. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. - Казань: Фэн, 2000. - 364 с.
26. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Зубаирова Л.Д. Механизмы острой гиперкоагулемии после острой кровопотери // Материалы первой Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2003. - С.28.
27. Казначеев В.П., Чуприков А.П. Функциональная асимметрия и адаптация человека // Функциональная асимметрия и адаптация человека. - М., 1976. - С. 10-16.
28. 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.
29. Коковська О.В. Асиметрія системи згортання крові в різних регіонах системи кровообігу // Тези доповідей III Міжнародної медичної конференції студентів та молодих вчених «Медицина – здоров'я – XXI сторіччя», - Дніпропетровськ, 2002.-С.24.

30. **Коковська О.В.** Асиметрія згортання крові в симетричних ділянках системи кровообігу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2003. - Т.3, Вип1 (5). - С.14-16.
31. **Коковська О.В.** Особливості згортання крові в симетричних ділянках системи кровообігу у людей та тварин : Автореф. дис... к.мед.н., Донецьк. - 2004. - 18с.
32. **Коковська О.В., Міщенко І.В., Торяник К.А.** Асиметрія згортання крові та фібринолізу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2003. - Т.3, Вип.2 (6).- С. 9-11.
33. **Коркушко О.В., Лишнева В.Ю.** Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003, №2. - С. 4-15.
34. **Кузник Б.И.** Цитомедины – семья пептидов на все случаи жизни // Материалы симпозиума «Пептидные биорегуляторы – цитомедины».- СПб., 1992.- С.83-84.
35. **Кузник Б.И.** Физиология и патология системы крови.-Чита: «Поиск», 2001.-284с.
36. **Кузник Б.И., Альфонсов В.В., Витковский Ю.А.** Кровь, лимфа, тканевая жидкость, взаимосвязи в процессе коагуляции и фибринолиза // Материалы первой Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии».-М., 2003.-С.35-36.
37. **Кузник Б.И., Котовщикова М.А.** К объективной оценке истинной ретракции кровяного сгустка // Лабораторное дело.-1964.-№9.-С.524-526.
38. **Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Цитомедины. СПб.: Наука, 1998.-310с.
39. **Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х.** Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии.-СПб.: Эскулап, 1999.-142с.
40. **Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А.** Применение пептидных биорегуляторов в хирургии и онкологии.-Чита: Степанов М.А., 2001.-С.352с.
41. **Кураев Г.А.** Межполушарная асимметрия нейрональной активности мозга кошки // Сенсорные системы. Сенсорные процессы и асимметрия полушарий.-Л., 1985.-С.75-87.
42. **Куренков Е.Л., Кузнецов М.Е., Шевяков С.А., Рассохин А.Г.** Активность ядрышковых организаторов в клетках эритробластических островков костного мозга при различных функциональных состояниях эритропоэза // РАМН.-2002,№3.-С.13-16.
43. **Лаврищева Н.Г.** Активность фибриназы и её асимметрия у больных вегетативно – сосудистой дисфункцией // Материалы съезда «Ферменты в клинической и лабораторной практике».-М., 1973.-С.41-43.
44. **Лаврищева Н.Г.** Асимметрии в системе гемокоагуляции: Дис.... канд. мед. наук. – Саратов, 1976.-212с.
45. **Лаврищева Н.Г.** Физиологические и патологические асимметрии в системе гемокоагуляции // Клинические и экспериментальные аспекты регуляции агрегатного состояния крови.- Саратов: «Полиграфист», 1984.-С.34-37.



46. Лагутина Н.Я. Компоненты системы регуляции агрегатного состояния крови при ишемической болезни сердца на различных уровнях кровообращения, Тезисы докладов Всесоюзного совещания «Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии». - Барнаул, 1982.-С.72-77.
47. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: Морион, 2001.-408с.
48. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме и при различных экспериментальных состояниях и их регулирование полипептидом кортексинам: Автореф. дисс... канд. медич. наук. Харьков, 1994.-20с.
49. Лобань-Черета Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови: Автореф. дис... доктора медич. наук.- Харьков, 1992.-32с.
50. Луценко В.К., Карганов М.Ю. Биохимическая асимметрия мозга // Нейрохимия.-1985.-Т.4,№2.-С.197-213.
51. Макаренко А.Н. Фармакологический аспект проблемы асимметрий больших полушарий головного мозга // Архив психиатрии.-1997.-№12-13.-С.38-39.
52. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике: Научное издание. - М.: "РУССО", 2001.-704с.
53. Малая С.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.-Х.:Торсинг, 2000.-С.28-32.
54. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свёртываемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии.-М.: Наука, 1981.-С.153-157.
55. Мищенко В.П. Физиологические пути коррекции агрегатного состояния крови // Гематология и трансфузиология.-1985.-№8.-С.36-39.
56. Мищенко В.П. Антиагрегационная активность сосудистой стенки, свёртывание крови и состояние физиологической антиоксидантной системы у больных ишемической болезнью сердца и здоровых людей, занимающихся оздоровительным бегом // Кардиология.-1988.-№11.-С.115-117.
57. Мищенко В.П. 25-летний опыт изучения физиологии и патологии гемостаза в Украинской медицинской стоматологической академии // Проблемы скелетной та медицини.-2000.-Т.4,№4.-С.56-60.
58. Мищенко В.П., Гогунская А.И., Грицай Н.Н. Мозаичность простаглицлиноподобной активности различных регионов кровообращения и её роль в системе РАСК // Материалы Всесоюзной конференции «Система регуляции агрегатного состояния крови».- М., 1987.-С.38-39.
59. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Гольденберг Ю.М. Взаимосвязь перекисного окисления липидов и свёртывания крови в норме и патологии // Тезисы Международного симпозиума «Физиология и патология гемостаза».- Полтава, 1994.-С.35-36.

60. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Еремина Е.Л. Сосудистая стенка как эффективный регулятор физиологической антиоксидантной системы, гемостаза и фибринолиза в условиях нормы и патологии // Проблемы экологии та медицини.-2000.-№2-3.-С.20-23.
61. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Литвиненко Н.В. Регуляция тканями мозга защитных систем крови (антиоксидантной, свертывающей и фибринолитической) в условиях нормы и патологии // Архив клинической и экспериментальной медицины.-2001.-Т.10,№2.-С.189-189.
62. Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Коковська О.В., Мищенко І.В., Ткач О.О., Ткаченко О.В. Асиметрія прокоагулянтних та фібринолітичних компонентів в парних скелетних м'язах у шурів в нормі та при гострій ішемії головного мозку справа та зліва // Проблемы экологии та медицини.-2002.-Т.6,№3-4.-С.6-8.
63. Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Коковська О.В., Мищенко І.В., Ткач О.О., Ткаченко О.В. Асиметрія прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей півкуль головного мозку в нормі та при гострій ішемії справа та зліва // Вісник проблем біології і медицини.-2002.-№4.-С.62-67.
64. Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Мищенко І.В., Коковська О.В. Асиметрія гемостазу в нормі та при порушенні мозкового кровообігу // Матеріали XVI з'їзду Українського фізіологічного товариства.-Вінниця, 2002.-С.74-75.
65. Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Коковская О.В., Мищенко И.В., Ткач Е.А., Ткаченко Е.В. Дипольность биополя, кровь и её свертывание // Материалы IV Международного конгресса «Эниология XXI века».-Одесса,2002.-С.158-160.
66. Мищенко В.П., Еремина Е.Л. Свертываемость крови и лимфы при электрической стимуляции мышц // Физиологический журнал СССР.- 1982.-№11.-С.1522-1525.
67. Мищенко В.П., Еремина Е.Л., Грицай Н.Н. Физиологические механизмы поддержания резервных возможностей антиоксидантной и свертывающей систем крови // Физиология человека.-1986.-№6.- С.1031-1033.
68. Мищенко В.П., Єрьоміна О.Л., Гусинська К.І. Особливості реакцій системи крові у здорових людей в залежності від їх фізичного і емоціонального стану // Тези доповідей XII з'їзду Українського фізіологічного товариства.- Львів,1986.-С.276.
69. Мищенко В.П., Еремина Е.Л., Лымарева Ю.И. Предпосылки и возможности использования антиоксидантов для профилактики и лечения тромбозмоболій // Материалы симпозиума « Актуальные вопросы профилактики инфекционных заболеваний».- Вильнюс, 1984.-С.104-108.
70. Мищенко В.П., Єрьоміна О.Л., Мищенко І.В., Коковська О.В., Ткач О.О., Ткаченко О.В. Роль м'язів у реакціях згортання крові, яка відтікає від кінцівок (особливості справа та зліва) // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.-2003.-№2(22).-С.32-37.
71. Мищенко В.П., Козюк П.М., Дубинская Г.М. Перскисное окисление липидов и агрегатное состояние крови у людей с дефектом синтеза секреторного иммуноглобулина класса А // Гематология и трансфузиология.-1988.-№4.-С.24-27.

72. Мищенко В.П., Коковская О.В., Мищенко И.В., Ткач Е.А., Ткаченко Е.В. Асимметрия крови и её свёртывания в симметричных участках системы кровообращения у людей и животных // Кровообіг та гемостаз.-2004.-№1.-С.73-77.
73. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза.- Полтава: «АСМИ», 2003.-124с.
74. Мищенко В.П., Мищенко С.В. Влияние физических факторов на гемостаз.- Полтава: «АСМИ», 2003.-132с.
75. Мищенко В.П., Силенко Ю.И., Кузник Б.И. Влияние полипептидов пародонта на гемостаз и перекисное окисление липидов при стрессе // Материалы научно-практической конференции «Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях».- Фрунзе, 1990.-С.328-329.
76. Мищенко С.В. Механизм влияний поляризованного света на свёртывание крови и фибринолиз // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. Первая Всероссийская научная конференция. Москва, 5-6 февраля 2003. Материалы конференции. 2003.-С.122.
77. Мищенко С.В. Роль эритроцитов в реакциях свёртывания крови и фибринолиза при действии поляризованного света // Таврический медико-биологический вестник. 2004, Т.7.-№1.-С.91-94.
78. Мкртчян М.Е., Овакиелян С.С., Карагезян К.Г. Процессы перекиссообразования в регуляции тромбопластической активности головного мозга в онтогенетическом и постнатальном развитии организма // ПОЛ в норме и патогенезе различных заболеваний.- Ереван: Изд-во Ереванского медицинского института.-1998.-С.100-101.
79. Москвин В.А. Нейрохимическая асимметрия и индивидуальные особенности // Архив психиатрии.-1997.-№12-13.-С.39.
80. Науменко Е.Б., Усынин В.В., Лычев В.Г., Елыкова В.А. Гемореологическое действие КСН и СЗП при инфекционно-септическом ДВС-синдроме // Материалы Первой Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»: 5-6 февраля 2003.-Москва,2003.-С.131.
81. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов в центральной нервной системе в норме и патологии // Нейрохимия.-1989.-Т.8,№1.-С.124-145.
82. Пожарская Е.Н. Психофизиологические характеристики лиц с разным профилем функциональной асимметрии мозга: Дисс... канд. биол. наук, Ростов-на-Дону,1996.-116с.
83. Полюхов А.М. Онтогенетическая гипотеза межполушарной асимметрии мозга // Архив психиатрии.-1997.-№12-13.-С.18-21.
84. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение.- М.: ГЭОТАР-МЕД,2002.-400с.
85. Симонов П.В. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности // Лекции о работе головного мозга.-М.: Институт психологии РАН, 1998.-98с.

86. **Скипетров В.П.,** Власов А.В., Гольшенков С.П. Коагуляционно – литическая система тканей и тромбогеморрагический синдром в хирургии.- Саранск.: Красный Октябрь, 1999.-232с.
87. **Скобский И.Л.** Гуморальные асимметрии в механизме развития болезни.- М.: Наука, 1969.-103 с.
88. **Скобский И.Л.,** Иванник Л.М., Ильчук Г.И. Асимметрия свёртывания крови при органических расстройствах мозгового кровообращения // Тезисы 2-ой областной научно-практической конференции « Проблемы расстройства мозгового кровообращения и сосудистой гипотонии».-Станислав, 1962.-С.15-16.
89. **Сухих О.В.,** Ковалець Р.І., Фролов М.В., Кулик О.В. Великоіваненко О.Г. Асиметрія крові у людей за фізіологічних умов та при розвитку патологічних процесів // Тези доповідей 60-ї підсумкової студентської наукової конференції “Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини”: 20 квітня 2004.-Полтава,2004.-С.77.
90. **Ткач О.О.** Вплив гомогенатів, отриманих із симетричних органів людей і тварин, на показники зсідання крові та фібрinolізу // Проблема екології та медицини. – 2004. – Т.8, №1-2. – С. 3-7.
91. **Ткач О.О.,** Міщенко В.П., Міщенко І.В., Коковська О.В., Ткаченко О.В., Гришко Ю.М. Еферентна роль парних органів (півкуль головного мозку, м’язів кінцівок) у регуляції згортання крові // Буковинський медичний вісник.-2003.-Т.7,№1-2.-С.145-147.
92. **Ткач О.О.,** Ткаченко О.В., Міщенко В.П., Гшишко Ю.М., Міщенко І.В., Коковська О.В. Особливості гемокоагуляційних властивостей парних скелетних м’язів та півкуль головного мозку в нормі та при порушенні мозкового кровообігу // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.-2003.-№3 (23).-С.15-20.
93. **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.
94. **Ткаченко Е.В.,** Мищенко В.П., Мищенко И.В., Коковская О.В., Ткач Е.А., Гришко Ю.М. «Правый» и «левый» тип реакций свёртывания крови // Материалы Первой Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии».- М.,2003.-С.157.
95. **Ткаченко Е.В.,** Коковская О.В., Мищенко В.П., Мищенко И.В., Ткач Е.А. Асимметрия крови и её свёртывание в норме и при остром нарушении мозгового кровообращения // Матеріали 1-ой Української конференції з міжнародною участю “Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування”,- К., 2004.-С.206-208.
96. **Філатова В.Л.** Взаємозв’язок захисних фізіологічних систем крові (антиоксидантної та фібрinolітичної) в організмі людини і тварин : Автореф. дис.. канд. біол. наук.- Сімферополь, 1996.-22с.
97. **Флетчер Р.,** Флетчер С., Вагнер С. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ.- М.: Медиа Сфера, 1998.-352с.

98. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата – тималина // Воен. Мед. журн.-1982.-№5.-С.37-39.
99. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии // Цитомедины. -СПб.: Наука, 1992.-С.50-56.
100. Хаснулин В.И. Дизадаптация, патология и асимметрия мозга // Архив психиатрии.-1997,№12-13.-С.23-26.
101. Черносотов А.В. Функциональная межполушарная асимметрия – важнейший фактор неспецифической резистентности // Архив психиатрии.-1997.-№12-13.-С.15-18.
102. Чуприков А.П., Марценковский И.А. Алкоголизм и латеральная уязвимость мозга. - К.: Акмис, 1995.-168с.
103. Чуян О.М. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоті: Автореф. дисерт. Докт. біолог. наук. Київ.2004.-40с.
104. Янг Д., Хозі-Ки В., Хван Х.,Фаджердо Л, Кук Д. Угнетение ангиогенеза при гиперхолестеринемии: роль асимметричного диметиларгинина // Межд. Мед. Журнал.2001,№2.-С.105-111.
105. Ярошенко Р.Т., Ткаченко Е.В. Особенности СОЭ в различных сосудистых регионах у кошек // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2002.-Т.2,Вип.2(4).-С.44-46.
106. Ярошенко Р.А., Ткаченко Е.В. Асимметрия системы крови: новые подходы к изучению, теоретические и практические аспекты // Тези доповідей VII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених.- Тернопіль, 2003.-С.217.
107. Ярошенко Р.А., Ткаченко Е.В. Асимметрия прокоагулянтных и фибринолитических свойств эритроцитов в крови, полученной из яремных и бедренных вен у кошек // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених СНТ ім. М.Д. Довгяло “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології”.-Донецьк, 2003.-С.163-164.
108. Ambani L., Van Woert V., Murphy S. ACTH – related peptides kinding and seizure disorders // Adv. Biochem. Psychopharmacol. -V.43. -P.317-327.
109. Atalay M., Seene N., Sen O. Skeletal muscle and heart antioxidant deferences in response to sprint training // Acta Physiologica Scandinavica. -1996. -V.158, №2. -P129-134.
110. Bataineh A., Raji L. Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension // Kidney Int. Suppl.-1998. -V.68. -P.14-19.
111. Flor- Henry P. Functional hemispheric asymmetry and psychiatry. - 1983. - V.1, №2. -P.46-52.
112. Freedman J., Li L., Sauter R., Keaney J. Alpha-Tocopherol and protein kinase C inhibition enhance platelet-derived nitric oxide release // FASEB J. -2000. -V.14 (15). -P. -2377-2379.

113. **Geiger J.** Inhibitors of platelet signal transduction as antiaggregatory drugs // *Expert Opin Investing Drugs*. -2001. -V.10, N5. -P.865-890.
114. **Geschwind N., Behan P.** Left-handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorder // *Proc.National. Acad. Sci.*-1982. -V.79. -P.5097-5100.
115. **Gidus P., Houston M.** Vitamin E status and response to exercise training // *Sports Medicine*. -1995. -V.20, №1. -P.12-23.
116. **Hong H., Johnson P.** Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in exercised and hypertensive rat tissue // *International Journal of Biochemistry*. -1995. -V.27, № 4. -P.423-431.
117. **Lauer N., Kleinbongard P., Kelm M.** Index of NO Bioavailability in human Blood // *News in Physiological Sciences*. -2002. -V.17. -P.251-255.
118. **Lin G., Macdonald R., Marton L.** Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* -2000. - V.280. -P.824-830.
119. **Meroni P., Del Papa N., Raschi E.** 2-glycoprotein I as a "cofactor" for antiphospholipid reactivity with endothelial cells // *Lupus*. -1998. -Suppl. 12. -P.44-47.
120. **Nachshon I., Denno D., Aurand S.** Lateral preference of hand, eye and foot: relation to cerebral dominance // *Inter. J. Neurosci*. -1983. -V.18. -P.1-10.
121. **Nanninga L., Guest V.** Preparation and properties of anticoagulant split product of fibrinogen; its determination in plasma // *Thromb. Diath. Haemorrh.* -1967. -V.17, №3-4. -P.440-451.
122. **Nasrallah H., Kellor K., Mc Calley-Whitteers M.** Laterality Shift in Alcoholic Males // *Bull.* -1982. -V.18, №9. -P.1065-1067.
123. **Porac D., Coren S.** Lateral Preferences and Human Behavior. -New York: Springer-Verlag, 1981. -P.32-49.
124. **Ramamurthi A., Lewis R.** Influence of agonist, shear rate, and perfusion time on nitric oxide inhibition of platelet deposition // *Ann. Biomed. Eng.*-2000. -V.28, N2. - P.174-181.
125. **Schek J., Miller E., Gaddils R.** An approach to the problem of metabolic heterogeneity in brain: ischemia and reflow after ischemia // *Brain Res.*-1982. -V.253, №4. -P.353-356.
126. **Smeets E., Comfurius P., Bevers E., Zwaal R.** Calcium-induced transbilayer scrambling of fluorescent phospholipid analogs in platelets and erythrocytes // *Biochim. Biophys. Acta*. -1994. -V.1195, N2. -P.281-286.
127. **Swith J.** Left-handedness: Its association with allergic disease // *Neuropsychologia*. -1987. -V.25, N.4. -P.665-674.
128. **Telen V.** Red Blood Cell Surface Adhesion Molecules: Their Possible Roles in Normal Human Physiology and Disease // *Seminars in Haematology*. -2000. -P.130-142.
129. **Watson C., Vassar P.** The MMPIS of left- and right-handed Subjects // *Percept. And Motor Skills*. -1983. -V.57. -P.487-490.

- 130. Zwall R., Comfurius P., Bevers E.** Platelet procoagulant activity and microvesicule formation. Its putative role in hemostasis and thrombosis // *Biochem. Biophys. Acta.* -1992. -V.1180, №1. -P.1-8.
- 131. Zwall R., Comfurius P., Smeets E.** Platelet procoagulant activity and microvesicule formation. In.: *Hypercoagulable states.* Ed. Seghatian M.J., Sammawa M.M., Hecker S.P. Press. Boca Beaton, 1996. -P.29-36.
- 132.Zwall R., Schrot A.** Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells // *Blood.* -1997. -V.89, №4. -P.1121-1132.

## ГЛАВА 4.

### **ПОЛЯРИЗОВАННЫЙ СВЕТ КАК ФАКТОР ПОДДЕРЖАНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АСИММЕТРИИ КРОВИ И ЕЁ СВЁРТЫВАНИЯ.**

Первым источником света, который был использован в фотомедицине, явился природный, солнечный свет. Еще в древнем Египте солнечный свет использовали для лечения. Позже грецкие, римские и арабские врачи внедрили солнечную светотерапию в медицинскую практику, однако, научные объяснения механизма её действия отсутствовали. И лишь в конце прошлого века группа венгерских исследователей [42] создала аппарат, который работал по принципу лазера. Однако он отличался от лазера тем, что в нем было объединение видимого и инфракрасного спектров. Важным параметром его явилась поляризация света. Именно она является третьим наиважнейшим биотропным параметром после амплитуды и частоты электромагнитных волн.

**Поляризованность** света обуславливает более высокую проникающую способность электромагнитных волн в кожу, кожные сосуды и нервные структуры без их какого-либо повреждения.

Этот свет, кроме того, **полихроматичен**, т.е. он охватывает полный диапазон видимого и часть инфракрасного спектра и не имеет ультрафиолетовой составляющей света.

Поляризованный свет **некогерентен**, т.е. его волны не синхронизированы, колеблются с разной частотой и не являются фазными.

Он **низкоэнергетичен** и поэтому не обладает биологически разрушающим действием.



#### **4.1. Поляризованный свет и механизмы его взаимодействия с биологическими структурами**

Влияние переменного магнитного поля на живые организмы на протяжении миллионов лет вызывало развитие стойких физиологических механизмов адаптации к нему. Существует достаточно доказательств физиологической целесообразности существования механизмов утилизации электромагнитной энергии, для обеспечения метаболических потребностей живых организмов. Показано, что электромагнитные влияния не безразличны для различных систем организма, а их колебания в диапазоне, превышающем природные флюктуации, не могут не отражаться на его состоянии. Отсюда выходит, что в патогенезе многих расстройств заметную роль может играть электромагнитная дестабилизация функциональных систем организма.

Эволюционно представляется логичным формирование структур, которые воспринимают, транспортируют и утилизируют электромагнитную энергию, и регулируют её баланс в организме.

Согласно современным научным данным можно заключить, что поляризованный свет взаимодействует с живыми организмами через дополнительный механизм, не связанный с системой зрения, а вызванный способностью биологических молекул к рецепции и утилизации электромагнитной энергии непосредственно из окружающей среды [7].

Установлено, что биологические молекулы, в отличие от большинства простых неорганических молекул, особенно восприимчивы к энергии, которая имеется в поляризованном свете. Сформулирована гипотеза [20] про то, что точки акупунктуры можно рассматривать как рецепторы, которые воспринимают электромагнитные волны для дальнейшего транспорта к разным органам и тканям.

Кроме того, имеется точка зрения, что наиболее «удобным», для прохождения электромагнитных сигналов, является коллаген [40,41,48]. Его полупроводниковые свойства, объединение с молекулами воды в кластерные структуры, обеспечивают жидкокристаллические особенности соединительной ткани. Имеет значение особенность структуры коллагена, которая складывается из цепочки молекул тропоколлагена, ориентированных продольно и параллельно (длиной 280 нм). Эти молекулы взаимно не прикасаются, между ними имеется щель, а соседние молекулы немного перекрывают друг друга. Тройная спираль тропоколлагена стабилизируется водородными связями между отдельными звеньями [29].

Сетка из коллагеновых и эластиновых волокон, существующих в соединительной ткани, может осуществлять продольный транспорт сигналов, например, вдоль конечностей и всего тела и в толщину тканей. Расположение соединительной ткани около нервных структур облегчает транспорт сигналов также в нервные волокна, что может способствовать последующему использованию нервной системы к генерализованной реакции. Исходя из этого, система точек акупунктуры, меридианы, а также постоянные и переменные электромагнитные поля тела человека и животных принадлежат целостной системе жидкокристаллических волокон коллагена, являющегося основой соединительной ткани [50].

Установлено, что аппликация низкоинтенсивного света на зоны тела, которые не имеют фоторецепторов, подобных фоторецепторам сетчатки глаза, но содержат точки акупунктуры, вызывает изменения физиологических и поведенческих показателей в циркадных ритмах людей, а также в оксигенации мозга [40,41,50]. С этой позиции, меридианы предлагают рассматривать как ориентированные в пространстве волокна коллагена, окруженные слоями связанной воды, которые обеспечивают постоянные пути проведения для быстрого взаимодействия всех структур организма. Такое жидкокристаллическое состояние сетчатки берет участие в быстрых реакциях на колебание внешних электромагнитных волн, в реагировании на микроколичества веществ, в формировании к повышенной реактивности к аллергенам и другим функциям [48].

Реципиентами в этих реакциях могут считаться органы, которые имеют электромагнитный дисбаланс в связи с перенасыщенностью биологически неадекватных облучений и страдают от перегрузки свободными радикалами [7].

Важно обратить внимание на фотозависимые процессы на уровне клеточных мембран и органелл, которые должны реагировать на влияние поляризованных электромагнитных волн оптического диапазона.

Большинство молекул, независимо от их функции, существуют в организме в двух формах – оптически зеркальных изомеров (хиральные молекулы). Так называют молекулы одинаковые по физико-химическим свойствам, но отличающиеся отношением к поляризованному свету. Они вращают свет вокруг оси, которая лежит в плоскости поляризации. Существуют правовращающие (D) и левовращающие (L) формы изомеров. Оптическая изомерия присуща многим органическим и неорганическим веществам и соединениям, практически всем молекулам, которые выполняют важнейшие функции в живых организмах. Так, белки состоят из аминокислот (кроме глицина), кото-

рые являются хиральными, т.е. представляют собой или правую, или левую форму. Сами же белки (за редким исключением) «выбирают» только L-форму [12].

Установлено, что в паре каждый из оптических изомеров различается по величине внутренней энергии. Двум изомерным конфигурациям молекулы соответствуют два минимума потенциальной энергии. Эти минимумы разделены потенциальным барьером, который определяет минимальные траты энергии при перегруппировании атомов в середине изомеров. Процесс перегруппирования, т.е. взаимная смена расположения всех атомов, приводит к тому, что в изомере с большей внутренней энергией происходит накопление энергии «про запас». Поэтому процесс перегруппирования изомеров рассматривается как один из возможных способов накопления энергии электромагнитных полей, главным образом оптического диапазона.

Биохимические механизмы реагирования живой клетки на слабые поляризованные электромагнитные сигналы заключаются в том, что оптические изомеры, например, молекулы аминокислот, под влиянием электромагнитных полей меняют все свойства, в том числе и геометрию. Свойства оптических изомеров трансформируются под влиянием статических, асимметричных электрических или магнитных полей. При этом меняется взаимное расположение всех атомов. Этот эффект не зависит от ориентации молекулы в пространстве и отличается только знаком и величиной энергии, поглощенной молекулой [12].

Поляризованный свет, действуя на свободные неориентированные биологические молекулы, вызывает асимметричную электронную эмиссию в право- и левовращающих изомерах. Эта асимметрия приводит к тому, что один из изомеров получает на несколько процентов больше внутренней энергии. Это проявляется в высокой эффективности активного транспорта ионов через мембрану. Небольшие изменения геометрии асимметрических центров биологических молекул, которые возникают при действии поляризованного света, могут значительно влиять на активность таких сложных макромолекул, как ферменты, состоящие из сотен аминокислот. Известно, что ферменты успешно работают только потому, что имеют очень сложную пространственную структуру. Но незначительная смена геометрии каждого звена, а также взаимной ориентации всех звеньев молекулы фермента приводит к существенным изменениям всей молекулы и сопровождается значительной трансформацией его каталитической активности. Этот принцип, основанный на механизме аллостерии, позволяет согласованно действовать многим ферментам, которые находятся в живых клетках, и обеспечивает обмен веществ. Это имеет большое значение для резуль-

тата действия слабых электромагнитных полей на живые организмы. Вероятно, поляризованный свет, ускоряя создание необходимых для организма оптических изомеров (хиральных молекул), дает возможность получать в избытке разные физиологически активные молекулы органических соединений, а вследствие этого, происходит ускорение процессов обновления нормальных функций организма [7,12].

Пути трансформации энергии поляризованного света на живые организмы разные. Прежде всего, свет может регулировать функции нервной вегетативной системы, которая контролирует работу всех автономных процессов в организме. Свет через глаза достигает не только центров зрительной системы, но и гипоталамуса. Он имеет биологические часы, которые руководят большинством функций гипофиза и эпифиза. В эпифизе происходит превращение световых сигналов, воспринятых сетчаткой глаза, в сигналы, закодированные путем изменения уровня выработки гормона мелатонина. Через мелатонин эпифиз обеспечивает физиологическую и гормональную связь с электромагнитной составляющей внешней среды [12].

Однако фоточувствительные клетки имеются не только в системе зрения. Существуют виды животных, которые различают темноту за счёт фоточувствительных клеток кожи. Меланоциты в клеточной культуре кожи людей чувствительны к свету, что подтверждается их участием в регуляции суточного ритма. Эти фоточувствительные клетки играют важную роль, информируя организм про присутствие света, определяя его интенсивность и отбирая определенные длины волн для конкретных функций, таких как биологические ритмы и поведенческие реакции.

Кроме фоточувствительных клеток в организме имеются и фоточувствительные молекулы. На уровне мембран и в середине клеток существуют молекулы, которые являются природными рецепторами - «биосенсорами». Под этим имеются в виду датчики, которые организм выносит на свою периферию для получения информации о процессах, которые происходят во внешней среде. Для живых организмов природные биосенсоры – это молекулы протеинов, которые выборочно взаимодействуют с сигнальными веществами или внешней энергией. Во всех живых организмах найдены такие протеины, которые являются сенсорами электромагнитных волн. Многие из них являются ферментами. Среди сенсоров электромагнитных волн выявлены такие фоторецепторы как протеазы – активаторы плазминогена, энергопротеины теплового шока, фитохром и другие. Сенсоры электромагнитных волн имеются в эпидермисе человека. Эти рецепторы, в частности, протеины активатора плазминогена, благодаря своей чувствительности к

электромагнитным волнам и гипоксии, являются структурами «системы раннего оповещения» про любое снижение уровня энергии в клетке, например, во время гипоксии [12,62,63].

Мозговые структуры, нейроэндокринная система и все фоточувствительные системы являются отдельными звеньями системы руководства физиологического ответа на свет. Свет служит обязательным компонентом процесса жизни, и если клетки, структуры, имеющие «внутренние часы», теряют способность объединять информацию, которую несет свет, то органы и системы организма вынуждены работать в измененных ритмах, вызывающих стресс для организма.

Во время прохождения поляризованного света через клеточную мембрану под влиянием электромагнитных волн происходит обратная реконфигурация и упорядочение молекул липидов, которые имеют электрически заряженные полюса. Т.е. они возвращаются на свои места. При этом восстанавливается исходная электрическая структура клеточной мембраны и её основные функции – ионный транспорт, потенциал, восстановление поврежденных участков мембран. Восстанавливается природное тканевое дыхание и инактивируется перекисный путь окисления. Это обеспечивает нормализацию регенеративного процесса и реабилитацию полноценного участия клетки в структуре соответствующего органа [60,61].

Важнейшей фоторецептивной структурой в организме является кожа. Эпидермис содержит три вида клеток, реагирующих на действие света. Наибольшее значение имеют меланоциты, осуществляющие синтез и секрецию меланина. Клетки Лангерганса, принадлежащие иммунной системе. Рецепторы Меркеля, отвечающие за тактильную чувствительность кожи. Эти рецепторы в ответ на свет выбрасывают ряд гормонов и гормоноподобных веществ (эндорфинов, энкефалинов), стимулирующих многие функции организма. Функции фоторецепторов в коже выполняют точки акупунктуры, которые обеспечивают взаимодействие организма с электромагнитными волнами [20-22]. Поляризованный свет, действуя на такие точки, угнетает болевые реакции [4-12].

Кожа людей и животных имеет все элементы зрительной системы – фоторецептивные молекулы и клетки, которые способны включать сложные функции организма под влиянием поляризованного света без зрительной системы.

Таким образом, биологическое действие поляризованного света проявляется на молекулярном, клеточном, системном и организменном уровнях. Из известных к настоящему времени данных поляризованный свет оказывает иммуностимулирующий, регенеративно

– пролиферирующий, противовоспалительный, вазоактивный и другие эффекты [4-12]. Все эти эффекты не могут не осуществляться без влияния поляризованного света на систему крови.

#### **4.2. Поляризованный свет и механизмы его действия на кровь**

Известно, что свет разной длины волны видимого диапазона, проникая в кожу, достигает поверхностной сосудистой сети и способен вызывать изменения компонентов крови. Он, например, обладает способностью модифицировать показатели крови, что было обнаружено при фототерапии желтухи новорожденных. В частности, видимый свет при воздействии на кожу новорожденных преобразовывал билирубин плазмы из токсической формы в нетоксическую [39]. Имеется и много других данных, указывающих на важную роль фотомодификации крови для развития светотерапевтических эффектов. Так, прямое (экстракорпоральное) действие света на кровь человека обладает мощным терапевтическим эффектом. После переливания такой крови другому пациенту, она оказывала лечебное воздействие при многих заболеваниях [42,46,47].

В настоящее время разработаны различные варианты экстракорпоральных и внутрисосудистых фотомодификаций крови под воздействием как ультрафиолетового, так и видимого когерентного и некогерентного света при многих острых и хронических заболеваниях [4-12,44,45,49,51].

Механизм запуска системных действий фотомодифицированной крови заключается в быстром изменении многих свойств и функций всего объема циркулирующей крови [60,61]. Эти изменения проявляются как следствие прямого влияния малого количества фотомодифицированной крови на весь объем циркулирующей необлученной крови, в результате чего происходит структурное изменение организации мембран клеток крови и активация клеточной функции [60]. Однократное воздействие видимым некогерентным поляризованным светом в терапевтических дозах на относительно небольшие участки кожи, вызывает быстрое развитие изменений во всем объеме циркулирующей крови. Эти изменения проявляются в структурной трансформации липидов мембран, изменении реологических показателей эритроцитов, изменении функционального состояния моноцитов, естественных цитотоксических клеток и нейтрофильных гранулоцитов, изменении антиоксидантной активности плазмы и содержания цитокинов [60].

Авторы отмечают, что между начальными значениями показателей и характером, а также степенью их изменений после светотерапии имеется обратная корреляционная связь. Как правило, изначально низкие показатели крови после светотерапии увеличивались, в то время как исходно высокие могли снижаться или оставаться на том же уровне. Подобная зависимость свидетельствует о постоянстве характера действия поляризованного света в терапевтических дозах на функционально-структурные свойства клеток циркулирующей крови и компонентов плазмы.

Изменения крови, вызванные воздействием поляризованного света на кожу, подтверждались наличием сходных сдвигов, возникающих в результате облучения крови *in vitro*. Это позволило авторам прийти к выводу о том, что наблюдаемые изменения не являлись результатом воздействия медиаторов, выделяемых облученными участками кожи. Они обнаружили, что, когда облученная кровь смешивалась в пропорции 1:10 с необлученной аутологической кровью, то последняя приобретала такие же свойства, что и облученная. Поскольку изменения, возникающие в фотомодифицированной крови *in vitro* и *in vivo*, были очень сходны, то авторы трактовали это явление как признак способности крови «ретранслировать» вызванные освещением изменения на весь объем циркулирующей крови, не подвергнутой непосредственному воздействию поляризованного света.

Эту концепцию механизма «ретрансляции» авторы базируют на следующих данных. Явление «ретрансляции» они наблюдали в тромбоцитах и одноядерных клетках. Изменения ПОЛ в мембранах эритроцитов, улучшение реологических показателей эритроцитов всей крови происходит с участием облученных светом тромбоцитов. Активация фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов, а также модуляция бластогенеза лимфоцитов происходит лишь при наличии облученных одноядерных клеток [52-61].

Авторы предполагают несколько механизмов, объясняющих способ «ретрансляции» измененными клетками облученной крови своих свойств на необлученные клетки. Один из таких механизмов может включать прямой контакт клеток, играющих роль сигнала, запускающего модуляцию структурно-функционального состояния необлученных клеток, благодаря модифицированной поверхности облученных светом клеток с измененным количеством мембранных маркеров и демаскированными структурными элементами, которые обычно нетипичны для таких клеток в «нормальном» состоянии. Подобные модуляции могут включать как гликопротеиновые изменения на поверхности

клетки, так и выделение активированными клетками крови различных медиаторов и цитокинов.

Результаты этих работ указывают на быстрые изменения состояния клеток при действии поляризованного света, что предполагает наличие связи с модификацией мембран. Об этом свидетельствует не только изменения липидных компонентов мембран эритроцитов, но также и модуляция многих функций лейкоцитов, которые были значимо мембранозависимы. Основываясь на результатах своих исследований, авторы подчеркивают, что вызванные поляризованным светом быстрые изменения клеток всего объема циркулирующей крови могут играть роль переключателя, запускающего развитие широкого спектра положительных функциональных сдвигов в организме (улучшение реологических параметров крови и микроциркуляции, нормализация транспорта, газового обмена и детоксикации крови, активацию процессов метаболизма и пролиферации).

Высокая фотореактивность крови, скорее всего, является адаптивной реакцией организма на облучение светом, которая благодаря модификации кровяных компонентов, способствует регуляции многих процессов в организме [52-61].

В частности, это касается активности лейкоцитов. Так, при действии поляризованного света усиливается фагоцитарная активность, увеличивается продукция иммуноглобулинов, фактора некроза опухолей, количества Т - и В - лимфоцитов, что свидетельствует об усилении местного и системного иммунитета. Кроме улучшения показателей иммунной системы, поляризованный свет приводит к снижению интенсивности свободнорадикальных процессов в сыворотке крови и эритроцитах (12,15,16,60,61). Доказано, что кратковременное облучение небольшого участка кожи светом от аппарата «Биоптрон» уменьшает содержание вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) в мембранах эритроцитов [60,61]. Однако при действии поляризованного света на отдельные участки кожи (точки акупунктуры) происходит также снижение ПОЛ и активирование антиоксидантной системы нервных клеток [6,12].

В литературе также встречаются данные о том, что поляризованный свет стимулирует тромбоцитарные функции и реологические свойства крови [60,61]. По их мнению, это может улучшить процессы свёртывания крови при отсутствии изменений её вязкости. Хотя авторы в этих же работах объясняют улучшение микроциркуляции именно за счёт снижения вязкости крови.

Таким образом, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии поляризованного света на состояние гемостаза.



### 4.3. Поляризованный свет, кровь, её свёртывание и асимметрия

#### 4.3.1. Поляризованный свет, кровь и её свёртывание

Одним из природных физических факторов является свет. Как элемент естественной среды обитания человека, он очень важен для регуляции основных функций организма. Применение с лечебно – профилактической целью света от естественных или искусственных источников называется светолечением. Это один из древнейших и самых распространенных методов физической терапии. Уже в древних Египте, Риме и Средней Азии больных лечили светом. Но в 30-ые годы XX века мир вступил в эпоху активного потребления химических лекарственных средств, и светотерапия постепенно стала оттесняться на второй план. Это привело к росту числа аллергических заболеваний, снижению иммунитета, появлению новых болезней. Однако даже самые современные лекарственные препараты не смогли решить всех проблем.

Изобретение лазеров открыло новую эру в лечении светом. Широко используется в медицине низкоинтенсивный монохроматический когерентный поляризованный свет гелий-неонового лазера. К концу 60-х годов XX века было доказано, что активность лазерного излучения определяется не столько его когерентностью и монохроматичностью, сколько поляризованностью. Это обстоятельство стимулировало разработку фототерапевтического аппарата, с помощью которого широкое распространение получило применение поляризованного света в медицине. Важной особенностью такого света является его десинхронизация во времени и пространстве, а также очень низкая интенсивность потока энергии (40 мВт/мм<sup>2</sup>). Такой свет не травматичен, он не вызывает сбоев в работе нервной, эндокринной и иммунной систем, не нарушает тонких биохимических процессов внутри клеток, тканей и органов [8-12].

Опыт применения поляризованного света в медицинских учреждениях многих стран, в том числе и на Украине, позволил установить его терапевтическую эффективность при заболеваниях различного этиопатогенеза благодаря противовоспалительному, иммуномодулирующему, анальгезирующему действию и выраженной стимуляции репаративной регенерации тканей.

Основные «пусковые» механизмы лечебных эффектов света обычно связывают с его влиянием на компоненты эпидермиса. Но, проникая в кожу на глубину 2-3 мм, видимый свет может непосредствен-

но действовать на кровь в поверхностной сети кровеносных сосудов. Согласно данным литературы, через несколько минут после облучения небольшого участка поверхности тела поляризованным светом регистрируются изменения структурного состояния мембран эритроцитов циркулирующей крови. В результате происходит нормализация их деформируемости и вязкости крови. Считают, что эти механизмы могут составить важный компонент улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции, газообмена. Кроме того, обнаружено, что под действием поляризованного света изменяется функциональная активность циркулирующих лейкоцитов, в плазме регистрируются сдвиги в содержании фактора некроза опухолей, увеличивается активность рецепторов на лимфоцитах, возрастает уровень иммуноглобулинов, интенсивность фагоцитоза. Все эти изменения в крови приводят к более интенсивному заживлению ран и язв [15,16,60,61].

Однако его успешное применение при многих воспалительных процессах, при заживлении раневой поверхности и в других случаях наводит на мысль о том, что этот эффект может быть связан с влиянием поляризованного света на процесс свёртывания крови и фибринолиз. Данные реакции, как известно, могут изменять течение воспалительного процесса, влияют на заживление поврежденной поверхности [60,61].

Исходя из этих предположений, мы изучили влияние поляризованного света, излучаемого аппаратом «Биоптрон-1» на некоторые показатели, характеризующие процесс свёртывания крови и фибринолиз [24-28]. Нами проведены эксперименты в условиях *in vitro* с цельной кровью, полученной от людей (доноров) и плазмой, лишенной форменных элементов. Кровь у доноров получали пластиковым шприцем, и тот час же смешивали её в соотношении 9:1 с 3,8 % раствором лимоннокислого натрия. Полученную кровь в одних экспериментах (1 серия исследований) разливали на две равные части (по 2,5 мл) в пластиковые чашечки одинакового размера. Одна была контрольной, а другая опытной. Опытную порцию крови подвергали воздействию поляризованным светом от аппарата Биоптрон-1 на расстоянии 5 см от объекта в течение 6 минут (такая экспозиция была нами взята из клинических наблюдений, в которых описан терапевтический эффект данного физического фактора). Впоследствии обе порции (контрольную и опытную) крови центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин для получения плазмы, в которой определяли ряд показателей её свёртывания и фибринолиза. В другой серии исследований из полученной крови готовили плазму, лишенную всех форменных элементов (эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов) путем центрифугирования

при 3000 об/мин в течение 30 минут. В дальнейшем её разливали в две пластиковые чашечки одинакового размера, на одну из которых (опыт) действовали поляризованным светом в той же экспозиции, что и в предыдущей серии исследований.

Нами установлено, что при воздействии поляризованным светом на кровь увеличивается её свертывающая активность. Так, если время рекальцификации плазмы в контроле составило  $83,50 \pm 1,2$  с, то в опыте оно было равным  $71,30 \pm 1,4$  ( $P < 0,01$ ). Под влиянием поляризованного света тормозился фибринолиз (в контроле фибриновый сгусток растворялся за  $128,60 \pm 3,2$  мин, а в опыте – за  $187,40 \pm 4,5$  мин,  $P < 0,05$ ). Мы посчитали, что такая реакция в крови на действие поляризованного света могла быть связана с его влиянием на форменные элементы, от которых во многом зависит течение реакций свертывания и фибринолиза. Поэтому, чтобы исключить возможное влияние поляризованного света на активность факторов свертывания крови и фибринолиза, находящихся в её форменных элементах мы и провели серию исследований с плазмой, лишенной их. Однако и в этом случае нами получены сходные результаты. Так, время рекальцификации в контрольной плазме (лишенной тромбоцитов) было равным  $108,0 \pm 4,2$  с, в опытной это время стало равным  $92,0 \pm 3,3$  с ( $P < 0,01$ ); время фибринолиза –  $92,0 \pm 4,5$  мин и  $138,0 \pm 4,9$  мин соответственно ( $P < 0,01$ ).

Из этих данных следует, что поляризованный свет, в указанной экспозиции, непосредственно влияет на активность плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза. Не исключено, что поляризованный свет вызывает какие-то изменения в активности плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза (например, действует на фибриноген, протромбин или тромбопластин и другие).

Для проверки высказанного предположения нами были проведены эксперименты, в которых бестромбоцитная плазма использовалась как субстрат для внесения в неё отдельных факторов свертывания крови, облученных поляризованным светом. С этой целью в одной из серий опытов облучению поляризованным светом (в той же экспозиции, что и раньше) подвергали суспензию тромбопластина (реактив фирмы Hospitax Diagnostics, Италия). Оказалось, что при облучении тромбопластина поляризованным светом изменилась его активность. Если, с необлученным тромбопластином, протромбиновое время субстратной плазмы составило  $14,7 \pm 0,25$  с, то с облученным в течение 2-х минут - оно стало равным  $13,0 \pm 0,21$  с ( $P > 0,05$ ), в течение 4-х минут –  $11,4 \pm 0,22$  с ( $P < 0,05$ ), в течение 6 минут –  $11,0 \pm 0,26$  с ( $P < 0,05$ ), в течение 8 минут –  $10,6 \pm 0,26$  с ( $P < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что поляризованный свет вызывает активацию тромбопластина.

В другой серии исследований мы облучали поляризованным светом тромбин, а впоследствии добавляли его в субстратную плазму и определяли тромбиновое время. Оказалось, что при любой экспозиции тромбина в поле действия поляризованного света его активность оставалась неизменной в сравнении с контролем.

В следующей серии опытов мы облучали фибриноген, а затем измеряли время его перехода в фибрин под влиянием тромбина. Оказалось, что при исходной концентрации фибриногена в пробах в пределах 2,0 г/л (нижняя граница нормы содержания фибриногена в крови человека) поляризованный свет не влиял на тромбиновое время. При концентрации фибриногена в пробе в пределах 4,0 г/л (верхняя граница нормы фибриногена в крови человека) под влиянием поляризованного света (при его экспозиции в течение 2-6 минут) тромбиновое время уменьшалось. Так, если в контрольной пробе оно составило  $37,0 \pm 1,44$  с, то при 2-х минутной экспозиции поляризованным светом оно становилось равным  $34,2 \pm 1,45$  с ( $P < 0,05$ ), при 4-х минутной –  $34,2 \pm 1,56$  с ( $P < 0,05$ ), при 6 минутной –  $34,6 \pm 1,24$  с ( $P < 0,05$ ). Из этих данных следует, что в какой-то мере, активация свёртывания крови при действии поляризованного света зависит от скорости перехода фибриногена в фибрин. Однако это происходит лишь при максимальной концентрации фибриногена в крови. Так как время перехода фибриногена в фибрин (третья стадия процесса свёртывания крови) непродолжительно в норме и, в основном, оно затрачивается на образование протромбиназы (первая стадия процесса свёртывания крови), то можно полагать, что влияние поляризованного света направлено на активацию именно этого процесса.

Вместе с тем, мы хотели бы обратить внимание на то, что энергия поляризованного света вызывает изменения в циркулирующей крови функциональных свойств её форменных элементов [60,61]. В эритроцитах нормализует их деформируемость, в лейкоцитах вызывает модуляцию продукции интерлейкинов, фагоцитоза и иммунитета, в тромбоцитах изменения, приводящие к появлению в плазме растворимых факторов тромбоцитарного происхождения. Все это наводит на мысль о том, что в механизме изменений свертываемости крови при действии поляризованного света немаловажную роль играют и её форменные элементы. Среди них эритроциты составляют практически половину крови. Им принадлежит важная роль в реакциях свёртывания крови и фибринолиза [1,2,17-19,23-28]. Они могут адсорбировать на своей поверхности отдельные факторы, влияющие на процесс свёртывания крови и фибринолиза и отдавать их в последующем в плазму. Эти адсорбционные свойства эритроцитов выявляются специальными исследова-

дованиями с отмыванием их в физиологическом растворе. Полученные таким образом смывы с эритроцитов содержат те или иные, адсорбированные ранее на эритроцитах, факторы, активность которых легко можно проверить на субстратной (бестромбоцитной) плазме [2]. Кроме того, эритроциты могут и сами освобождать в плазму вещества, влияющие на свёртывание крови и фибринолиз при действии на них различных физических факторов [2,23-28]. Можно полагать, что одним из механизмов влияния поляризованного света на заживление ран, течение воспалительных процессов и других патологических реакций, является его воздействие на эритроциты. Их мембрана (как и других клеток организма) является носителем одного из важнейших факторов свёртывания крови – фосфолипидного комплекса (составной части тромбопластина). Поэтому при изменении структуры мембраны эритроцита (что подтверждается рядом исследований по применению поляризованного света) должно произойти и изменение их гемокоагулирующей активности. Для подтверждения высказанного предположения нами были проведены следующие эксперименты.

После центрифугирования крови и отбора из пробирки плазмы, оставшиеся эритроциты разливали в две равные по размерам пластиковые чашечки. Одна из них содержала контрольные эритроциты, а другую подвергали воздействию поляризованным светом (по той же методике, что и цельную кровь, плазму и факторы свёртывания). После этого часть эритроцитов из контрольной и опытной чашечки отмывали в физиологическом растворе хлорида натрия (0,9%), центрифугировали и отбирали надосадочную жидкость (смыв с эритроцитов). С эритроцитами и со смывом с них в контрольных и опытных пробах определяли показатели, на основании которых мы могли судить об их влиянии на свёртывание и фибринолиз.

Как показали наши исследования, эритроциты уменьшали время рекальцификации субстратной плазмы, как в контрольной, так и опытной пробе по сравнению с физиологическим раствором. Это свидетельствует о том, что в эритроцитах имеются прокагулянты. После воздействия на эритроциты поляризованным светом их коагулирующая активность возрастала (время рекальцификации в контроле было больше, чем в опыте,  $p < 0,05$ ). Эритроциты контрольной пробы обладали фибринолитической активностью (время лизиса эуглобулинового сгустка при добавлении к нему физиологического раствора составило  $308,30 \pm 42,80$  мин, при добавлении эритроцитов –  $188,30 \pm 67,90$  мин,  $p < 0,05$ ). Под влиянием поляризованного света эритроциты вызвали её уменьшение, время лизиса удлинилось до  $246,30 \pm 22,30$  мин по сравнению с интактными эритроцитами,  $p < 0,05$ .

Из этих данных следует, что поляризованный свет увеличивает прокоагулянтную и снижает фибринолитическую активность эритроцитов. Анализ данных, полученных при изучении этих же показателей со смывом из эритроцитов, свидетельствует о том, что прокоагулянтная активность эритроцитов связана именно с ними. Такое заключение основано нами на том, что время рекальцификации и тромбиновое время в контрольных и опытных образцах смыва с эритроцитов не отличались друг от друга. Что же касается ингибиторов фибринолиза, то в контроле и опыте их активность оказалась выше, чем в самих эритроцитах. Можно было полагать, что возрастание антифибринолитической активности смыва с эритроцитов связано с адсорбцией на их поверхности этих веществ и последующим их поступлением в физиологический раствор при отмывании.

Таким образом, в механизме действия поляризованного света на свёртывание крови и фибринолиз не последняя роль принадлежит и эритроцитам. О том, что при действии поляризованного света происходит изменение мембранных свойств эритроцитов, свидетельствуют и наши данные с определением СОЭ и осмотической стойкости эритроцитов. Поляризованный свет влияет как на верхнюю, так и нижнюю границу стойкости эритроцитов к гемолизу и на СОЭ, увеличивая её с  $3,20 \pm 1,95$  мм/час до  $4,80 \pm 1,60$  мм/час ( $p < 0,05$ ). Эти изменения функциональной активности эритроцитов свидетельствуют о мембранном механизме влияний поляризованного света на них.

Генерация прокоагулянтных свойств эритроцитов, а также активация тромбопластина поляризованным светом, по-видимому, опосредована входением  $Ca^{2+}$  в мембрану. В результате повышения его уровня происходит не только потеря атромбогенности наружной клеточной мембраны, но и выпячивание, и отторжение от неё небольших мембранных пузырьков – микровезикул. Случивание микровезикул появляется в тесной связи с индуцированным ионами  $Ca^{2+}$  перемешиванием мембранных фосфолипидов. Ионы  $Ca^{2+}$  подавляют активность АТФ-зависимой аминифосфолипидной транслоказы и одновременно активируют скремблазу. Последний фермент, быстро действующий, совместно с медленно действующей флоппазой перемешивает фосфолипиды между бислоями с последующим местным нарушением мембранной фосфолипидной асимметрии и появлением фосфатидилсерина на наружном листке и на самой микровезикуле. Это приводит к нарушению равновесия между бислоями и облегчает случивание микровезикул, обладающих прокоагулянтными свойствами [14].

Что же касается угнетения фибринолитической активности, как плазмы, так и плазмы при внесении в неё эритроцитов, то в этом слу-

чае поляризованный свет, по-видимому, обладает свойствами ингибировать эту реакцию, непосредственно влияя на плазмин. Такое заключение основано нами на том, что при облучении фибринолизина и последующем его добавлении в субстратную плазму, время лизиса зуглобулинового сгустка увеличивалось. Если время лизиса фибринового сгустка субстратной плазмы с физиологическим раствором составило  $145,20 \pm 13,90$  мин, то с фибринолизином оно стало равным  $77,00 \pm 7,28$  мин ( $P < 0,01$ ), а облученным поляризованным светом –  $100,0 \pm 7,55$  мин ( $P < 0,01$ ). Причем эта реакция не зависела от времени экспозиции. Она оставалась на одинаковом уровне как при 2-х, так и 4, 6 и 8-минутной экспозиции поляризованным светом.

Аналогичные эксперименты были проведены нами с кровью животных (крыс и кошек), в результате которых получены такие же данные: активация свёртывания и торможение фибринолиза.

Этот физический фактор нашел широкое применение в стоматологии при многочисленных патологических процессах в полости рта – пародонтитах, болезнях слизистой и других [13,30,33,34]. Мы полагаем, что одним из механизмов положительного действия поляризованного света на течение стоматологических заболеваний является его влияние на ротовую жидкость (слюну). Именно от соотношения веществ, влияющих на процесс свёртывания крови и фибринолиза в ротовой жидкости, зависит течение воспалительных процессов в полости рта, степень заживления раневой поверхности в ней [17,18,19,23-28,30,33,34,37]. Значение этих веществ в вышеописанных процессах заключается в том, что слюна, омывая слизистую ротовой полости, способствует местному гемостазу. Кровотечения в полости рта очень быстро останавливаются за счёт наличия в слюне весьма активных прокоагулянтов. Высокая же регенеративная способность тканей полости рта при травмах даже в физиологических условиях (например, при приеме пищи) во многом обусловлена наличием фибринолитических агентов в слюне, которые способствуют очищению слизистой от фибриновых налетов. Концентрация же таких веществ в слюне может существенно меняться при патологии и становиться нежелательным явлением, нарушающим питание воспаленного участка. В таких случаях стоматологи применяют ингибиторы фибринолиза с целью профилактики и лечения воспалительных осложнений [33,34,37]. Ингибиторы фибринолиза используют также в качестве средства профилактики системных воспалительных реакций у кардиохирургических больных и возможных кровотечений у них [34]. Однако дозирование препарата, индивидуальный подбор того или иного ингибитора фибринолиза в каждом конкретном случае – не простая медицинская задача.

Исходя из наших данных об ингибиторной функции поляризованного света по отношению к фибринолизу в крови, различных видах плазмы и эритроцитов, можно было полагать, что такое же действие он окажет и на ротовую жидкость. Для решения этого вопроса нами были проведены исследования в условиях *in vitro* и *in vivo*. Первые осуществлены со слюной, полученной от 13 здоровых людей в возрасте 18–23 лет, которые не страдали болезнями зубов и слизистой оболочки полости рта. С этой целью у них после предварительного полоскания полости рта водой получали ротовую жидкость в центрифужную пробирку общим объемом 5,0 мл. В дальнейшем эту ротовую жидкость разливали пипеткой в две одинаковые пластиковые чашечки (по 2,5 мл в каждую). Одна из них была обозначена нами как контрольная, а другую мы подвергали 6-минутному воздействию поляризованным светом от аппарата Биоптрон-1 с расстояния 5 см от объекта. После этого ротовую жидкость (контрольных и опытных образцов) сливали в центрифужные пробирки одинакового диаметра и центрифугировали в течение 5 минут при 1000 об/мин для осаждения плотных частиц, имеющих в ней (слущивающийся эпителий, возможно, микробы), чтобы избежать их влияния на изучаемые показатели свёртывания крови и фибринолиза.

Полученные таким образом образцы ротовой жидкости сравнивали по своей активности влиять на показатели гемостаза и фибринолиза с физиологическим раствором хлорида натрия. Для этого использовали бестромбоцитную плазму, полученную из крови здоровых людей.

В другой серии исследований ротовую жидкость у 10 человек получали дважды: до и после облучения поляризованным светом (в той же экспозиции, что и в предыдущей серии исследований) слизистой полости рта.

В результате проведенных нами экспериментов установлено, что поляризованный свет вызывал уменьшение времени рекальцификации субстратной бестромбоцитной плазмы при внесении в неё ротовой жидкости в сравнении с необлученным её образцом и, тем более, с физиологическим раствором. Так, если это время с физиологическим раствором составляло  $116,7 \pm 11,7$  с, то с контрольной ротовой жидкостью оно было равным  $62,5 \pm 8,5$  с, а с опытной –  $48,3 \pm 8,3$  с ( $P < 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием поляризованного света в ротовой жидкости возрастала прокоагулянтная активность.

Ротовая жидкость из контрольной пробы усиливала фибринолитическую активность субстратной плазмы (время лизиса зуглобулинов с физиологическим раствором было равным  $217,0 \pm 22,0$  мин, а с ро-



товой жидкостью –  $169,0 \pm 25,0$  мин,  $P < 0,05$ ). Под влиянием поляризованного света она уменьшалась (время растворения эуглобулинов стало равным  $206,0 \pm 25,0$  мин,  $P < 0,02$ ). Эти различия свидетельствуют о том, что в ротовой жидкости имеются активаторы плазминогена, что не противоречит данным литературы [23-28,30]. Однако под влиянием поляризованного света ротовая жидкость приобретала обратные свойства – в ней преобладало действие ингибиторов плазминогена.

Результаты наблюдений, проведенных с непосредственным облучением слизистой полости рта с находящейся в ней жидкостью, были очень похожи на предыдущие. Так, до облучения полости рта поляризованным светом её жидкость уменьшала время рекальцификации субстратной плазмы более чем в 2 раза ( $P < 0,01$ ), что свидетельствует о высокой её прокоагулянтной активности. Однако после 6-минутного облучения поляризованным светом прокоагулянтная активность ротовой жидкости изменилась не существенно. В то время как фибринолитическая – уменьшилась (время лизиса эуглобулинов под влиянием контрольной ротовой жидкости составило  $101,5 \pm 12,9$  мин, а опытной –  $135,5 \pm 13,7$  мин,  $P < 0,01$ ).

Таким образом, поляризованный свет как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* проявлял четкий эффект ингибитора фибринолиза в плазме и ротовой жидкости [25,26,27,30].

С нашей точки зрения такое действие поляризованного света, особенно на фибринолиз, может иметь важное практическое значение при развитии воспалительного процесса не только в полости рта. Хотя, в частности, в ней ингибируя фибринолитическую активность слюны, ротовой жидкости в целом (а возможно и самой слизистой) поляризованный свет локализует процесс воспаления. Его использование с этих позиций, особенно в ранние сроки воспаления может быть одним из важнейших и эффективнейших не медикаментозных способов заживления раневой поверхности не только при воспалительных процессах, но и травмах, ранах, ожогах, переломах и других патологических состояниях.

Таким образом, поляризованный свет, активируя свёртывание крови и угнетая фибринолиз, способствует более быстрому заживлению раневой поверхности и уменьшению воспалительного очага. С одной стороны, такая реакция свёртывания крови и фибринолиза на действие поляризованного света способствует остановке кровотечения из раневой поверхности, а с другой – локализует процесс воспаления, что и усиливает реакции заживления.

### 4.3.2. Поляризованный свет, асимметрии ПОЛ, ФАС и крови

Асимметричность полушарий мозга с позиций, как функциональной, так и биохимической не вызывает сомнений (смотри главу 1). Это послужило нам основанием к тому, чтобы провести исследования именно с полушариями мозга, облучая поляризованным светом голову животных (крыс) в одних опытах справа, а в других слева. После облучения поляризованным светом (от лампы «Биоптрон» с расстояния 5 см и временем экспозиции 10 минут) у животных (после их эвтаназии передозировкой наркоза) извлекали полушария мозга, из которых в дальнейшем готовили гомогенаты. В гомогенатах определяли активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), показатели ПОЛ, их гемокоагулирующие и фибринолитические свойства.

Нами установлено, что поляризованный свет, при его воздействии с левой стороны головы, приводил к увеличению активности СОД, как в левой, так и правой половине мозга (таблица 4.3.1).

*Таблица 4.3.1*

#### **Влияние поляризованного света на активность антиоксидантных ферментов в полушариях мозга крыс при облучении головы слева**

Изучаемые показатели	Правос полушарие, контроль (n=16)	Правое полушарие, опыт (n=16)	Левос полушарие, контроль (n=16)	Левое полушарие, опыт (n=16)
Активность СОД (усл.ед.)	1,26±0,15	2,57±0,17*	2,22±0,23**	2,85±0,15**
Активность каталазы (усл.ед.)	2,66±0,36	2,88±0,15	2,58±0,27	3,19±0,15**

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  – статистические данные между контролем и опытом; \*\* -  $P < 0,05$  – статистические данные между правым и левым полушарием.

В левом полушарии мозга (на стороне облучения) возросла и активность каталазы. Обращает на себя внимание тот факт, что если до облучения (т.е. в контроле) имела место асимметрия активности СОД между правым и левым полушарием мозга, то после действия поляризованным светом она не только сохранилась, но и появилась и по отношению к активности каталазы.

При облучении поляризованным светом правой половины головы крыс также асимметричность антиоксидантной системы мозга возросла (таблица 4.3.2).

**Влияние поляризованного света на активность  
антиоксидантных ферментов в полушариях  
мозга у крыс при облучении головы справа**

Исследуемые показатели	Правос полушарие, контроль (n=8)	Правос полушарие, опыт (n=8)	Левос полушарие, контроль (n=8)	Левос полушарие, опыт (n=8)
Активность СОД (усл.ед.)	1,26±0,15	3,40±0,12*..	2,22±0,23**	3,09±0,14*
Активность каталазы (усл.ед.)	2,66±0,36	2,40±0,19	2,58±0,17	2,93±0,11*..

**Примечание:** смотри таблицу 4.3.1.

Об этом свидетельствуют достоверные отличия активности СОД не только между контролем правого и левого полушария, но и между опытом, а также достоверное отличие активности каталазы в полушариях мозга после облучения поляризованным светом.

Таким образом, поляризованный свет действительно может модулировать показатели антиоксидантной защиты [60,61], усиливая развитие биохимической асимметрии в полушариях мозга в отношении этой системы. Такие изменения в антиоксидантных свойствах полушарий мозга не могли не отразиться и на их гемокоагулирующей активности.

Нами установлено, что ткани полушарий мозга (как правого, так и левого) интактных животных обладали выраженными прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами. Если при добавлении в субстратную плазму физиологического раствора хлорида натрия время её свёртывания составило 67,5±3,20с, то под влиянием гомогената правого полушария оно уменьшалось до 33,25±2,64с (P<0,05), а левого – до 39,85±3,85с (P<0,05). Время лизиса эуглобулинов с 72,40±4,85 мин в контроле, уменьшалось до 55,20±6,75 мин (P<0,05) под влиянием гомогената правого и до 58,50±5,30 мин (P<0,05) – левого полушария.

При облучении поляризованным светом правой половины головы прокоагулянтные свойства тканей полушарий мозга справа и слева возрастали. Так, если у интактных животных разница по времени свёртывания плазмы между контрольными и опытными показателями составила 50,8% справа (P<0,05), и 41,0% (P<0,05) слева, то после воздействия поляризованным светом она возросла до 61,0% (P<0,05) с той и другой стороны.

Фибринолитические же свойства полушарий мозга уменьшались под влиянием поляризованного света, как в правом, так и левом полушарии в сравнении с группой интактных животных. Особенно выражено они снижались на стороне облучения (т.е. справа). Если в контрольной группе животных гомогенат правой половины мозга уменьшал время лизиса зуглобулинов субстратной плазмы на 23,76% ( $P<0,05$ ), то в опытной группе наоборот увеличивал его на 11,0% ( $P<0,05$ ).

При облучении поляризованным светом головы животных слева время свёртывания субстратной плазмы под влиянием гомогенатов как правого, так и левого полушарий также уменьшалось на большую величину, чем у интактных животных (до 57,0% в правом и 57,0% - в левом полушарии,  $P<0,05$ ). Т.е. их прокоагулянтная активность возрастала. Однако гомогенаты, полученные из левого полушария значительно удлиняли время лизиса фибринового сгустка (на 23,5%,  $P<0,05$ ), в то время как у интактных животных они сокращали его на 19,20% ( $P<0,05$ ).

Таким образом, поляризованный свет стимулировал прокоагулянтные, но тормозил фибринолитические свойства тканей полушарий мозга, проявляя наибольший эффект на стороне воздействия. Кроме того, поляризованный свет вызывал усиление асимметрии фибринолитической активности полушарий мозга. Так, если у интактных животных между показателями фибринолитической активности их правого и левого полушария мозга разница составляла 4,56%, то при действии поляризованного света справа она возросла до 11,0% ( $P<0,05$ ), а слева – до 23,5% ( $P<0,05$ ). Такой «латеральный» механизм воздействия поляризованного света может быть использован при развитии патологических реакций в мозгу, сопровождающихся нарушениями в системе гемостаза (например, при инсультах геморрагического характера).

Биохимическая асимметрия полушарий мозга уже не вызывает сомнений, а асимметрия прооксидантно-антиоксидантной системы в них нашла подтверждение лишь в последние годы [31,36]. Известно также, что при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) у крыс слева возрастает ПОЛ в этом полушарии, в сравнении с правым [31]. Естественно в связи с этим возникает вопрос о возможности модулировать реакции ПОЛ и активность антиоксидантной системы поляризованным светом при ХНМК. В экспериментах на крысах нами показано, что при ХНМК (вызывали путем неполной перевязки общей сонной артерии слева в условиях гексеналового наркоза) в полушариях мозга возросла активность ПОЛ (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3

**Влияние поляризованного света на накопление малонового диальдегида (МДА) и активность антиоксидантных ферментов в полушариях мозга у крыс при ХНМК слева**

Изучаемые показатели в правом полушарии	Контроль (n=10)	ХНМК (n=10)	ХНМК+ свет (n=12)
Накопление МДА (мкмоль/кг ткани)	71,68±7,22	160,63±12,70*	20,70±2,11**
Активность СОД (усл.ед.)	1,26±0,15	2,05±0,19*	2,17±0,012*
Активность каталазы (усл.ед.)	2,66±0,36	1,21±0,05*	2,60±0,67..
Изучаемые показатели в левом полушарии	Контроль (n=10)	ХНМК (n=10)	ХНМК (n=12)
Накопление МДА (мкмоль/кг ткани)	61,43±8,82	208,36±21,66***	22,18±1,91**
Активность СОД (усл.ед.)	2,22±0,23...	1,93±0,10*	2,65±0,06*..***
Активность каталазы (усол. ед.)	2,58±0,27	1,10±0,15*	5,16±0,24*..***

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  – статистическая обработка между контролем и опытом; \*\* -  $P < 0,05$  – между опытом с ХНМК и опытом с ХНМК+свет; \*\*\* -  $P < 0,05$  – между показателями левого и правого полушария.

Из этих данных следует, что у интактных животных имела место асимметрия активности СОД. В правом полушарии она была на 44,0% меньше, чем в левом ( $P < 0,05$ ). При ХНМК слева, как в правом, так и в левом полушарии возросла активность ПОЛ. Накопление МДА в левом полушарии (на стороне поражения) было более высоким, чем в правом ( $P < 0,05$ ). При ХНМК происходило уменьшение активности СОД и каталазы в том и другом полушарии. Под влиянием поляризованного света резко падало накопление МДА в процессе 1,5 часовой инкубации в том и другом полушарии, на фоне активации СОД и каталазы (особенно на стороне поражения). Между полушариями мозга по этим показателям возникла весьма выраженная (достоверная) асимметрия. Очевидно, это связано с тем, что поляризованный свет, действуя на биологические молекулы, вызывает асимметричную электронную эмиссию изомеров и изменения геометрии биологических молекул [12], что и влияет на активность этих ферментов. Усиление активности антиоксидантных ферментов под влиянием поляризован-

ного света в тканях мозга при ХНМК и их асимметрия (особенно возрастание на стороне поражения), по-видимому, один из важнейших механизмов терапии заболеваний мозга [32].

При ХНМК прокоагулянтные свойства тканей мозга практически не изменялись в сравнении с интактными животными, а фибринолитические – резко возрастали. Поляризованный свет не изменяя прокоагулянтные свойства полушарий мозга, снижал их фибринолитические свойства. Угнетение фибринолитической активности в полушариях мозга при многократном (7 раз) действии поляризованного света в ответ на развитие ХНМК в них, по-видимому, вполне логичная реакция, направленная на ограничение и локализацию очага повреждения (ишемии, в частности).

Таким образом, поляризованный свет, модифицируя уровень ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов, гемокоагулирующие и фибринолитические свойства в полушариях мозга, поддерживает и даже усиливает их асимметрию. Это, по-видимому, можно рассматривать как проявление нормализации функций, в частности, полушарий мозга, которые в физиологических условиях и должны быть функционально асимметричны.

#### Литература к главе 4.

- 1.Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование.Л.: Наука.1977.-153 с.
- 2.Веснина Л.Э. Роль функционального состояния эритроцитов и его модуляция цитомединами в реакциях перекисного окисления липидов и гемостаза: Автор. дисс.к.м.н..Харьков.1994.-18с.
- 3.Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии.- К.: Здоровья.2000.-164 с.
- 4.Гулярь С.А. Биоптрон цветотерапия.- Кисв: Изд-во Цептер.1999.-104с.
- 5.Гулярь С.А. Двойная технология сохранения здоровья в экологически неблагоприятных условиях: синергизм ПАЙЛЕР-света и антиоксидантов // БИОПТРОН: Теория, клиника, перспективы. Матер. юбил. конф. - К.: Цептер.-1999.-С.6-21.
- 6.Гулярь С.А. Экспериментальные данные об анальгетическом действии поляризованного света при болевых синдромах // БИОПТРОН-Светлотерапия-2005. Материалы Международной конференции. Киев,22 января 2005.-С.5-7.
- 7.Гулярь С.А., Лиманский Ю.П.Механізми первинної рецепції електромагнітних хвиль оптичного діапазону // Фізіол. журн.2003.Т.49,№2.-С.35-44.
- 8.Гулярь С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Боль и Биоптрон: лечение болевых синдромов поляризованным светом - Кисв: Изд-во Цептер.2000.-80с.

9. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Колотерапия боли. Лечение болевых синдромов цветным поляризованным БИОПТРОН-светом.- Киев: Цептер.-2002.-128с.
10. Гуляр С.О., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А. Колотерапия системных и локальных болевых расстройств // БИОПТРОН- Светлотерапия-2005. Материалы Международной конференции. Киев, 22 января 2005.-С.7-10 .
11. Гуляр С.А., Руденко И.В. Устройство для терапевтического воздействия световым потоком на скрытые полости тела человека. Декларационный патент Украины на полезную модель (11) 1843 (51) 7 Ф61N5/06, F21V9/14. Опублик. 16.06.2003 // Бюлл. 2003.-№6.
12. Гуляр С.О., Косаковский А.Л. и др. Застосування БІОПТРОН - пайлер-світла в медицині. 2004.- 51 с.
13. Зазулевская Л. Светобиоптронотерапия в стоматологии. Дент-Арт.2001.- №2.-С.61-63.
14. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн,2000.-364 с.
15. Колпаков І.Е. Стан функціональної системи дихання у дітей, які зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф.дис.... д-ра мед. наук.-К.,2002.-43с.
16. Кузнецова Л.В., Кравченко Е.В., Осипова Л.С. Иммунокорректирующие эффекты БИОПТРОН-ПАЙЛЕР –света // БИОПТРОН-СВЕТОТЕРАПИЯ. Материалы Международ. Конф., Киев, 22 января 2005.-С.11-13.
17. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита. –«Поиск».2001.-284с.
18. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.- М.: Медицина.1974.-306с.
19. Кровь, лимфа, тканевая жидкость, клетка, взаимосвязи в процессе коагуляции и фибринолиза/ Б.И. Кузник, В.В. Альфонсов, Ю.А. Витковский и др. // В кн.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. Москва.-2003.-С.35-36.
20. Лиманский Ю.П. Гипотеза о точках акупунктуры как полимодальных рецепторах системы эгоцептивной чувствительности. Физиол. журнал,1990.-36,№4.-С.115-121.
21. Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Гуляр С.А. Биологические механизмы действия электромагнитных полей и поляризованного света Биоптрон // Биоптрон, теория, клиника, перспективы. Киев: Изд-во Цептер.1999.-С.22-28.
22. Лиманский Ю.П. Центральные и периферические механизмы действия на организм поляризованного света // БИОПТРОН-СВЕТОТЕРАПИЯ. Материалы Международной конференции. Киев, 22 января 2005.-С.13-15.
23. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава: ПК Укрчетиздат. 1998.-164с.
24. Мищенко В.П., Мищенко С.В. Влияние поляризованного света на свёртывание крови и фибринолиз. // Проблеми екології та медицини.2002.-Т.6.-№1-2.-С.40-42.

25. Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. Полтава: "Рік", 2001.- 151 с.
26. Мищенко С.В. Механизм влияния поляризованного света на свёртывание крови и фибринолиз // В кн.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. Москва.2003.-С.122-122.
27. Мищенко С.В. Роль эритроцитов в реакциях свёртывания крови и фибринолиза при действии поляризованного света // Таврический медико-биологический вестник,2004.-Т.7,№1.-С.91-94.
28. Мищенко С.В., Мищенко В.П., Торяник Е.А. Влияние поляризованного света на систему свёртывания крови (возможности использования в клинической практике) // БИОПТРОН-СВЕТОТЕРАПИЯ. Материалы Международной конференции. Киев,2005. –С.15-17.
29. Мусил Я., Новакова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах: Пер. с англ.-2-е издание.- М.: Мир,1984.-216с.
30. Приходченко Ш.В., Пашинський В.М., Пронько О.В. Вплив поляризованого світла на гемокоагулюючі та фібрinolітичні властивості слини // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної медицини. Полтава.2002.-С.63-63.
31. Пурденко Т.Й. Біохімічна асиметрія мозку у щурів в нормі та при хронічній недостатності мозкового кровообігу // Український медичний альманах.-2002.-Т.5,№6.-С.113-115.
32. Тондий Л.Д., Сало В.И. Лечение поляризованным светом заболеваний нервной системы // Методические рекомендации.-Харьков.-1998.-12с.
33. Трекова И.А., Яворовский А.Г. Системный воспалительный ответ и его профилактика у кардиохирургических больных // В кн.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. Москва.2003.- С.48-48.
34. Хоменко Л.П. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе и лечении пародонтоза: Автор.дисс.д.м.н. Киев.1980.-40с.
35. Чишкевич И.В., Дорошенко С.В., Медун Ю.Д. Лечение БИОПТРОН-светом раневых и болевых синдромов, вызванных herpes zoster // БИОПТРОН-СВЕТОТЕРАПИЯ. Материалы Международной конференции. Киев,22 января 2005.-С.21-22.
36. Чуян Е.Н., Темурьянц Н.А., Мартынюк В.С., Пономарева В.П. Особенности межполушарной асимметрии мозга крыс при адаптации к действию гипокинетического стресса, Таврический медико-биологический вестник,2004.- Т.7,№1.-С.131-139.
37. Энзимотерапия пародонтоза и заболеваний слизистой оболочки полости рта/ Л.Ф. Сидельникова, Л.В. Стрюк, Л.Г. Швец и др. // Комплексная профилактика стоматологических заболеваний. Полтава-Киев.1984.-С.82-83.
38. Blackshaw S., Snyder S. Encephalopsin: a novel mammalian extraretinal opsin discretely localized in the brain // J.Neurosci. -1999. -V.19, N.10. -P.3681-3690.
39. Ennever J. Phototherapy for neonatal jaundice // J.Photochem. Photobiol. 1988,V.47. -P.871-876.



40. Campbell S., Murphy P. Extraocular circadian phototransduction in humans // Science. -1998, Jan 16. -V.279.N.5349. -P.396-399.
41. Campbell S., Murphy P., Suhner A. Extraocular phototransduction and circadian timing systems in vertebrates // Chronobiol.Int. -2001,Mar.-V.18, N2. -P.137-172.
42. Fenyo M. Theoretical and experimental basis of biostimulation // Optic and Laser Technology. -1984. -V.16. -P.205-209.
43. Frick G. Fibel der Ultraviolett bestrahlung des Blutes. - Greifswald. Ernst-Moritz- Arndt-Universitat, 1993.
44. Gameleya N. The actions of low power laser light on blood // Book of Abstracts. -Kiev. -1989. -218 p.
45. Ganelina I., SamoiloVA K. Mechanisms of influence of the ultraviolet-irradiated blood on the organism of humans and animals. -Leningrad: Nauka. - 1986. -264.
46. Hancock V., Knott L. Irradiated blood transfusion in treatment of the infections // Northwest Med.-1934. -V.33. -P.200-202.
47. Havlicek H. Lie Behandlung eitriger Prozesse mit Reinjektion ultraviolett bestrah // Arch. Rlin. Chir. -1934. -N.180. -P.102-104.
48. Ho M., Knight D. The acupuncture system and the liquid crystalline collagen fibers of the connective tissues // Amer.J.Clin.Med. -1998. -V.26, N3-4. -P.251-263.
49. Karandashov V., Petukhov E. Ultraviolet-irradiation of blood. -Moscow: Medicina. -1997. -223 p.45-47.
50. Litscher G. Rffects of poplital illumination on cerebral near-infrared spectroscopy // Neurol.Res. -2001,Dec.-V.23, N8. -P.807-809.
51. Miley G., Olney R., Lewis H. Ultraviolet Blood Irradiation. A history and Guide to clinical application 1933-1937. - Maryland: Silver Spring, Foundation for Blood Irradiation Inc.-1997. -265 p.
52. SamoiloVA K., Snopov S., Kukui L. et al. Photomodification of blood. Therapeutic effects and trigger mechanisms: improvement of the haemorheology, transport and detoxicative functions of blood // Laser and technology. Clinical and experimental. -1993. -3. -1-2. -P.55-58.
53. SamoiloVA K., Snopov S., Kukui L. et al. Photomodification of blood. Therapeutic effects and trigger mechanisms: improvement of the haemorheology, transport and detoxicative functions of blood (2 part) // Laser and technology. Clinical and expereimental. -1993. - P. 3.-P.105-117.
54. SamioloVA K., Snopov S., Obolenskaya K. Ultraviolet Irradiation of Blood: Mechanisms of Wide Therapeutic Effects // Biologoc Effect of Light (Eds.M.F. Holick, and E.G.Jung). -Berlin, N.Y.: Walter de Gruyter. -1996. -P.199-203.
55. SamoiloVA K., Snopov S., Morozova S. et al. Photomodification of blood: methods and therapeutic effects // Laser at the Dawn of the 3rd Millenium (Ed. G. Antypas). - Bologna: Monduzzi Editore. - P.243-247.
56. SamoiloVA K., Obolenskaya K., Freidlin I. et. al. Structural cell surface changes and functional modulation of all circulating blood leukocytes as a trigger mechanism of the systemic immunomodulating effect of patient's blood phototreatment // Laser at the Dawn of the 3rd Millenium (Ed.G. Antypas). - Bologna: Monduzzi Editore. -1997. - P.249-255.

57. **Samoilova K., Obolenskaya K., Artsishevskaya R., Gamova I.** On high sensitivity of blood cells to scattered daylight // 4th Congress of the European Society for Photobiology. - Abstracts, C-14. - Amsterdam. -1991. -P.95.
58. **Samiolova K., Obolenskaya K.** The scattered daylight-induced effects in human blood cells // 3rd World Congress of International Society for Low Power Laser Application in Medicine "Laser Bologna 92". -Abstr. Book (Eds.G.Galletti, L. Bolognani, G. Ussia). - Bologna, Modena: Monduzzi Editore. - 1992. - P.45.
59. **Samoilova K., Obolenskaya K., Volgareva E., Gamova I.** Immediate activation of immunocomponent blood cells by UV-irradiated blood autotransfusion (UVIBA) and UV- irradiation (UVI) of skin // 3rd Congress of the European Society of Photobiology. -Book of abstr.P.81. - Budapest. -1989. -P.260.
60. **Samoilova K., Obolenskaya K., Vologdina A. et al.** Single skin exposure to visible polarized light induces rapid modification of entire circulating blood. 1. Improvement of rheologic and immune parameters // Proc. Of Low-Power Light on Biological Systems IV. Stockholm, Sweden, Sept. 1998. -P-90-103.
61. **Samiolova K., Obolenskaya K., Vologdina A. et al.** Improvement of rheologic parameters ligand- and oxygen-binding capacity of erythrocytes of circulating blood after exposure of the body surface to visible polarized light // European Society for Photobiology.8th Congress. Granada, Spain, 1999. -P.145.
62. **Taylor B., Zhulin I.** Insearch of higher energy: metabolism-dependent behaviour in bacteria // Mol. Microbiol. -1998. -V.8, N4. -P.683-690.
63. **Taylor B., Zhulin I.** PAS domains: internal sensors of oxygen, redox potential, and light // Microbiol.Mol.Biol.Rev. -1999. -V.63, N2. -P.479-506.
64. **Vologdina A., Samoilova K.** Changes in exten of lipid peroxidation and total antioxidant activity of human blood after exposure of a small area of the body surface to ultraviolet and visible (UVL+VL) light // Laser Therapy. -1994. -6. -1. -P.33.
65. **Vologdina A., Snopov S., Samiolova K. et al.** Similary of mechanisms of some effects of traditional phototreatment of skin and extracorporeal blood photomodification // Laser therapy. -1996. -8. -1. -P.61.
66. **Vorontsova I., Obolenskaya K., Samoilova K.** Phenomena of activation and modulation in the human blood immunocomponent cells induced by different methods of blood photomodification // 3rd Word Congress International Society for Low Power Laser Applications in Medicine "Laser Bologna 92". -Abstr. Book (Eds. G.Galletti, L. Bolognani, and G. Russia). - Bologna, Modena, Monduzzi Editore. - 1992. -P.87.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система гемостаза – совокупность и взаимодействие компонентов крови, стенки сосудов и органов, принимающих участие в синтезе и разрушении факторов, обеспечивающих резистентность и целостность стенки сосудов, остановку кровотечения при повреждении сосудов и жидкое состояние крови в сосудистом русле. При этом гуморальные компоненты системы гемостаза синтезируются многими клетками различных органов (печень, легкие, головной и костный мозг, почки, сосуды, мышцы и другие), а их функция осуществляется экстрацеллюлярно.

При нормальном синтезе факторов системы гемостаза (прокоагулянты, антикоагулянты, фибринолитические компоненты) и постоянном их поступлении в кровь не могут не существовать региональные различия функционирования системы гемостаза. Обычно в клинике о функциональном состоянии системы гемостаза судят на основании исследований венозной или капиллярной крови. При этом при анализе коагулограмм больных у врача всегда может возникнуть вопрос, а идентична ли коагулограмма, полученная на основании исследований крови, взятой из локтевой вены, функциональному состоянию системы гемостаза различных сосудистых регионов (нижних и верхних конечностей, мозга, легких, почек, нижней и верхней полых вен и других)? Или другой, не менее важный вопрос, почему тромбы в венах возникают чаще, чем в артериях, в венах нижних конечностей значительно чаще, чем в венах верхних конечностей, в парных органах (например, почках, полушариях мозга, легких) болезни (в основе которых лежат нарушения процессов гемостаза), чаще справа, чем слева?

Сегодня на эти вопросы можно ответить однозначно. Коагулограмма (а также и другие показатели крови – количество эритроцитов, содержание в них гемоглобина, реологические свойства эритроцитов, СОЭ, вязкость и другие), полученная на основании исследования венозной крови из локтевой вены, по своим параметрам отличается от крови из других сосудистых регионов. Частота возникновения тромбов в артериях и венах зависит не только от различия в скорости кровотока, а и от активности местных факторов гемокоагуляции этих сосудистых регионов. В парных органах активность системы

гемостаза также различна, она асимметрична. Эта асимметричность носит индивидуальный профиль. У одних людей (и животных) активность этой системы преобладает справа, а у других слева.

При нормальном синтезе факторов системы гемостаза асимметрия её показателей в парных органах (полушариях мозга, легких, почках, конечностях) существенным образом зависит от активности их тканевых факторов гемостаза. Кровь, проходя через парные органы, встречается с различными условиями, обусловленными асимметрией их морфологических образований (архитектоникой сосудистого русла, разным количеством сосудов, неодинаковым по величине эндотелиальным покровом и другими), асимметрией регуляторных механизмов (автономной нервной системы), биохимической асимметрией веществ, вырабатываемых в них и другими. Кроме того, кровь в этих органах принимает участие в метаболизме (в частности, может насыщаться в разной степени местными биологически активными веществами, в том числе и антиоксидантного действия) и подвергается различным воздействиям, именно поэтому меняется её гемостатический потенциал, и он не может быть одинаков, например, справа и слева, вверху и внизу.

Такая асимметрия гемостаза продемонстрирована нами в отношении крови, полученной из яремных вен у кошек. Действительно, оттекая от головного мозга по этим венам, кровь справа и слева отличается по ряду признаков (реологическому, морфологическому, коагулологическому). И это является неслучайным, так как ткани мозга достаточно насыщены фосфолипидами, имеющими непосредственное отношение к свертыванию крови. Кроме того, в клетках нервной ткани существуют условия для осуществления процессов ПОЛ в физиологических условиях. Активность ПОЛ, в этой ткани, зависит от содержания в ней таких антиоксидантов, как аскорбиновая кислота, каталаза, токоферол, СОД и других. ПОЛ может активно вмешиваться в реакции везикуляции, а отсюда, и в процесс свёртывания крови. Поэтому взаимосвязь между реакциями ПОЛ и гемостазом в разных отделах мозга (справа и слева) может быть в основе реакций, приводящих к тому, что кровь, оттекающая от них справа и слева (в частности, по яремным венам) будет свертываться с разной скоростью. Хорошо известно, что у крыс существуют отличия ПОЛ между полушариями мозга, что зависит от их индивидуальных особенностей. Это было подтверждено и нами в тех исследованиях, которые мы привели выше.

Таким образом, не исключено, что именно отличия ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в правом и левом полушарии

головного мозга у животных могли лежать в основе разной степени везикуляции мембран и освобождения в кровток тканевого фактора.

Возможны, конечно, и другие факторы, которые могут привести к этому. Например, разные фенотиповые и функциональные особенности эндотелиальных клеток сосудов головного мозга. Их реакция, на одинаковые эндогенные и экзогенные влияния может быть разная. Кроме того, выявленные в головном мозгу «асимметричные» пептиды, часть из которых влияет на процесс гемостаза, могут обеспечивать асимметричность реакций гемостаза в этих тканях.

Возможность появления в кровотоке этих парных сосудистых регионов прокоагулянтов и фибринолитических компонентов тканевого происхождения подтверждается их оценкой при анализе показателей тромбоцитной и бестромбоцитной плазмы, а также роли эритроцитов в этих реакциях. Как показали наши исследования, эритроциты, полученные из крови правой и левой яремной вены кошек, по-разному влияли на свёртывание крови и фибринолиз.

Асимметрии гемостаза, обнаруженные нами у кошек в бассейне кровообращения нижних (задних) конечностей, также, во многом, связаны с местными тканевыми прокоагулянтами и фибринолитическими компонентами, большинство которых, по-видимому, поступает из мышц этих регионов. Такое заключение основано нами не только на основании разной активности прокоагулянтов и фибринолитических компонентов в мышцах правой и левой конечности животных, но и в экспериментах с оценкой крови, притекающей и оттекающей от функционирующих мышц. Нами было установлено, что в крови из бедренных вен справа и слева разная активность реакций ПОД, антиоксидантного фермента СОД и гемостаза. Наконец, асимметрия гемостаза в бедренных венах у кошек зависела также и от асимметрии количественного и качественного состава эритроцитов. Кроме того, нами показано, что это связано с асимметрией эритропоэза справа и слева. Справа у большинства животных количество эритробластических островков костного мозга было большим, чем слева.

Нельзя оставить без внимания тот факт, что на поверхности тела человека и животных существует определенное распределение зарядов. Голова, правая рука, правая половина тела имеют положительный, а левая – отрицательный заряд, т.е. человек и животное представляют собой своеобразный диполь. Причем, встречаются люди и животные, у которых этот диполь имеет и другое направление.

Если согласиться с такой точкой зрения, то тогда логично, что у одних животных (и людей) показатели крови и гемостаза преобладают справа, а у других – слева. Дипольный вариант возможен и между

верхними и нижними частями тела животных и людей, что, в какой-то мере, может объяснить разную свертывающую активность крови в верхних и нижних конечностях у людей (передних и задних у животных).

Таким образом, по строению и форме человек и животные стали право-левым объектом природы. Их тело, голова, включая головной мозг, парные органы состоят из левых и правых частей. Главная линия эволюции отразилась в нарушении симметрии функций правых и левых частей парных органов. Этот феномен получил название – функциональная асимметрия.

В настоящее время актуальным становится вопрос о сохранении функциональных асимметрий, в том числе и в системе гемостаза, в условиях применения разных фармакологических средств. Этот вопрос сегодня приобретает не только фундаментальное, но и важное практическое значение. Например, проблема асимметрии полушарий головного мозга стала основой для разработки и получения лекарственных препаратов не только из разных полушарий, но и его отделов и образований правой и левой половины.

Кроме того, в настоящее время открываются новые перспективы фармакоасимметрии. Это изучение физико-химических, фармакологических и терапевтических особенностей L- и R- препаратов, полученных из мозга плодов, новорожденных и взрослых людей, а также животных. Оценка действия таких препаратов при действии физиологических, химических, фармакологических факторов или при моделировании L/R патологии. Исследования в области функциональных асимметрий свидетельствуют о выборочном влиянии ряда лекарственных препаратов на одно из полушарий головного мозга. Например, избирательно действует фенотазем, галоперидол, седуксен, аминазин и другие на одно из полушарий мозга.

При проведении клинических приемов необходимо учитывать, что индивидуальная нейрохимическая асимметрия, как и асимметрия реакций ПОЛ, гемостаза, антиоксидантной обеспеченности ферментами также может влиять (усиливать или уменьшать) действие фармакологических препаратов или других латеральных процедур, например, физиотерапевтических (в частности, на примере действия поляризованного света нами показано, что такое влияние вполне реально). Очевидно ряд препаратов и физиотерапевтических процедур, изменяя асимметрию коагуляционных и фибринолитических свойств, например, мозга или других органов, могут способствовать не улучшению, а ухудшению функциональных (адаптивных) реакций организма и развития патологии или быть просто не эффективными.

В физиологических же условиях система гемостаза, и крови в целом, асимметрична. Асимметрия обеспечивает ей динамичность, подвижность процессов, которые в ней осуществляются. Колебание некоторых констант крови и коагуляции в форме асимметрии уравнивают её изменения, которые могут быть вызваны особенно действием внешней среды. В этом отношении физиологическая асимметрия крови и гемостаза является необходимым условием существования системы, её развития и взаимодействия с окружающей средой. С практической точки зрения, знания об асимметрии крови и гемостаза должны быть учтены при анализе крови, полученной из правой или левой руки. Само собой разумеется, что повторные анализы крови обязательно должны быть проведены при её получении из одной и той же руки. Экспериментальные исследования на животных, моделирование тех или иных патологических состояний у них, с последующим анализом биохимического анализа тканей и крови (а возможно и других жидкостей организма) также должны проводиться с учетом асимметрии крови и её свёртывания.

В.П. МИЩЕНКО, Ю.М. ГРИШКО, О.В. КОКОВСКАЯ,  
И.В. МИЩЕНКО, С.В. МИЩЕНКО, Е.В. ТКАЧЕНКО,  
Е.А. ТОРЯНИК, Е.А. ЯКИНА

# **АСИММЕТРИИ КРОВИ И ЕЁ СВЁРТЫВАНИЯ**

Подписано к печати 25.03.2005 г.  
Формат 60х84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Усл. печ. лист. 7,36. Тираж 200 шт.  
Заказ № 18.

Свидетельство о внесении в  
Государственный реестр издателей,  
изготовителей и распространителей  
печатной продукции  
серия ДК № 1892 от 06.08.2004 г.

**ООО "АСМИ"**  
**36020, г. Полтава, ул. Комсомольская, 24.**  
**Тел./факс: (0532) 56-55-29.**