

В.П. Мищенко, И.В. Мищенко

**ФИЗИОЛОГИЯ
СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА**

Полтава-2003

В.П. Мищенко, И.В. Мищенко

ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Полтава-2003

УДК 616-005.2

Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. –Полтава. 2003. –ООО «АСМИ» – 124 с.

В книге обобщены сведения литературы и приведены в ряде разделов собственные данные авторов о реакциях системы гемостаза в физиологических условиях.

Впервые в литературе описана сравнительная характеристика особенностей гемостаза у различных лабораторных животных. Приведены данные относительно групповых (по системе АВО) особенностей системы гемостаза. Авторы уделили большое внимание системе гемостаза у людей различных возрастных групп. Течению реакций гемостаза в зависимости от их индивидуально-типологических особенностей. При гипо- и гиперкинезии, различных режимах питания (от избыточного калоригенного до частичного или полного голодания), использовании витаминов и других состояниях.

Книга рассчитана не только для представителей теоретической медицины (физиологов, биохимиков, патофизиологов и других), но и может представить значительный интерес для врачей различных специальностей.

Она может быть использована и как учебное пособие для углубленного и самостоятельного изучения данной проблемы студентами-медиками всех факультетов медицинских и студентами-биологами биологических факультетов Вузов.

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Харьковского государственного медицинского университета Самохвалов В.Г.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Тернопольской медицинской академии С.Н. Вадзюк.

ISBN 966-7653-07-1

© В.П. Мищенко, И.В. Мищенко. 2003

Оглавление

Предисловие	6
Введение	7
Глава 1. Сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный гемостаз.	8
Глава 2. Свертывание крови.	23
2.1. Плазменные и/или сывороточные факторы свертывания крови	23
2.2. Тромбоцитарные факторы свертывания крови	27
2.3. Эритроцитарные факторы свертывания крови	29
2.4. Лейкоцитарные факторы свертывания крови	31
2.5. Тканевые факторы свертывания крови	32
2.6. Механизм свертывания крови	35
2.7. Антикоагулянтное звено гемостаза	38
2.8. Фибринолитическое звено гемостаза	39
2.9. Регуляция системы гемостаза	43
2.10. Представления о гемостазе как части биологической коагуляции	48
Глава 3. Взаимосвязь системы гемостаза с другими защитными системами крови	52
3.1. Гемостаз и система комплемента	52
3.2. Гемостаз и калликреин-кининовая система	54
3.3. Гемостаз и иммунитет	55
3.4. Гемостаз и антиоксидантная система	58
Глава 4. Особенности гемостаза у различных животных	61
4.1. Система гемостаза у беспозвоночных	62
4.2. Система гемостаза у позвоночных	64
4.2.1. Рыбы	64
4.2.2. Амфибии	66
4.2.3. Птицы	68
4.2.4. Крысы	70
4.2.5. Морские свинки	72
4.2.6. Кролики	74
4.2.7. Кошки	77
4.2.8. Собаки	78
4.2.9. Другие животные	80
Глава 5. Онтогенез системы гемостаза	82
5.1. Эмбриогенез системы гемостаза	82
5.2. Система гемостаза у новорожденных	83
5.2.1. Система гемостаза у недоношенных новорожденных	83
5.3. Система гемостаза у детей, подростков и юношей	86

5.3.1.	У детей 1-12 лет	86
5.3.2.	У детей 12-17 лет	86
5.4.	В зрелом, пожилом и старческом возрасте	87
Глава 6.	Система гемостаза при различных физиологических состояниях организма	89
6.1.	Система гемостаза у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности	89
6.2.	Группы крови по системе АВ0 и гемостаз	91
6.3.	Биологические ритмы и система гемостаза	93
6.4.	Влияние климата и метеусловий на систему гемостаза	97
6.5.	Система гемостаза у людей, проживающих в горах	99
6.6.	Влияние гипокинезии на систему гемостаза	100
6.7.	Влияние гиперкинезии на систему гемостаза	101
6.7.1.	Статическая физическая нагрузка и гемостаз	101
6.7.2.	Динамическая физическая нагрузка (оздоровительный бег) и гемостаз	103
6.8.	Влияние характера питания на гемостаз	105
6.8.1.	Влияние избыточного калорийного питания на гемостаз	106
6.8.2.	Влияние ограниченного питания и полного голодания на гемостаз	106
6.8.3.	Влияние витаминов на систему гемостаза	108
6.9.	Гемостаз при нормальной беременности и родах	111
6.9.1.	Противозачаточные препараты и гемостаз	111
6.9.2.	Гемостаз при нормальной беременности	112
6.9.3.	Система гемостаза во время родов	113
	Основная литература	116

Список принятых сокращений

- АДФ – аденозин - дифосфорная кислота
АГТ – антигемофильный глобулин
ВМК – высокомолекулярный кининоген
ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИАП – ингибитор активатора плазминогена
ИЛ – интерлейкин
МДА – малоновый диальдегид
NO –оксид азота
ПГГ₂ – простагландин
ПДФ – продукты деградации фибриногена
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутаза
ТАП – тканевой активатор плазминогена
ТАФ – тромбоцитарный активирующий фактор
ТФ – тканевой фактор
ФАС – физиологическая антиоксидантная система
ФВ – фактор Виллебранда
ФНО – фактор некроза опухолей
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая читателю книга сотрудников кафедры нормальной физиологии Украинской медицинской стоматологической академии профессора В.П. Мищенко и к.м.н. И.В. Мищенко посвящена одному из сложных вопросов медицины – физиологии системы гемостаза. В ней авторы знакомят читателя не только с современным состоянием проблемы гемостаза, но и дают представление о том, что происходит с данной защитной реакцией крови в физиологических условиях при разнообразных воздействиях на организм, например, таких как: биоритмов, солнечной активности, метеоусловий и других. Для многих читателей будет интересным узнать как функционирует эта система крови при гипер- и гипокинезии, приеме витаминов, в том числе и антиоксидантного действия, при избыточном калорийном питании и голодании (частичном или полном), при приеме оральных контрацептивов и других состояниях организма.

Особый интерес представляет раздел книги, посвященный взаимодействию системы гемостаза с другими защитными системами крови, а также особенностям системы гемостаза у людей в возрастном аспекте. Научные работники, найдут в данной книге сведения об особенностях реакций гемостаза у различных лабораторных животных.

В связи с этим, рассматриваемая книга может стать учебным пособием для студентов-медиков и врачей различных специальностей, оказаться полезной для молодых ученых при организации ими научных исследований с использованием различных лабораторных животных. При моделировании на животных тех или иных патологических состояний, особенно таких, в патогенезе которых важная роль принадлежит нарушениям процесса гемостаза.

Ценность данной книги определяется также и тем, что в ней отражен большой фактический материал авторов, а также полученный многими учениками профессора В.П. Мищенко.

Данная монография в определенной степени повторяет ранее изданную (В.П. Мищенко “Физиология гемостаза и ДВС-синдром”, 1998), но в нее внесены существенные изменения, добавлены новые сведения и разделы и вся она посвящена исключительно вопросам физиологии системы гемостаза.

Профессор Н.Н. Грицай

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что проблема гемостаза издавна привлекала внимание врачей и естествоиспытателей она остается далеко еще не разгаданной. Повышенный интерес к ней сохраняется и обусловлен, во-первых, тем, что это одна из защитных систем, обеспечивающих гомеостаз, нормальную жизнедеятельность организма. Например, первая защитная реакция новорожденного – это образование гемостатического тромба в сосудах перерезанной пуповины.

Во-вторых, тем, что в общепатологических закономерностях повреждения внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и свертывание крови занимают значительное место, являются компонентом патогенеза различных по этиологии и клиническим проявлениям заболеваний, оказывают влияние на течение, исход и выздоровление, могут быть непосредственной причиной гибели больного.

С практической точки зрения особенно важно знать, что гемостаз осуществляется не только свертыванием крови. Его механизм куда более сложен и состоит из множества компонентов. Система гемостаза – это совокупность и взаимодействие компонентов крови, стенки сосудов и различных органов, принимающих активное участие в синтезе и разрушении факторов, обеспечивающих резистентность и целостность сосудов, жидкое состояние крови в сосудистом русле. При этом, многие гуморальные компоненты системы гемостаза синтезируются клетками различных органов (печенью, легкими, костным мозгом, сосудами, сердцем, мозгом, мышцами, почками и другими), а их функция осуществляется как экстра-, так и интрацеллюлярно.

Гемостаз – это остановка кровотечения из травматически поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости для циркулирующей в сосудах крови (от латинского слова haemostasis – остановка, прекращение кровотечения).

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и роли отдельных факторов и звеньев системы гемостаза в ограничении кровопотери при травме сосуда, различают два основных их механизма: сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный, первичный), который имеет место при остановке кровотечения из мелких сосудов (артериол, прекапилляров, капилляров, венул) и коагуляционный, имеющий большое значение при остановке кровотечений из артерий и вен.

Деление видов гемостаза условное, так как при коагуляционном механизме всегда имеется и сосудисто-тромбоцитарный, но очень важно, особенно, с клинической точки зрения. Это связано с тем, что расстройства сосудисто-тромбоцитарного гемостаза занимают большой удельный вес среди многих геморрагических реакций.

Глава 1. СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ИЛИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

В реакциях сосудисто-тромбоцитарного гемостаза принимают участие два основных объекта: сосудистая стенка и тромбоциты.

Хорошо известно, что кровеносные сосуды являются не только структурными компонентами сердечно-сосудистой системы, но и одним из звеньев системы гемостаза. Они играют фундаментальную роль в сохранении циркулирующей крови в жидком состоянии и в реакциях гемостаза (Б.И. Кузник и сотрудники, 1972-2000, В.П. Мищенко и соавторы, 1972-2000, Д.М. Зубаиров и соавторы, 1972-1994, В.П. Балуда и соавторы, 1975-1995 и другие).

Первый этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза связан именно с реакцией сосудистой стенки на повреждение и получил название **временный (локальный, первичный) спазм кровеносных сосудов**. Локальная вазоконстрикция ограничивает кровопотерю при повреждении сосудов. Например, это происходит при проколе кожи пальца во время определения времени кровотечения или при порезе пальца. Первичный спазм кровеносных сосудов является результатом стимуляции нервных окончаний симпатического отдела вегетативной системы в гладких мышцах сосудистой стенки, особенно артериол и рефлекторного воздействия травматического фактора.

Локальную вазоконстрикцию (временный спазм кровеносных сосудов) можно рассматривать как взаимодействие между стенкой сосуда и кровью – первичное рефлекторное сужение сосудов и активированные тромбоциты, секретирующие вещества, влияющие на тонус сосудов, а также синтез и секреция сосудами простаглицина. Повреждение сосудов сопровождается немедленной активацией тромбоцитов, что связано с появлением высоких концентраций АДФ (из разрушающихся эритроцитов и травмированных сосудов), а также обнажением субэндотелия, коллагеновых и фибриллярных структур. В результате активации тромбоцитов у места повреждения возникает реакция освобождения из них серотонина, адреналина, тромбоксана A_2 и других эндогенных индукторов вазоконстрикции и возникает **повторная (последующая, вторичная) вазоконстрикция**.

Тромбоксан A_2 является не только мощным вазоконстриктором, но и индуктором агрегации тромбоцитов. Это его свойство может иметь существенное значение в ограничении кровопотери, например, при приеме ацетилсалициловой кислоты и индометацина (широко используемых для профилактики и лечения многих заболеваний, сопровождающихся нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе). При их приеме блокируется образование тромбоксана A_2 и наблюдается увеличение времени кровотечения. Ограничить вазоконстрикцию и увеличить время кровотечения может и образующийся в сосудах естественный вазодиллятор и ингибитор агрегации тромбоцитов – простаглицин.

Следующий этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – это адгезия, агрегация тромбоцитов с образованием тромбоцитарного тромба или пробки.

Адгезия тромбоцитов (от латинского *Adhaesio* – прилипание) является начальным звеном образования тромбоцитарной пробки. Эндотелиальный слой сосуда здорового человека препятствует адгезии тромбоцитов. Циркулирующие в сосудистом русле тромбоциты не адгезируют к нормальному, интактному эндотелию сосудов, что связывают с отрицательным электрическим зарядом тромбоцитов и эндотелия. Отрицательный заряд вносит определенный вклад не только в предупредении адгезии тромбоцитов к стенке сосуда, но и последующей агрегации.

Однако, только отрицательным зарядом интимы нельзя объяснить ингибирование адгезии циркулирующих тромбоцитов к нормальному эндотелию, так как при повреждении последнего тромбоциты легко адгезируют к субэндотелию, в котором в большом количестве содержатся глюкозамино-гликаны несущие отрицательный заряд. Субэндотелиальный слой состоит из фибробластов, синтезирующих коллаген, коллагено-эластические волокна, неколлагеновые белки. Из всех этих веществ к тромбоцитам наибольшее отношение имеет коллаген. Эластин, микрофибриллы, глюкозаминогликаны мало эффективны в отношении активации тромбоцитов. Для процесса адгезии тромбоцитов к субэндотелию существенным является интактный коллаген и степень его полимеризации.

Адгезия тромбоцитов зависит еще от одного важного фактора, связанного с сосудистой стенкой, это простаглицин. Он препятствует адгезии (и агрегации) тромбоцитов на нормальной неповрежденной эндотелиальной выстилке сосудов. Простаглицин образуется в большинстве органов и тканей человека и животных. Основное же место синтеза простаглицина – это сосудистая стенка, особенно эндотелий, содержащий наибольшее количество простаглицинсинтетазы, под влиянием которой образуется простаглицин. Особенно много его выделяют сосуды легких, поэтому в артериальной крови его больше, чем в венозной. Синтез и секреция простаглицина эндотелиальными клетками стимулируется рядом факторов: вазоактивных агентов – брадикинином, тромбином, гистамином, а также – калликреином, ангиотензином, вазопрессинном, пептидными дериватами фибрина, лейкотриенами С и Д. Сильным стимулятором секреции простаглицина является полипептидный фактор роста, освобождаемый из альфа-гранул активированных тромбоцитов.

Простаглицин образуется из арахидоновой кислоты. Когда на сосудистую стенку действуют вещества, индуцирующие синтез простаглицина и его секрецию, из фосфолипидов мембран под влиянием фосфолипазы освобождается арахидоновая кислота. На втором этапе при действии на нее фермента циклооксигеназы

образуются эндоперекиси простагландинов G_2 и H_2 . На третьем – под влиянием фермента простаглицлинсинтетазы образуется простаглицлин, который и поступает в кровь (рис.1).

Простаглицлин может образовываться также и из эндоперекисей простагландинов G_2 и H_2 , которые появляются в тромбоцитах при их активации. Часть из них под влиянием тромбоксансинтетазы превращается в тромбоксан A_2 , а часть секретируется, захватывается эндотелием и под влиянием простаглицлинсинтетазы из них образуется простаглицлин.

Мощными ингибиторами простаглицлин-синтетазы являются липидные перекиси и свободные радикалы, которые инициируют развитие атеросклероза и других заболеваний.

Простаглицлин является коротко живущим физиологически активным веществом, его период полураспада при $37^\circ C$, при pH 7,4

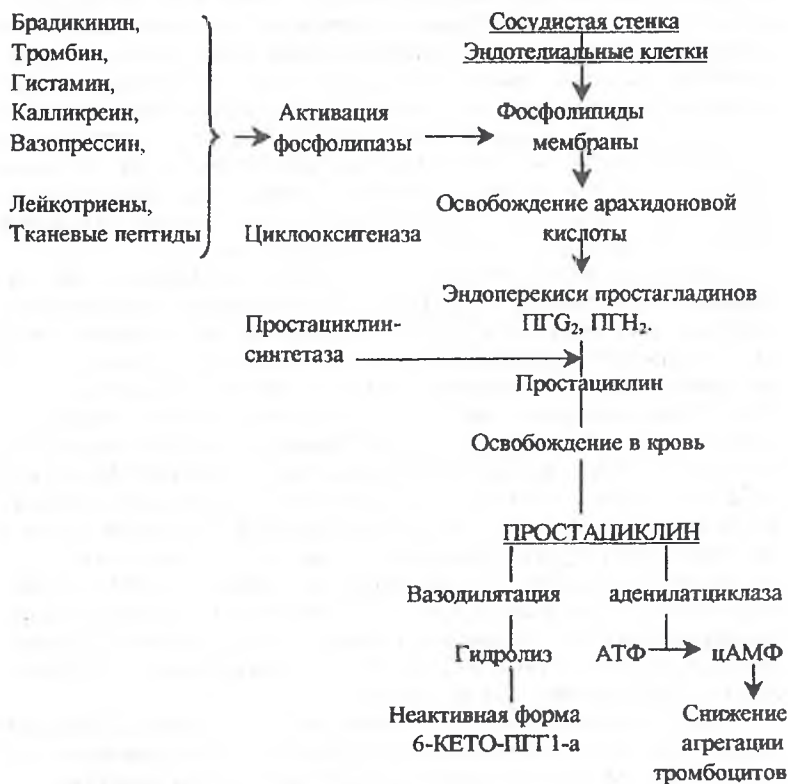


Рис. 1. Синтез простаглицлина в сосудистой стенке

равен около 3 минут. Он ингибирует процесс адгезии (в большей степени – процесс агрегации) тромбоцитов, обладает сосудорасширяющим действием, расслабляет гладкие мышцы сосудов, в том числе и коронарных артерий, вызывая дилатацию, снижает артериальное давление, обладает антиаритмическим, противосклеротическим и антиульцерогенным действием.

Как же простациклин препятствует адгезии тромбоцитов? Он, связываясь с рецепторами тромбоцитов, активирует тромбоцитарную аденилатциклазу, увеличивает концентрацию цАМФ в них и снижает содержание Ca^{++} . Этот механизм поддерживает дисковидную форму тромбоцитов, их низкую адгезивную активность, что препятствует межклеточным взаимодействиям.

Прилипание тромбоцитов обусловлено также наличием в плазме и кровяных пластинках, а также высвобождением из эндотелия особого белка – фактора Виллебранда (ФВ), имеющего 3 активных центра, два из которых связываются с рецепторами тромбоцитов, а один с субэндотелием или коллагеновыми волокнами. В адгезии тромбоцитов к субэндотелию ФВ взаимодействует посредством двух мембранных тромбоцитарных рецепторов (интегринов). Интегрины – это особые белки гликопротеины, расположенные на мембране тромбоцитов. Они представляют собой гетеродимерные молекулы, состоящие из семейства альфа- и бета-субъединиц, различные комбинации которых являются участками связывания для различных лигандов. ФВ вступает во взаимодействие с гликопротеидами, изменение их функции и снижение концентрации ФВ и его функциональной активности ведет к нарушению адгезивности тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

В процессе адгезии тромбоциты из дисковидной формы превращаются в шишковидно-сферическую, происходит изменение их ультраструктуры, наружная мембрана становится более эластичной, что способствует контакту их друг с другом и другими структурами. Низкие концентрации простациклина на поверхности эндотелиальных клеток и постоянное его разрушение с превращением в неактивную форму не препятствует физиологическому взаимодействию тромбоцитов с нормальным эндотелием сосудов. При этом создаются условия для проявления ангиотрофической функции тромбоцитов – способности поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим факторам, непроницаемость к эритроцитам для освобождения тромбоцитарных эндоперекисей простагландинов, которые идут на синтез простациклина в эндотелиальных клетках сосудов.

Тромбоциты имеют непосредственное отношение к поддержанию резистентности стенки сосудов, механизм которой объясняет отношение тромбоцитов и их фрагментов к интиме сосудов, включением ряда факторов тромбоцитов в цитоплазму эндотелиальных клеток, отложением на стенке капилляров фибрина и образованием

тромбоцитарной пробки у места повреждения эндотелия. Ежедневно около 15% циркулирующих тромбоцитов в крови расходуется на ангиотрофическую функцию. Снижение количества тромбоцитов ведет к дистрофии эндотелиальных клеток, которые начинают пропускать эритроциты.

На адгезию тромбоцитов влияет и ряд других факторов. В частности, она зависит от скорости кровотока и диаметра кровеносных сосудов. При высокой скорости кровотока адгезия снижается и, образуемые при определенных условиях, агрегаты тромбоцитов могут уноситься кровотоком. Более или менее линейно адгезия тромбоцитов зависит от их количества. Адгезия тромбоцитов зависит от эритроцитов. Они являются источником АДФ в связи с их частым разрушением при травме сосуда. АДФ, кроме того, освобождается из тромбоцитов при их активации.

Увеличение адгезивности тромбоцитов наблюдается при различных заболеваниях, в частности, при ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклерозе, венозном тромбозе, пульмональном эмболизме, в послеоперационном периоде, при приеме оральных контрацептивов и других состояниях. Однако, определенную роль может играть снижение синтеза и поступления в кровь простаглицлина, например при ИБС, атеросклерозе, сахарном диабете, приеме оральных противозачаточных средств. Адгезивность тромбоцитов повышается при увеличении их количества и эритроцитов, возрастании показателя трения крови и стенки сосудов, вязкости крови.

Агрегация тромбоцитов. Агрегация (от латинского *aggregatio* – скопление, соединение) и адгезия тромбоцитов при повреждении сосудов практически параллельные процессы. И тот и другой обусловлен взаимодействием со специфическими рецепторами, описанными нами ранее.

Первичными индукторами агрегации тромбоцитов являются коллаген, обнажаемый при повреждении сосудов, катехоламины, тромбин и другие. Вторичными являются АДФ, гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, образующихся при свободнорадикальном аутоокислении фосфолипидов и другие.

Коллаген является сильным индуктором агрегации тромбоцитов. При повреждении стенки сосудов он, взаимодействуя с ФВ, ведет к адгезии тромбоцитов, а при взаимодействии с рецепторами мембраны тромбоцитов к их агрегации. Из других сосудистых факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, следует выделить тромбоцитоактивирующий фактор (ТАФ). Он образуется в результате действия лейкотриенов С-4 и Д-4, являющихся продуктами липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. ТАФ является индуктором агрегации тромбоцитов в присутствии Ca^{++} , реакция не зависит от АДФ и арахидоната. ТАФ, кроме того, является медиатором воспаления и аллергических реакций, продуцируется он

эндотелиальными клетками. Эти же лейкотриены стимулируют и образование простаглицлина в эндотелии. Различия заключаются в том, что простаглицлин освобождается из эндотелиальных клеток в кровь, а до 97 % ТАФ остается в них. Кроме того, период синтеза ТАФ и его аккумуляции в клетках заметно выше периода синтеза простаглицлина. Тромбин, ангиотензин, вазопрессин и другие вазоактивные вещества стимулируют секрецию ТАФ в эндотелии. Практический интерес представляют исследования, направленные на выявление значимости ТАФ в агрегации тромбоцитов на структурно нарушенной и неизменной стенке сосудов, в атерогенезе, воспалении и аллергических реакциях (В.П. Балуда и соавторы, 1995).

Реакция выделения простаглицлина из эндотелия, возникающая под влиянием различных индукторов, является важной в поддержании агрегации тромбоцитов и образования тромбоцитарной пробки, так как она обеспечивает обратный механизм ограничения процесса образования тромба у места повреждения сосуда. Здесь мы видим, опять-таки, тесную взаимосвязь на границе сосудистая стенка – тромбоциты. Освобождаемый из активированных тромбоцитов бета-тромбоглобулин ингибирует синтез простаглицлина, что способствует аккумуляции тромбоцитов и образованию тромбоцитарных агрегатов или тромба у места повреждения стенки сосудов.

Антиагрегационный эффект простаглицлина обусловлен связыванием его со специфическими рецепторами тромбоцитов, что ведет к активации тромбоцитарной аденилатциклазы. При этом происходит увеличение уровня цитоплазматического цАМФ, снижение уровня Ca^{++} в цитоплазме тромбоцитов, что ведет к сохранению или восстановлению дисковидной формы тромбоцитов, которая является менее активной к взаимодействию клетки с клеткой. Простаглицлин, взаимодействуя со специфическими рецепторами тромбоцитов, ведет к дезактивации их активированных форм и тем самым предупреждает излишне интенсивную агрегацию кровяных пластинок вне участка сосудистого повреждения и внутрисосудистую агрегацию циркулирующих тромбоцитов. Большая роль, в последние годы, в реакциях простаглицлин-тромбоксановой системы отводится оксиду азота, как биорегуляторной системе (О.О. Мойбенко и другие, 1997; Х.М. Марков, 1997, К.С. Раевский, 1997; С.Я. Проскураков и другие, 1999; Б.И. Кузник, 2001).

Однако сосудистая стенка при метаболизме арахидоновой кислоты в ней по циклооксигеназному пути может образовывать не только простаглицлин, а и под влиянием тромбоксан-синтетазы тромбоксан A_2 – сильный вазоконстриктор и индуктор агрегации тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов во многом зависит от ряда индукторов. Некоторые из них они имеют сами и на разных этапах своей активации освобождают в кровоток. Так, во время активации тромбоцитов из внутриклеточных депо освобождается в цитоплазму Ca^{++} . В

тромбоцитах есть открытая тубулярная система, представляющая собой разветвления небольшого числа инвагинатов поверхностной мембраны. Каждый отдельный канал внутри тромбоцита связан с множеством других, благодаря чему они образуют лабиринты, в которых имеются ходы, открывающиеся на поверхности мембраны. Содержание Ca^{++} в цитоплазме тромбоцитов и возвращение его в места хранения – в тубулярную систему зависит от цАМФ. Повышенный уровень цАМФ индуцирует удаление Ca^{++} из цитоплазмы в места хранения и, следовательно, снижает способность к запуску “арахидонового каскада”, ведущего к образованию мощного индуктора агрегации – тромбоксана A_2 , способность к агрегации и ведет к расслаблению тромбоцитов и дезагрегации тромбоцитарных агрегатов. И, наоборот, снижение уровня цАМФ ведет к поступлению в цитоплазму Ca^{++} и активации реакций, ведущих к агрегации тромбоцитов. Уровень цАМФ зависит от тонкого баланса между его образованием и разрушением. Она образуется из АТФ при действии фермента аденилатциклазы. Под влиянием фермента фосфодиэстеразы цАМФ распадается до АМФ. Таким образом, повышенный уровень цАМФ, снижение способности к агрегации и реакции расслабления тромбоцитов вызывается стимуляцией аденилатциклазы или подавлением фосфодиэстеразы.

Посредством Ca^{++} специальный белок кальмодулин стимулирует фосфолипазу A_2 в тромбоцитах и способствует образованию тромбоксана A_2 . Более подробно этот процесс выглядит следующим образом: когда на тромбоциты действует стимулятор агрегации, то поступает сигнал, мобилизирующий Ca^{++} из плотной тубулярной системы в цитоплазму и активирует фосфолипазу A_2 . В результате этой реакции происходит высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Под действием фермента циклооксигеназы образуются циклические эндоперекиси или простагландины PGG_2 и PGH_2 , из которых при действии фермента тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан A_2 , а впоследствии он переходит в более стабильное состояние – тромбоксан B_2 . Образуемые простагландины и тромбоксан A_2 стимулируют сократительность микрофибрилл и оказывают сильное агрегирующее действие (рис.2).

Тромбоксан A_2 синтезируется не только в тромбоцитах, но и в тканях легких, селезенки, стенки сосудов, пародонте и других. Он является нестабильным фактором, время его полужизни около 30 с при $37^{\circ}C$ и гидролизуется в тромбоксан B_2 – стабильный, но биологически менее активный. При увеличении синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах резко возрастает риск возникновения тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта.

В альфа-гранулах тромбоцитов имеется еще один фактор агрегации – белок тромбоспондин. Это соединение способно образовывать комплексы с фибриногеном в присутствии Ca^{++} . Тромбоспондин может выступать в качестве рецептора для

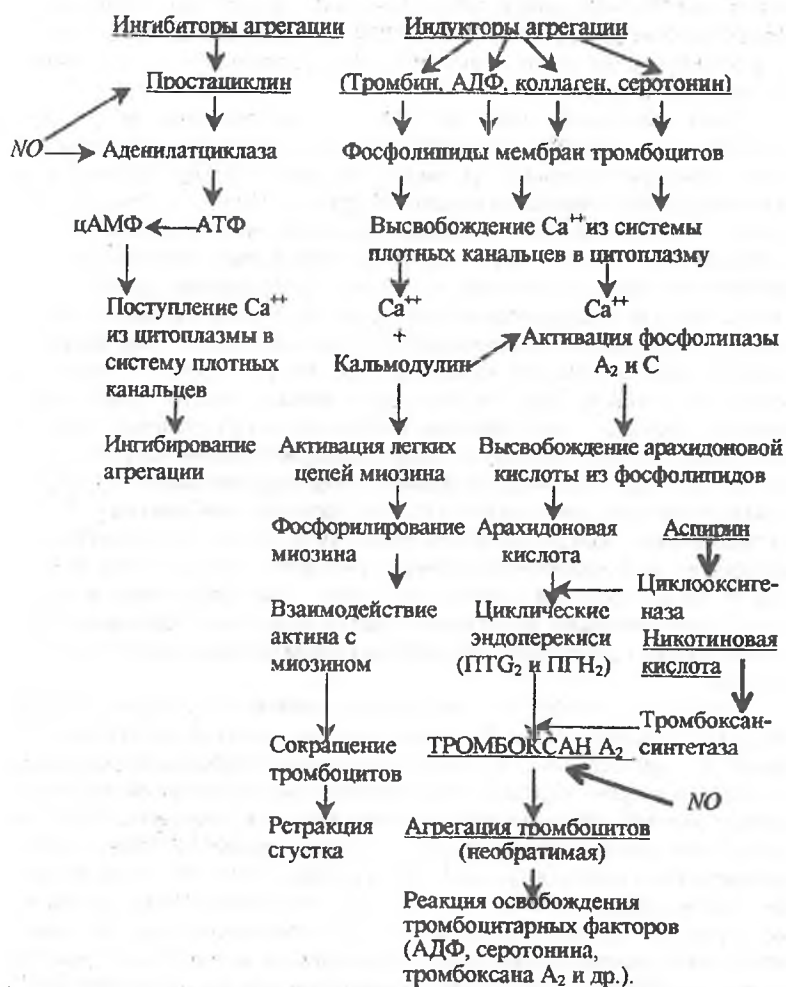


Рис. 2. Влияние индукторов и ингибиторов агрегации тромбоцитов на внутритромбоцитарные реакции.

Условные обозначения: \longrightarrow стимуляция процесса
 \longleftarrow ингибирование процесса

фибриногена. При стимуляции тромбоцитов тромбином тромбоспондин, как и фибриноген, выходит на поверхность этих форменных элементов крови, располагаясь в непосредственной близости от гликопротеидов.

Для агрегации тромбоцитов нужен и фибриноген. Механизм взаимодействия фибриногена с тромбоцитами многоэтапный. Вначале

под влиянием активирующих факторов наступает экспрессия фибриногенспецифических рецепторов на мембране тромбоцитов, в дальнейшем происходит стабилизация образовавшегося комплекса фибриноген-тромбоциты.

Этот, далеко не полный перечень, индукторов агрегации тромбоцитов, которые имеют сосудистое, тромбоцитарное и плазменное происхождение указывает на довольно сложную реакцию взаимодействия тромбоцитов друг с другом. Вместе с тем, все эти стимулы инициируют последовательные морфологические и метаболические ответы тромбоцитов на сигнал индукторов агрегации. Морфологические изменения включают превращение тромбоцитов из дисковидной в сферическую форму, центростремительное движение гранул и образование псевдоподий. Все это облегчает взаимодействие тромбоцитов не только между собой, но и с фибриногеном, и сосудистой стенкой. Для того чтобы произошла агрегация тромбоцитов, кроме индукторов этого процесса, необходим еще ряд условий. Прежде всего, внеклеточная жидкость должна содержать ионы кальция. Если же они связаны (например, при добавлении ряда антикоагулянтов), то агрегация не происходит даже в плазме богатой тромбоцитами. Далее, плазма должна содержать фибриноген. Подмечено, что у больных с наследственной афибриногемией тромбоциты при действии на них индуктором агрегации агрегируют слабо. При добавлении к такой плазме фибриногена восстанавливается агрегация. Наконец, если заблокированы рецепторы (интегрины), то агрегация осуществляться не будет.

Агрегация может быть обратимой и необратимой. При действии сильных агрегирующих агентов (большие дозы АДФ, тромбина, коллагена, тромбоксана A_2) агрегация носит необратимый характер. Дезагрегация тромбоцитов сопровождается восстановлением их формы из шаровидной (сферической) в дисковидную, в результате чего они перестают контактировать друг с другом и тромбоцитарный тромб распадается. Важную роль в дезагрегации тромбоцитов играет тромбоцитарный фактор роста (ТФР). Это соединение, влияя на эндотелиоциты, стимулирует синтез простаглицина, что связано с активацией циклооксигеназы. Появляющийся в кровотоке тромбин также способствует синтезу простаглицина и тем самым ограничивает распространение тромба по сосудам. Необратимая агрегация также связана с действием сильных и продолжительных стимулов на тромбоциты, что приводит к выбросу из тубулярной системы значительных количеств кальция, активирующего фосфолипазу и, в конечном счете, способствующих образованию тромбоксана A_2 .

Агрегация тромбоцитов сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, оказывающих влияние на этот процесс и свертывание крови. Эта реакция происходит при действии на тромбоциты индукторов в концентрации, которая мобилизует

кальций из плотной тубулярной системы в цитоплазму в количествах, необходимых для реакции освобождения. Последняя осуществляется через микроканалы. В процессе реакции освобождения из тромбоцитов выделяются: АДФ и тромбоксан A_2 , которые активируют тромбоциты и аккумулируют их из циркулирующей крови у места повреждения стенки сосудов, а тромбоксан A_2 вызывает еще и сужение сосудов; серотонин – вызывает локальное сужение сосудов и агрегацию тромбоцитов; бета-тромбоглобулин – ингибирует действие простациклина и способствует образованию тромбоцитарных агрегатов у места повреждения; фактор роста (митогенный фактор) – стимулятор освобождения простациклина из эндотелия, инициирует пролиферацию клеток гладких мышц сосудистой стенки, что может быть одним из факторов патогенеза атеросклероза; ФВ, фибронектин, тромбоспондин и другие биологически активные вещества.

Высвобождение из гранул всех этих веществ неодинаково и зависит от индуктора агрегации. Так, АДФ, серотонин и адреналин вызывают реакцию освобождения только из плотных гранул. Сильные индукторы агрегации тромбоцитов приводят к высвобождению содержимого всех гранул. Лишь очень высокие концентрации тромбина и коллагена способны вызвать освобождение из лизосом. Реакцию освобождения тромбоцитов усиливает увеличение скорости кровотока и артериального давления.

Освобождение тромбоцитарных факторов играет важную роль в процессе остановки кровотечения. Выход адреналина, норадреналина, серотонина не только усиливает агрегацию, но и способствует вторичному спазму кровеносных сосудов.

Весь процесс адгезии и агрегации тромбоцитов может быть представлен следующим образом: при активации тромбоцитов агрегирующими агентами наблюдается экспрессия гликопротеидов и других соединений, выполняющих роль рецепторов и взаимодействующих с индукторами агрегации. Каждый из них взаимодействует со своими рецепторами и сигнал передается внутрь клетки посредством вторичных мессенджеров. Все это в конечном счете сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция за счет выделения его из системы плотных канальцев тромбоцитов и выбросом гранул новых индукторов агрегации. Одновременно наступает адгезия и первичная (обратимая) агрегация тромбоцитов. Кровяные пластинки меняют свою форму, что сопровождается реакцией освобождения индукторов агрегации и факторов свертывания крови. В результате в агрегацию вовлекаются новые кровяные пластинки, а ранее образующиеся агрегаты становятся более прочными (необратимая агрегация).

Адгезия и агрегация тромбоцитов, в результате которых образуется тромбоцитарный тромб (пробка), 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**. Этот процесс осуществляется за счет сближения тромбоцитов. Тромбоцитарный тромб вначале отличается малой плотностью и легко проходим для плазмы и эритроцитов. При ретракции же тромб становится абсолютно непроницаемым для крови. Ретракция обеспечивается сократительными элементами тромбоцитов.

В условиях покоя основная часть актина в тромбоцитах находится в форме неорганизованного профилактин и только ничтожная часть – в форме коротких полимерных нитей. Под действием агрегирующих веществ профилактин диссоциирует и образующийся актин превращается в тонкие нити, способные взаимодействовать с нитями миозина. В этой реакции принимают участие ионы кальция, а также нуклеотиды. Взаимосвязь актина и миозина происходит непосредственно в цитоплазме тромбоцита (рис.2). Нити актина участвуют в формировании псевдоподий, обеспечивая связи между отдельными тромбоцитами. Комплекс контрактильных белков, выделяемый тромбоцитами иначе называют **тромбостенин**. Именно он и обеспечивает ретракцию тромбоцитарного тромба.

Все реакции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза могут быть представлены в виде следующей схемы (рис. 3). В условиях нормы остановка кровотечения из мелких кровеносных сосудов занимает от 2 до 4 минут. Из лабораторных показателей, которые дают первую информацию о нарушении этого гемостаза следует выделить определение количества тромбоцитов и времени кровотечения. После этих ориентиров для большей детализации нарушения сосудисто-

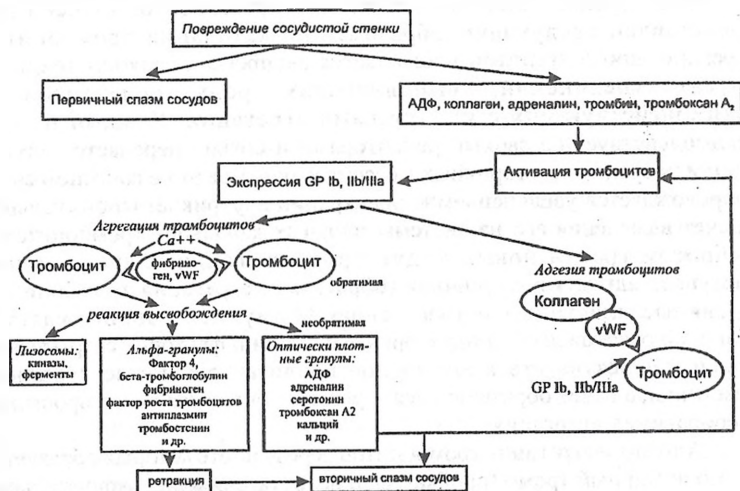


Рис. 3. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Условные обозначения: АДФ – аденозиндифосфат, ГП – гликопротеины, КА – катехоламины, WF – фактор Виллебранда.
(по Б.И.Кузичу, 2001)

тромбоцитарного гемостаза определяют адгезию, агрегацию тромбоцитов и ретракцию тромбоцитарного тромба.

Нарушение взаимоотношения различных факторов, влияющих на состояние микроциркуляторного гемостаза, находящихся в сосудистой стенке и тромбоцитах может лежать в основе патогенетических признаков многих заболеваний. Так, например, снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки (уменьшение уровня простаглицлина) будет способствовать внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных агрегатов, реакции освобождения из них факторов, влияющих на тромбоциты и плазму крови. Это может иметь место при атеросклерозе, сахарном диабете, злокачественных новообразованиях, при гиподинамии, курении, приеме оральных контрацептивов. Если, например, повышен синтез и освобождение в кровь ФВ, то происходит повышение адгезивности тромбоцитов к субэндотелию сосудов и агрегации тромбоцитов, что усиливает прогрессирование атеросклероза.

В случае изменения некоторых реакций, связанных с тромбоцитами, например, повышение в них синтеза тромбоксана A_2 , наблюдается индукция внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, их реакция освобождения, что будет способствовать развитию тромбоза, коронарораспазма, аритмий сердца (атеросклероз, сахарный диабет, оперативные вмешательства, кровопотеря, тромбоцитарные состояния у ликвидаторов аварии на ЧАЭС).

При блокаде аденилатциклазы и повышении активности фосфоэстеразы (вещества имеющие отношение к агрегации тромбоцитов) происходит повышение чувствительности тромбоцитов ко многим агрегирующим индукторам. Как следствие развивается внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, тромбоз, прогрессирование атеросклероза (провоцирующий фактор – курение).

Большое значение в возникновении приобретенных форм тромбоцитарных расстройств, обусловленных высоким синтезом тромбоксана A_2 и снижением синтеза и освобождения в кровь из стенки сосуда простаглицлина, придается нарушению спектра жирных кислот в плазме и в мембране тромбоцитов, в частности, снижению отношения эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот. По данным В.П. Балуды (1991) это отношение во фракции альфа-липопротеидов плазмы здоровых людей равно в среднем 0,08, а в тромбоцитах – 0,02. У больных ишемической болезнью сердца это отношение достоверно ниже, чем у здоровых людей.

Повышение синтеза и освобождение в кровь тромбоксана A_2 и снижение синтеза и освобождения в кровь простаглицлина имеет значение не только в патогенезе сосудистых катастроф (тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт), но и, вероятно, в патогенезе многих других болезней. Освобождаемый в большом количестве тромбоксан A_2 из тромбоцитов в плазму может индуцировать аритмию сердца. У больных

бронхиальной астмой и хроническим бронхитом уровень тромбоксана A_2 в крови значительно повышен, а простаглицлина значительно понижен. Он обладает свойством вызывать бронхоспазм. Аналогичные изменения обнаружены при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В тоже время известно, что простаглицлин обладает противоульцеровенным свойством, а тромбоксан A_2 вызывает вазоконстрикцию, внутрисосудистую агрегацию, что может вести к блокаде сосудов микроциркуляции и, как следствие, к нарушению метаболизма и некрозу. Выяснение значимости тромбоксана A_2 и простаглицлина в патогенезе бронхиальной астмы и язвенной болезни несомненно будет способствовать совершенствованию тактики лечения больных при этих патологиях. Включение в тактику лечения этих больных, веществ, влияющих на агрегацию тромбоцитов должно повысить эффективность терапии.

Известно, что среди участников ликвидации аварии на ЧАЭС и лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, частота сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у лиц которые не подвергались радиационному воздействию. В структуре причин смертности среди профессионалов атомного ведомства наиболее частой оказалась ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть наблюдалась вдвое чаще, чем инфаркты. Та же картина и среди умерших после 1986 года работников ЧАЭС (Пшеничников Б., 1992). Увеличение уровня в плазме крови тромбоксана A_2 и снижение содержания простаглицлина является звеном патогенеза нарушения сердечного ритма при ишемической болезни сердца, которое и может быть непосредственной причиной внезапной смерти больных (В.А. Люсов и соавторы, 1991; М.В. Балуда, 1992). На рис. 4 представлена схема, показывающая значение тромбоксана A_2 и снижение уровня простаглицлина в возникновении ишемической болезни сердца и аритмии при эмоциональном стрессе.

В настоящее время в арсенале врача имеется ряд ингибиторов агрегации тромбоцитов, которые нашли широкое применение в профилактике тромбозов. Механизм их антиагрегационного действия различен. Так, блокаторы кальция ингибируют высвобождение его из мест хранения в цитоплазму. Аспирин, индометацин – ингибируют циклооксигеназу и тем самым нарушают образование циклических эндоперекисей простаглицлинов – источника образования тромбоксана A_2 . На основании такого антиагрегационного действия ацетилсалициловая кислота (аспирин) нашла широкое применение в профилактике аритмий сердца, артериальных тромбозов, инфаркта миокарда, тромботического инсульта головного мозга и в других случаях.

Длительное применение (один год и более) аспирина снижало летальность и новые сосудистые осложнения у лиц, перенесших инфаркт миокарда, больных с нестабильной стенокардией,



Рис. 4. Значение тромбоксана A_2 и снижения уровня простациклина в возникновении ишемии миокарда и аритмии сердца при эмоциональном стрессе (по М.В.Балуда, 1987).

транзиторной ишемической атакой или ишемическим приступом головного мозга. При этом рекомендуемая доза аспирина, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах: от 500 мг до 160 мг в сутки. J. Vermylen(1993) и М.В. Балуда с соавторами (1995) считают оптимальной дозой аспирина для длительной профилактики сосудистых тромботических осложнений 160 мг аспирина в сутки. Применять аспирин необходимо после еды, таблетки рекомендуется размельчать (разжевывать) и запивать большим количеством жидкости. Аспирин может вызвать склонность организма к кровотечениям, однако это очень незначительный риск и он не может являться достаточно веским, чтобы отказаться от профилактики сосудистых осложнений у больных с высоким риском возникновения инфаркта миокарда или инсульта.

Почему выбрана именно такая дозировка аспирина? Дело заключается в том, что аспирин при более высоких дозах тормозит синтез эндогенного ингибитора агрегации тромбоцитов – простациклина в сосудистой стенке (В.П. Балуда, 1991-1995).

Другие вещества, используемые в клинической практике для влияния на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, действуют на иные его звенья. Так, никотиновая кислота ингибирует активность тромбоксансинтетазы и образование тромбоксана A_2 . Дипиридамол, трентал – ингибируют фосфодиэстеразу и тем самым предупреждают разрушение цАМФ. Имеются ингибиторы, влияющие на рецепторы тромбоцитов, активацию фосфолипазы и другие. Так как тромбоциты принимают участие в метастазировании злокачественных опухолей, то при взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками образуется тромбогенно-онкогенный эмбол, который задерживаясь в сосудах микроциркуляции отдельных органов, может стать очагом опухолевого метастаза. Антиагрегационные препараты снижают процесс метастазирования злокачественных опухолей.

Агрегация тромбоцитов значительно варьирует у здоровых людей в течение суток, дней, сезонов года, на нее оказывает влияние изменения солнечной активности, метеоусловий (В.П. Балуда и соавторы, 1995, Е.А. Якимова, 2002). Интимный механизм этих вариаций очень сложен и во многом еще не ясен. На адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов оказывает влияние режим труда и быта. Так, эмоциональное напряжение, стресс, гиперкатехолемия, потребление в больших количествах животного жира, курение, прием гормональных контрацептивов повышают агрегацию тромбоцитов и могут вести к внутрисосудистой агрегации (В.П. Балуда и соавторы, 1995, В.П. Мищенко, 1998). Например, выкуривание только одной сигареты значительно повышает ответ тромбоцитов на стандартный индуктор агрегации. Особые фильтры (как это нередко пропагандируют средства рекламы) и особая папиросная бумага не предохраняют курильщика от этого процесса (В.П. Балуда и соавторы, 1995).

В крупных кровеносных сосудах параллельно с вышеописанными механизмами микроциркуляторного гемостаза осуществляется коагуляционный или свертывание крови.

Глава 2. СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Остановка кровотечения при повреждении крупных кровеносных сосудов происходит в основном за счет образования фибринового сгустка. В этом процессе принимают участие соединения, содержащиеся в плазме (сыворотке), форменных элементах (тромбоцитах, эритроцитах и лейкоцитах), а также в различных тканях и жидкостях. Поэтому они все имеют не только разное обозначение, но и название.

2.1. Плазменные и/или сывороточные факторы свертывания крови.

Согласно международной классификации и номенклатуре они обозначаются римскими цифрами. Если же фактор активируется, то к цифре еще добавляю букву "а" (активный). Так как они детально описаны во многих пособиях и руководствах, то мы сочли необходимым остановиться на их характеристике, приводя лишь основные данные.

Фактор I, фибриноген – образуется в гепатоцитах и мегакариоцитах, представляет собой бета-глобулин с молекулярной массой – 340-380 (x1000), в плазме нормальное содержание 1,8-4,0 г/л, период полужизни 92-136 часов, температура и время преципитации 56°С/мин, минимальный уровень в крови до 0,8 г/л. Под влиянием тромбина образует фибриновый гель, кровяной сгусток, фибрин. Принимает участие в агрегации тромбоцитов.

Уменьшение его содержания в крови называется **гипофибриногемия** (может быть врожденной и приобретенной), отсутствие – **афибриногемия** (может быть врожденной и приобретенной). Увеличение количества фибриногена в крови – **гиперфибриногемия**. Количество фибриногена в норме может быть увеличенным при беременности.

Фактор II, протромбин – образуется в гепатоцитах с участием витамина К, представляет собой альфа-глобулин, молекулярная масса – 72 (x1000), в плазме нормальное содержание – 0,1-0,15 г/л, минимальный уровень в крови до 40 %, период полужизни 36-72 часа, температура и время преципитации 56° С/мин, около 10 % может быть в сыворотке.

Под влиянием протромбиназы переходит в тромбин. Уменьшение его содержания в крови называется **гипопротромбинемия**, исчезновение – **апротромбинемия**, увеличение – **гиперпротромбинемия**. Все эти состояния могут быть врожденными и приобретенными.

Фактор III, тромбопластин – фосфолипотенд, состоящий из белка апопротеина III и комплекса фосфолипидов. Иначе его называют – надмолекулярный фосфолипидно-протеиновый комплекс, катализирующий свертывание крови по внешнему пути. Он является матрицей для образования протромбиназы, стимулирует активацию фактора VII. Его молекулярная масса 220 (x1000). В условиях нормы, несмотря на то, что тромбопластин тканевого происхождения, он циркулирует в кровотоке. Его количество, изменяясь при экстремальных воздействиях или при патологии, может явиться величиной, определяющей в известной степени коагулирующий потенциал крови. Так как его содержание в разных регионах кровообращения неодинаково, то это позволяет предположить его важную роль в качестве катализатора, обуславливающего мозаичность гемостатического потенциала в организме.

Фактор IV, кальций – в норме от 0,9 до 1,2 ммоль/л. Необходим для образования комплексных соединений, агрегации тромбоцитов и ретракции

сгустка. Роль кальция в процессе свертывания крови чрезвычайно велика. Установлено, что концентрация ионов кальция в межклеточной жидкости в 10000 раз больше, чем в цитоплазме. Такое соотношение очень важно для передачи информации внутрь клетки интерстициального пространства. Независимо от того, что является причиной инициации процесса свертывания крови, обязательно из внеклеточной жидкости или из внутриклеточного депо в цитоплазму клетки поступает кальций. Если действуют физиологически адекватные раздражители, то к внутреннему листку бислоя фосфолипидов поступает дозированное количество ионов кальция. Если раздражители чрезмерные и носят патологический характер, то происходит недозированное поступление ионов кальция в цитоплазму.

В настоящее время показано, что поступление кальция в тромбоциты или другие клетки включает механизмы поддержания асимметрии фосфолипидного слоя мембраны. В результате равновесного перераспределения молекулы фосфатидилсерина, несущего суммарный отрицательный заряд, и фосфатидилэтаноламина переходят на поверхность клетки, осуществляя так называемый процесс – флип-флоп. Войдя в соприкосновение с кровью, содержащую высокую концентрацию ионов кальция, молекулы фосфатидилсерина, взаимодействуя с ионами кальция образуют скопления – кластеры. На соседних участках мембраны, обогащенных фосфатидилэтаноламином, увеличивается вероятность самопроизвольного формирования мезофаз, разрыхляющих структуры бислоя, создавая в нем дефекты, что облегчает перенос липидов с одного слоя на другой.

Ионы кальция необходимы для придания активной конформации факторам свертывания крови, имеющим белковую природу. Кроме того, они выполняют роль связующих мостиков между белковыми компонентами и клеточными мембранами. На тромбогенной поверхности клеточных мембран в качестве лиганда для связывания кальция служат полярные головки фосфатидилсерина, ряд плазмменных факторов имеют в своем составе сгруппированные у одного из концов молекул остатки гамма-карбокситеглутаминовой кислоты. Две свободные аминные группы этой кислоты, как клешни, схватывают ион кальция, но оставляют возможность для присоединения с другого конца полярных головок фосфатидилсерина. За счет таких кальциевых мостиков происходит первоначальное ориентирование на фосфолипидной поверхности факторов свертывания крови. Если ионы кальция отсутствуют, то не могут образоваться кластеры фосфатидилсерина и не могут взаимодействовать друг с другом ферменты свертывания крови.

Таким образом, ионы кальция необходимы для образования протромбиназы, агрегации тромбоцитов и ретракции как тромбоцитарного тромба, так и фибринового сгустка. Однако надо иметь в виду, что процесс свертывания крови остается нормальным даже при снижении уровня кальция, вызывающего появление судорог.

Фактор V, акцелератор-глобулин (Ac-глобулин), образуется в печени, является бета-глобулином, в норме его около 0,01 г/л, минимальный уровень – 10-15 %, молекулярная масса – 290-400(х1000), период полужизни – 12-36 часов, температура и время преципитации – 56°С/3мин.

При его недостаточности возникает болезнь **Оврена** или **парагемофилия**, наследуется как аутосомно-рецессивный дефект. Заболевание

часто сопровождается родством между родителями больного, обнаружением у обоих родителей удлиненного протромбинового времени. Эти обстоятельства связаны с аутосомным характером наследования. Геморрагический диатез выявляется при очень низком уровне фактора V (0- 5 %), это сопровождается значительным удлинением протромбинового времени. В его диагностике существенным является то, что удлиненное протромбиновое время плазмы корректируется прибавкой адсорбированной человеческой плазмы. Клинически дефицит этого фактора различной интенсивности сопровождается предрасположенностью к самопроизвольным кровотечениям из слизистых и отличается от других видов гемофилий отсутствием гемартрозов. Приобретенная недостаточность этого фактора чаще всего может быть связана с наличием аутоантител к нему.

Фактор VII, проконвертин - это белок, альфа-глобулин, синтезируется в гепатоцитах, является витамин-К-зависимым фактором, может обнаруживаться в сыворотке, молекулярная масса его 63-68 (x1000), содержание в крови до 0,005 г/л, период полужизни 4-6 часов, температура и время преципитации 56° С/мин. В процессе свертывания крови принимает участие в активации фактора X.

Наследственная недостаточность этого фактора обнаруживается сравнительно редко, носит аутосомно-рецессивный характер. Преклонный возраст, сахарный диабет, избыточный вес тела, использование оральных контрацептивов и наличие менопаузы - факторы риска тромбоза-ассоциируются с повышением уровня этого фактора. В то же время, принадлежность к этнической группе людей с черным цветом кожи и вегетарианство, которые связаны со снижением риска ишемической болезни сердца и других состояний, отличающихся склонностью к гиперкоагуляции, ассоциированы с понижением уровня фактора VII в плазме крови.

Фактор VIII, антигемофильный глобулин (АГГ), образуется в печени, селезенке, лейкоцитах, активируется тромбином, фактором IX а, создает оптимальные условия для взаимодействия факторов, принимающих участие в образовании протромбиназы. VIII:ФВ - компонент этого фактора, который синтезируется эндотелиоцитами, необходим для адгезии тромбоцитов. Молекулярная масса 89(x1000), в плазме его содержание до 0,01-0,02 г/л, период полужизни 14-18 часов, минимальный уровень - 30-35 %, температура и время преципитации 56° С/5 мин.

Недостаточность фактора VIII может быть следствием двух врожденных заболеваний или результатом приобретенной патологии в виде классической гемофилии (гемофилии А) или в виде болезни Виллебранда. Обе клинические формы - аутосомно - наследующийся дефект антигемофильного глобулина А.

Гемофилия А - заболевание, для которого характерна кровоточивость, обусловленная наследственным связанным с полом, рецессивным дефектом, носителями которого являются женщины. Степень выраженности клинических признаков варьирует и коррелирует со степенью снижения содержания фактора VIII: тяжелая форма - до 1 %, средней тяжести - от 1 до 5 %, легкая форма - выше 5 %. Клинические признаки: кровоточивость при травмах, наличие кровоподтеков и гематом, в более тяжелых случаях - гемартрозов.

Болезнь Виллебранда - геморрагический диатез, для которого характерно удлинение времени кровотечения при нормальном содержании тромбоцитов,

отличающихся пониженной адгезивностью и агрегацией, а также уменьшенной концентрацией фактора VIII и наследуется аутосомно-доминантно.

Определение коагулирующей активности фактора VIII включает в себя исследование каолин-кефалинового времени разведенной бестромбоцитной плазмы больного и плазмы здоровых людей. Определение фактора Виллебранда проводится исследованием влияния плазмы больного на агрегацию отмывтых тромбоцитов здоровых людей под влиянием ристомидина.

Фактор IX, фактор Кристмасса, антигемофильный фактор В – образуется в гепатоцитах. Молекулярная масса 55-63(х1000), содержание в плазме около 0,003 г/л. Период полужизни около 20 часов, температура и время преципитации 56° С/10 мин. Имется в сыворотке, для его образования нужен витамин К. Активирует фактор X.

Недостаточность фактора IX может носить приобретенный характер, сопровождая элементарный гиповитаминоз эндогенного или экзогенного характера. Это связано с витамин-К-зависимостью фактора. Снижение фактора IX может наблюдаться при длительном введении антагонистов витамина К, а также при заболеваниях, сопровождающихся снижением белоксинтезирующей функции печени. Известна и генетически обусловленная форма недостаточности этого фактора – гемофилия В или болезнь Кристмасса. Это заболевание встречается в 5-10 раз реже, чем гемофилия А, будучи клинически и генетически аналогична ей.

Фактор X, фактор Стюарт-Прауэра – альфа₁-глобулин, образуется в печени, для его синтеза необходим витамин К, имеется в сыворотке. Молекулярная масса – 55(х1000), количество в плазме около 0,01 г/л. Период полужизни 48-70 часов, температура и время преципитации 56°С/10мин. В процессе свертывания крови вызывает превращение протромбина в тромбин.

Недостаточность X фактора встречается редко, его дефицит описывается как болезнь Стюарта-Прауэра, наследование ее носит аутосомно-рецессивный характер.

Фактор XI, предшественник тромбопластина плазмы (ПТП) γ-глобулин, имеется не только в плазме, но и в сыворотке, образуется в гепатоцитах. Молекулярная масса – 160(х1000), содержание около 0,005 г/л, период полужизни – 60 часов, температура и время преципитации – 60°С/10 мин. Активируется фактором XIIa, кининогеном. Необходим для перевода фактора IX в XIa.

Недостаточность фактора XI описывается как болезнь Розенталя. Характер наследования носит аутосомно-рецисивный и доминантный, не связанный с полом. Заболевание встречается очень редко.

Фактор XII, фактор Хагемана, контактный – бета-глобулин, образуется эндотелиоцитами, лейкоцитами, макрофагами, имеется в сыворотке. Молекулярная масса – 90(х1000), содержание в плазме крови около 0,03 г/л. Период полужизни – 60 часов, температура и время преципитации 65° С/ 10мин. Активируется чужеродными поверхностями, адреналином, кининогеном. Активирует факторы XI, VII и прекининоген.

Недостаточность этого фактора встречается относительно редко. Его дефицит описывается как болезнь Хагемана.

Фактор XIII, фибринстабилизирующий фактор, фибриназа – бета-глобулин, образуется в гепатоцитах, мегакариоцитах, фибробластах.

Содержание в плазме около 0,01-0,02 г/л. Период полужизни около 100 часов, температура и время преципитации 56°C/20мин. Стабилизирует фибрин и принимает участие в репарации тканей, активируется тромбином.

Недостаточность фактора XIII обнаруживается при разнообразных патологических состояниях. Так, уровень фактора снижен более чем у трети гематолого-онкологических больных, в частности, при всех формах лейкоза (особенно при острых), у больных с поврежденной печеночной паренхимой, при септических и уремических состояниях, геморрагических диатезах различного происхождения и внутрисосудистом свертывании крови. После оперативного вмешательства, что приводит к неудовлетворительному заживлению раны, при острой асфиксии.

Наследуемый дефект фактора XII впервые был обнаружен у больного с кровотечением, длившемся на протяжении нескольких недель после сравнительно небольшой травмы. Примечательно, что кровотечение началось на вторые сутки после травмы. Тщательный анализ позволил установить, что причина болезни аутосомно-рецессивный ген.

Фактор Флетчера, прекалликреин – гамма-глобулин, молекулярная масса около 100(х1000), содержание его в плазме около 0,05г/л. Активируется фрагментом XII фактора. При активации прекалликреина образуется калликреин.

Недостаточность этого фактора клинически бессимптомна и характеризуется нарушением внутреннего пути активации протромбиназы.

Фактор Фитцджеральда-Фложе, высокомолекулярный кининоген (ВМК)- альфа-глобулин, образуется в тканях. Молекулярная масса около 100-180(х1000). Содержание его в плазме около 0,06 г/л. Активируется кининогеном. Проявляет участие в активации XII, XI и плазминогена. Дефицит этого фактора встречается относительно редко.

2.2. Тромбоцитарные факторы свертывания крови

Участие тромбоцитов в процессе свертывания крови довольно подробно описано в различных монографиях и пособиях поэтому мы сочли возможным дать лишь кратко характеристику основным факторам, принимающим участие в этой реакции. По международной номенклатуре тромбоцитарные факторы свертывания крови обозначаются арабскими цифрами.

Фактор 1. По действию идентичен плазменному фактору V. Он ускоряет процесс превращения протромбина в тромбин, связываясь с поверхностью тромбоцитов. Этот фактор выступает в качестве рецептора для фактора Ха при образовании протромбиназы. Он ускоряет образование тромбина у места повреждения стенки сосуда.

Фактор 2. Акцелератор тромбина, ускоряет переход фибриногена в фибрин.

Фактор 3. Липопротеид или фосфолипид (тромбоцитарный тромбопластин), принимает участие в образовании протромбиназы. Активность фактора 3 неповрежденных тромбоцитов проявляется лишь при изменении проницаемости мембран. Выделяется он при агрегации тромбоцитов.

Фактор 4, антигепариновый. Имеет большое значение в инактивации гепарансульфата эндотелиальных клеток. Гепарансульфат катализирует нейтрализацию тромбина антитромбином III на поверхности эндотелиальной выстилки сосудов, что препятствует превращению фибриногена в фибрин. В результате образования комплекса фактора 4 у места повреждения стенки сосуда создаются благоприятные условия для свертывания крови.

Фактор 5, агглютинабельный, свертывающийся, фибриноген тромбоцитов. Расположен фибриноген как на поверхности тромбоцитов, так и внутри (в альфа-гранулах). Этот фактор принимает участие в агрегации тромбоцитов и организации тромбоцитарной пробки.

Описанные пять факторов тромбоцитов по общепринятой номенклатуре обозначены арабскими цифрами. Однако, А.И. Грицюк и соавторы (1994) предлагают условно нумеровать и другие факторы свертывания тромбоцитов. Мы также последуем этому примеру, приводя характеристику другим веществам, имеющимся в тромбоцитах и принимающих участие в различных реакциях гемостаза.

Фактор 6, антифибринолитический. Связывает плазмин. Имеются данные о том, что в составе тромбоцитов антиплазмин может быть адсорбирован на них. В тромбоцитах содержится не только антиплазмин, но и ингибиторы активатора плазминогена.

Фактор 7, антитромбопластический. Эти свойства приписывают фосфолипидам тромбоцитов – фосфатидилсерину и сфингомиелину. Эти вещества препятствуют образованию протромбиназы.

Фактор 8, тромбостенин – комплекс контрактильных белков, принимающих участие в ретракции тромбоцитраного тромба и фибринового сгустка.

Фактор 9, сосудосуживающий, серотонин. Тромбоциты обогащаются этим веществом при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Серотонин является весьма активным фактором адгезии и агрегации тромбоцитов. Он, кроме того, обладает многими другими свойствами: дает сосудосуживающий эффект, изменяет артериальное давление, является антагонистом гепарина, при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка и в присутствии тромбина ускорять переход фибриногена в фибрин. Велика роль серотонина в течении аллергических реакций и деятельности центральной нервной системы, сердца, сосудов, двигательного аппарата и в развитии инфекционных заболеваний.

Фактор 10, пластиночный кофактор, котромбопластин, активатор тромбопластина, содержащегося в змеином яде. Способен ускорять переход протромбина в тромбин не только в сочетании со змеиным ядом, но также в присутствии тромбопластина легочной ткани, фактора V плазмы и кальция.

Фактор 11, фибринстабилизирующий, фибриназа. Подобен фактору XIII плазмы, принимает участие в образовании плотного сгустка.

Фактор 12, АДФ, эндогенный фактор агрегации способствует необратимой агрегации, усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

Есть в тромбоцитах и другие вещества, которые ни в каких источниках литературы не имеют цифровых обозначений.

Бета-тромбоглобулин. Связывает гепарин, предполагается, что это вещество является продуктом распада фактора 4. Увеличение концентрации этого вещества в плазме является показателем активации тромбоцитов. Это вещество препятствует синтезу простаглицина сосудистой стенкой, что снижает

ее антиагрегационное действие, при этом создаются благоприятные условия для агрегации тромбоцитов и роста тромба у места повреждения стенки сосудов.

Фактор роста. Обладает свойством связываться со специфическим рецептором клеток, способных к делению и индуцировать пролиферацию. В частности, у места повреждения стенки артерий индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в интиму, что является звеном патогенеза атеросклероза. Иногда этот фактор называют как тромбоцитарный фактор роста, он температуро- и кислотоустойчивый катионзависимый белок с инсулиноподобной активностью. Фактор роста вызывает увеличение числа мультипотентных колониеобразующих единиц, усиливает миграцию макрофагов и гранулоцитов, оказывает влияние на транспорт аминокислот, обмен фосфолипидов, синтез белка и простаглицина. Кроме того, этот фактор активирует циклооксигеназу и увеличивает доступность арахидоновой кислоты для этого фермента за счет деацетилирования фосфолипидов. Этот фактор может иметь важное значение в развитии миелобластоза и злокачественных новообразований.

Полипептиды тромбоцитов. Из тромбоцитов человека выделены полипептиды (Б.И. Кузник и соавторы, 1986–2000) с молекулярной массой от 2 000 до 10 000, замедляющих свертываемость крови, обладающих антипротеазными свойствами и увеличивающих экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах.

2.3. Эритроцитарные факторы свертывания крови

Факторы свертывания крови, содержащиеся в эритроцитах, подробно описаны в работах Б.И. Кузника и соавторов (1962–2001), И.Я. Ашкинази (1977, 1986), А.И. Грицкока и соавторов (1994) и это избавляет нас от необходимости подробно останавливаться на этом вопросе. Эти факторы не имеют цифровых обозначений.

Эритроцитин. Тромбoplastический фактор эритроцитов, фосфолипид (липопротеид) эритроцитов. Обладает свойствами фактора 3 тромбоцитов. На способность эритроцитов выделять этот фактор в плазму оказывают влияние медиаторы и гормоны – адреналин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин (В.П. Мищенко и соавторы, 1974–1980). Это связано с воздействием указанных веществ на: проницаемость для ионов мембраны эритроцитов, осмотическую резистентность, снижение электрофоретической подвижности, что обусловлено уменьшением отрицательного электрокинетического заряда (Т.Н. Запорожец, 1990–1992). Эритроцитин принимает участие в формировании протромбиназы в эндогенном механизме свертывания крови.

Антигепариновый фактор эритроцитов. Антигепариновой активностью обладают как целые, так и разрушенные эритроциты. Активность этого фактора эритроцитов увеличивается после взятия крови у доноров, при значительной кровопотери, у больных атеросклерозом, острыми лейкозами.

Ас-глобулин эритроцитов. Вещество, подобное фактору V плазмы, выделен как в гемолизированных, так и интактных эритроцитах.

Фактор, способствующий переходу фибриногена в фибрин. Напоминает фактор 2 тромбоцитов. Этим свойством обладают как поврежденные, так и целые эритроциты.

Фибриноген эритроцитов – адсорбируется из плазмы. Его адсорбция происходит за счет участков молекулы фибриногена с положительно заряженными простетическими группами. Этот механизм может регулировать концентрацию фибриногена в крови. Фибриноген играет важную роль в агрегации эритроцитов. Кроме того, адсорбированный на поверхности эритроцитов фибриноген в результате действия тромбина свертывается, вследствие чего эритроциты прочно фиксируются между нитями фибрина.

Фибринстабилизирующий фактор эритроцитов. Способствует формированию плотного стабилизированного нерастворимого фибрина. Содержится в гемолизированных и интактных эритроцитах. Особенно важна его функция в формировании сгустка фибрина при массовом разрушении эритроцитов в организме.

Факторы, влияющие на адгезивность и агрегацию тромбоцитов. В эритроцитах эту функцию выполняет АДФ. Разрушенные эритроциты сильнее, чем интактные, оказывают влияние на адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов. Адгезии и агрегации могут подвергаться и сами эритроциты. Однако такая агрегация носит обратимый характер в физиологических условиях и необратимый при патологии.

Антитромбопластический фактор. Это антикоагулянт, обнаруженный в гемолизате эритроцитов, особенно если из него удалить строму. Такой гемолизат резко замедляет, а иногда и полностью предотвращает свертывание плазмы.

Антитромбины эритроцитов. Эритроциты способны адсорбировать на своей поверхности гепарин, который при их разрушении попадает в плазму. Предполагается, что эритроциты не только адсорбируют, но и отдают естественные антикоагулянты в жидкую часть крови.

Факторы эритроцитов, влияющие на ретракцию и фибринолиз. Эритроциты усиливают ретракцию. Это явление связывают с имеющимся в составе эритроцитов контрактильным белком, напоминающим актомиозин мышечных волокон.

Эритроциты содержат и факторы, повышающие фибринолитическую активность крови. Это активаторы плазминогена, которые частично находятся внутри эритроцитов, а частично, по-видимому, адсорбируются из плазмы. В гемолизате обнаружены проактиваторы, активаторы и ингибиторы плазминогена. Разрушенные эритроциты, в основном, стимулируют фибринолиз, интактные – препятствуют этому процессу.

Пептиды эритроцитов. Из эритроцитов крупного рогатого скота (Б.И. Кузник и сотрудники, 1988-2001, Т.Н. Запорожец, 1994, Л.Э. Веснина, 1994) выделены пептиды, которые усиливают эритропоэтическую функцию крови и обладают свойствами снижать ее свертывающую активность. В последние годы (Т.Н. Запорожец, 2001-2002) пептиды такого же действия выделены и из гемоглобина.

Обращает на себя внимание, что наибольшей активностью влиять на свертывание крови и фибринолиз обладают разрушенные эритроциты. В небольших количествах внутрисудистой гемолиз встречается при ряде физиологических и патологических состояний (физическая нагрузка, гипоксия, наркоз, ожоги, кровопотеря, переливание крови). Однако существуют и заболевания, при которых гемолиз является одним из ведущих симптомов. К

ним относятся: пароксизмальная гемоглинурия, пароксизмальная холодовая гемоглинурия, врожденные и приобретенные анемии, эритробластоз, отравления гемолитическими ядами, гемолиз при укусах змей, переливаниях несовместимой крови. Все это должно увеличить интерес к проблеме свертывания крови при различных гемолитических состояниях.

2.4. Лейкоцитарные факторы свертывания крови.

Описанию этих факторов посвящены работы Б.И. Кузника и соавторов (1964-2001). Отдельные сведения о них встречаются и в публикациях А.И. Грицюка и соавторов (1994).

Лейкоциты, как и другие форменные элементы крови, содержат вещества, участвующие в процессах свертывания крови и фибринолиза. Особо большое влияние на систему гемостаза лейкоциты оказывают при заболеваниях, сопровождающихся увеличением их числа.

Тромбопластический фактор. Лейкоциты содержат фактор, подобный фактору 3 тромбоцитов, а также они способны продуцировать соединение, напоминающее тканевую тромбопластин. Эти соединения играют важную роль в процессе свертывания крови. Известно, что при травме сосуда лейкоциты, как и тромбоциты, способны прилипнуть к поврежденной поверхности. Освобождение при этом прокоагулянта, обладающего свойствами тромбопластина, способствует быстрому образованию тромбина, необходимого для адгезии тромбоцитов, а также пуску цепной реакции свертывания крови. В частности, моноциты и макрофаги при стимуляции антигена синтезируют белковую часть тромбопластина – апопротеин III (тканевый фактор).

Антигепариновый фактор. Находится в ядре лейкоцитов, специфических гранулах и во фракции, содержащей аппарат Гольджи, рибосомы и эндоплазматический ретикулум.

Антигемофильный глобулин лейкоцитов. Имеются данные о том, что лейкоциты содержат антигемофильный глобулин.

Фактор Хагемана лейкоцитов. На поверхности лейкоцитов имеется фактор, подобный фактору Хагемана плазмы. Не исключено, что он адсорбируется из плазмы. Он способен ускорять процесс гемокоагуляции, а также принимать участие в образовании фибрин воспалительных экссудатов.

Факторы адгезии и агрегации. Предполагается, что этой функцией в лейкоцитах обладает АДФ. Большой адгезивной функцией обладают нейтрофилы, меньшей – лимфоциты. Они могут оказывать влияние и на агрегацию тромбоцитов. Наиболее интенсивно лейкоциты адгезируют через 2-6 часов после повреждения эндотелия. Нейтрофильные лейкоциты проникают к средней оболочке сосуда, что связано с лейкотоксической активностью дезинтегрированных гладкомышечных волокон. Вместе с тем, первичная адгезия лейкоцитов к тромбоцитарному покрову вызывается самими поврежденными тромбоцитами. Можно предположить, что гранулоциты в кровотоке, прилипая к слою адгезированных тромбоцитов, прекращают их дальнейшую агрегацию и тем самым способствуют сохранению кровотока в травмированном сосуде. К адгезии способны также моноциты, в результате чего происходит усиленное образование неоптинимы.

Антикоагулянты лейкоцитов. В базофилах содержится гепарин. Антикоагулянты имеются и в гранулоцитах (антитромбопластины).

Фибринолитические компоненты лейкоцитов. Лейкоциты имеют литические энзимы (катепсины), переводящие плазминоген в плазмин. Кроме того, лейкоциты содержат плазмин, плазминоген, проактиваторы плазминогена, антиплазмины. Фибринолитическая активность лейкоцитов в норме и при патологии может быть связана с наличием в них кислой и щелочной фосфатазы. Они находятся в моноцитах, эозинофилах, нейтрофилах и лимфоцитах.

Роль лейкоцитов в свертывании крови и фибринолизе может сводиться и к тому, что при определенных условиях (например, при беременности) лизосомальные ферменты могут выделяться из нейтрофилов и, с одной стороны, усиливать синтез простагландинов, а с другой – активизировать фактор Хагемана. Последний запускает не только внутренний, но и внешний путь образования протромбиназы.

2.5. Тканевые факторы свертывания крови

Согласно многочисленным данным все ткани содержат вещества, влияющие на гемостаз (Astrup T. et. al., 1956-1966; Б. И. Кузник и соавторы, 1964-2001, В. П. Скипетров и соавторы, 1970-1999, В. П. Мищенко и соавторы, 1966-2002 и другие). Особое место среди группы тканевых факторов свертывания крови занимает сосудистая стенка.

Кровеносные сосуды являются не только структурным компонентом сердечно-сосудистой системы, но и одним из звеньев системы гемостаза – играют важную роль в сохранении циркулирующей в сосудистом русле крови в жидком состоянии и в гемостазе. Эндотелиальная выстилка сосудов и ее целостность являются основой нормального функционирования сосудов и их антитромбогенных свойств.

Антитромбогенная активность сосудистой стенки. Нормальный эндотелий сосудов обладает выраженной антитромбогенной активностью – препятствует активации тромбоцитов, факторов системы свертывания крови, фибринолиза, комплемента и лейкоцитов.

Антитромбогенная активность стенки сосуда находится в определенной зависимости от факторов, синтезируемых в ней и некоторых факторов, синтезируемых в других органах и адсорбируемых на ее поверхности. Какие же факторы обеспечивают антитромбогенные свойства стенки сосудов?

К ним относятся следующие: отрицательный заряд внутренней поверхности эндотелия, гликокаликс, фибронектин, антиагреганты (простациклин), антикоагулянты (антитромбин III, альфа-макрोगлобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин), АТФ-аза, активатор плазминогена и другие. Ряд этих факторов мы описывали при рассмотрении процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, об антикоагулянтах и процессе фибринолиза с его компонентами сведения будут представлены ниже.

Одним из факторов, препятствующих тромбообразованию, является эндотелиальный фактор расслабления (NO). Его эффекты достаточно разнообразны. Окись азота участвует в регуляции сосудистого тонуса, иммунном ответе организма, обладает мощным антиагрегационным эффектом. Препятствует агрегации тромбоцитов еще одно вещество, синтезируемое эндотелиальными клетками – это **эндотелин**, представляющий собой пептид и обладающий вазоконстрикторным действием. Он стимулирует также высвобождение простациклина и окиси азота (Мойбенко О.О. и др., 1997; Проскураков С.Я. и др., 1999).

Тромборезистентность сосудистой стенки определяет также **активатор плазминогена тканевого типа**, синтез которого осуществляется в эндотелиальных клетках.

Еще одной причиной тромборезистентности сосудистой стенки является способность эндотелиальных клеток синтезировать и экспрессировать на своей поверхности белок **тромбомодулин**, по своему строению представляющий собой мембранный гликопротеин. Тромбин, связанный с тромбомодулином, претерпевает такие конформационные изменения, которые делают невозможным его участие в процессе фибринообразования.

В тучных клетках сосудов образуется фактор, препятствующий тромбообразованию – **гепарин**, однако его реальная роль в обеспечении антитромбогенных свойств сосудистой стенки пока недостаточно ясна.

Особую функцию среди веществ, влияющих на тромборезистентность сосудистой стенки, выполняет **фибронектин**. В организме он присутствует в двух формах – растворимой и нерастворимой. В сосудах человека он содержится в базальной мембране, рыхлой соединительной ткани, на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Кроме того, он имеется в плазме крови, на поверхности тромбоцитов и в их альфа-гранулах. В здоровом организме концентрация фибронектина в плазме колеблется в пределах 240-320 мг/мл. У мужчин его уровень выше, чем у женщин. С возрастом его концентрация увеличивается. Он ингибирует реакцию тромбин-фибриноген, образование фибринового сгустка и снижает его гемостатические свойства. Фибронектину субэндотелия придается важная роль в адгезии тромбоцитов.

Один из факторов, придающих антитромбогенные свойства сосудистой стенки – это эндо-эндотелиальный фибриновый слой. Согласно представлениям Д.М. Зубаирова (1978) в организме происходит непрерывное микросвертывание фибриногена. Образующий при этом профибрин может привести к образованию внешнего и внутреннего эндотелиального профибринового слоя, который, однако, лизируется при одновременной активации фибринолиза. Если бы последнее не происходило, тогда бы наступала блокада сосудов микроциркуляции, нарушение метаболизма и функции

органов. Этот фибриновый слой уменьшает вязкость, обладает антитромботическими и антикоагулянтными свойствами и играет важную роль в различных физиологических реакциях и при различных заболеваниях (тромбогенез, воспаление, атеросклероз).

Не исключено, что в обеспечении тромборезистентности внутренней поверхности интактной сосудистой стенки участвуют и другие факторы, например, входящие в ее состав **глюкозаминогликаны** и связанный с ними **антитромбин III**, **кофактор гепарина II**, **ингибитор пути тканевого фактора**, **ингибитор сериновых протеаз нексин** и др.

Следует отметить, что для полного проявления антитромбогенных свойств интимы необходимо сочетанное действие всех или большинства из указанных физиологических слагаемых. Нарушение целостности сосудистой стенки или изменение ее функциональных свойств могут способствовать развитию предтромботических реакций и индуцировать прогрессирование ряда заболеваний, например, атеросклероза. Причины, приводящие к травме сосуда, весьма разнообразны. Это экзогенные факторы: механические повреждения, лучевые воздействия, гипер- и гипотермия, токсические вещества, лекарственные препараты. Среди лекарственных средств наибольшее значение имеют гормональные контрацептивы, гипертонические растворы, адреналин, глюкокортикоиды и другие. К эндогенным факторам относятся биологически активные вещества – тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и другие вещества, способные при определенных условиях проявлять мембраноагрессивные свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

Снижение антитромбогенной активности стенки сосудов вносит существенный вклад в тромбогенез за счет ряда веществ прокоагулянтного и проагрегационного действия. К ним следует отнести тканевой фактор (ТФ), фактор Виллебранда (ФВ), фактор V, ингибиторы активатора плазминогена (ИАП-1 и ИАП-2), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза ткани (ФНТ), эндотелин-1 и другие.

Тканевой фактор (тромбопластин). Одной из основных причин приобретения прокоагулянтных свойств интимой сосудов является способность эндотелиоцитов синтезировать и экспрессировать на своей поверхности тканевой фактор. Это основной инициатор процесса свертывания крови. Тканевой фактор является высокомолекулярным липопротеином, в его составе обнаружен холестерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, сфингомиелин и другие компоненты. Продукция тромбопластина эндотелиоцитами зависит от синтеза белка апопротеина III.

Интима сосудов обладает наибольшей, а адвентиция – наименьшей тромбопластической активностью. В мелких сосудах его содержание ниже, чем в крупных. В артериях больше, чем в венах. В венах конечностей больше, чем в верхних.

Одним из наиболее важных факторов, ограничивающих иницирование тромбопластина является ингибитор пути тканевого фактора. Эта субстанция синтезируется главным образом эндотелиальными клетками и может присутствовать в организме как свободно циркулирующее вещество или быть связанной с поверхностью эндотелиоцитов.

Конвертиноподобный фактор. Содержится преимущественно в интиме, его активность выражена в эндотелиальных клетках. Он принимает участие в образовании протромбиназы по внешнему пути. Не исключена возможность адсорбции фактора конвертина из плазмы крови.

Антигепариновый фактор. Преимущественно связан с интимой сосудов. Нейтрализует действие антикоагулянтов при травме сосудов.

Фибринстабилизирующий фактор. Содержится в интиме и меди сосудов. Местное освобождение этого фактора из поврежденной стенки сосуда имеет большое значение в тромбогенезе, в частности, в механизме превращения внутрисосудистого свертывания крови в тромб, обладающий повышенной, в отличие от кровяного сгустка, резистентностью к спонтанному лизису.

Полипептиды сосудистой стенки. Из сосудов выделен комплекс полипептидов (вазолин, эндотелиин), в состав которых входят пептиды с молекулярной массой от 9 до 10 кД (В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, 1973; Б.И. Кузник и сотрудники, 1984-2001). Различные фракции этих веществ проявляют как стимулирующее, так и ингибирующее действие на иммунитет, систему комплемента, свертываемость крови и фибринолиз.

Изложенные данные дают возможность заключить, что сосудистая стенка играет чрезвычайную роль в обеспечении гемостатических реакций. В здоровом организме вне зависимости от причин, вызывающих нарушение целостности или изменение функциональной активности стенки сосуда происходит инициация процессов, направленных, с одной стороны, на предупреждение или уменьшение выраженности геморрагических проявлений, а с другой стороны – на ограничение процессов тромбообразования. Однако наличие патологических состояний, сопровождающихся дисбалансом протромбогенных и антитромбогенных сосудистых факторов, может способствовать развитию неконтролируемой коагуляции крови.

2.6. Механизм свертывания крови

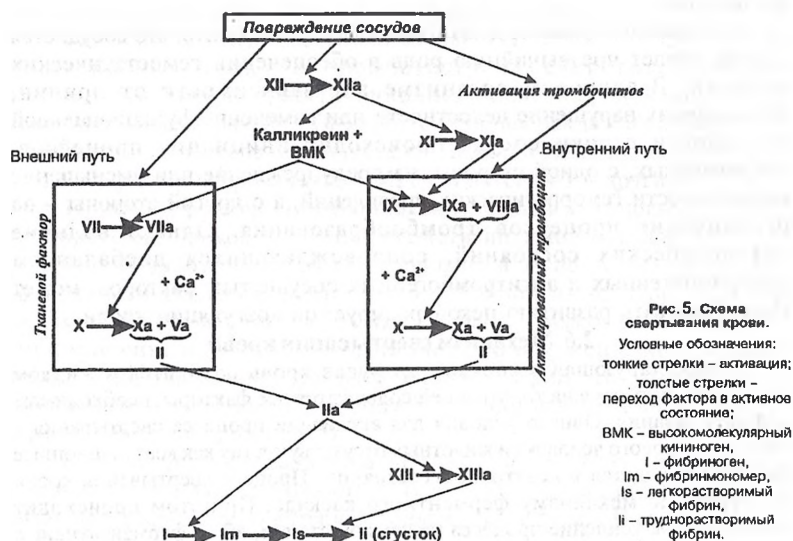
Циркулирующая в сосудистом русле кровь находится в жидком состоянии, несмотря на то, что в ней содержатся все факторы, необходимые для свертывания. Однако условия для активации процесса свертывания в сосудах здорового человека и животных отсутствуют, так как коагуляционные факторы находятся в неактивном состоянии. Процесс свертывания крови протекает по механизму ферментного каскада. При этом происходит многократное усиление процесса на каждой стадии, ибо в ферментативных

реакциях количество образующегося продукта обычно превосходит количество катализатора.

Свертывание крови может быть инициировано двумя путями: внешним и внутренним. Внешний путь считается физиологически более значимым. Внутренний – по своему механизму значительно сложнее и продолжается более длительное время. Оба они составляют I фазу свертывания крови.

Внешний путь образования протромбиназы предполагает обязательное присутствие тромбопластина (или тканевого фактора), именно на нем разворачивается цикл ферментативных реакций. Важная роль в их осуществлении отводится фосфолипидам мембраны, которые расположены в ней асимметрично. Для инициации свертывания крови необходимо нарушить исходную асимметрию фосфолипидов мембраны, что происходит в связи с поступлением ионов кальция в клетки (эндотелий). В дальнейшем, как только на поверхности клеточной мембраны увеличивается концентрация отрицательно заряженных фосфолипидов, и они входят в соприкосновение с кровью, то образуются **кластеры** - активные зоны, к которым и прикрепляются факторы свертывания.

Формирование протромбиназы по внешнему пути начинается с активации фактора VII при его взаимодействии с тромбопластином (тканевым фактором). VII а активирует фактор X, который вместе с V а и образует соединение, именуемое протромбиназой (рис. 5). В этом процессе могут принимать участие и другие факторы – VIII а, IX а, однако эта реакция протекает более медленно, в то время как формирование протромбиназы по внешнему пути происходит за несколько секунд и ведет к образованию фактора X а и небольших порций тромбина. Последний способствует необратимой агрегации



(по Б.И.Кузнику, 2001)

тромбоцитов, ускоряет образование протромбиназы и активирует ряд факторов.

Внутренний путь образования протромбиназы инициируется фактором XII, который активируется травмированной поверхностью, адреналином, коллагеном и переводит фактор XI в активное состояние. В этой реакции принимает участие калликреин и высокомолекулярный кининоген (ВМК). Фактор XIa оказывает влияние на фактор IX, переводя его в активное состояние. Деятельность последнего направлена на протеолиз фактора X с переводом его в активную форму. Все это протекает на поверхности фосфолипидов тромбоцитов при обязательном участии фактора VIII.

Калликреин и ВМК, а также фактор XII являются связующим звеном между внешним и внутренним путями образования протромбиназы.

Вторая фаза свертывания крови – это переход протромбина в тромбин. Осуществляется такой переход под влиянием протромбиназы и сводится к протеолитическому расщеплению протромбина. В результате этой реакции появляется фермент тромбин, обладающий свертывающей активностью. Он играет ключевую роль в гемостазе, активируя не только ряд факторов свертывания крови, но и индуцируя агрегацию тромбоцитов, стимулируя выделение простаглицина из сосудов и многие другие процессы. С его появлением начинается следующая фаза свертывания крови.

Третья фаза свертывания крови – переход фибриногена в фибрин. Это превращение осуществляется в три этапа. На первом из них под влиянием тромбина от фибриногена отщепляется два фибринпептида (А и В) и в результате этого образуется фибрин-мономер. На втором этапе, благодаря процессу полимеризации формируются волокна легко растворимого фибрина (разрушающегося быстро под влиянием плазмينا, трипсина). На третьем – под влиянием фибриназы (фибринстабилизирующего фактора) появляется труднорастворимый фибрин. В результате такой реакции сгусток плохо поддается разрушению.

С образованием нерастворимого фибрина кровотечение может прекратиться. Окончательная его остановка возможна лишь после **ретракции кровяного сгустка**. Ретракция – это процесс сокращения кровяного сгустка, при котором происходит уменьшение его объема и выделение сыворотки. Она является заключительным этапом формирования тромба в процессе гемостаза. Фундаментальную роль в этом играют тромбоциты, так как этот процесс зависит от содержания в них АТФ и сократительного белка **тромбостенина**. Ретракция сгустка находится в прямой зависимости от количества и функциональной полноценности тромбоцитов и тромбина и в обратной зависимости от концентрации фибриногена и эритроцитов. Осуществляется этот процесс при участии комплекса контрактильных белков тромбоцитов (в первую очередь актина и миозина), которые под влиянием АТФ-азы вступают во взаимодействие с волокнами фибрина.

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

Кровь здорового человека свертывается в пробирке примерно за 5-10 минут. Наибольшее время занимают реакции, в результате которых образуется протромбиназа (первая фаза) – примерно это 5-8 минут. Вторая фаза (превращение протромбина в тромбин) осуществляется за 2-5 секунд, а третья (переход фибриногена в фибрин) – в пределах 1 минуты (иногда эта фаза протекает значительно быстрее).

Несмотря на то, что в циркуляции имеются все факторы, необходимые для образования тромба, в естественных условиях при наличии целых сосудов кровь остается жидкой. Это обусловлено несколькими причинами: скоростью кровотока, зарядом форменных элементов, сосудистой стенки и факторов свертывания крови, наличием ингибиторов ко многим активным факторам и веществ, препятствующих свертыванию крови (антикоагулянтов).

2.7. Антикоагулянтное звено системы гемостаза

Естественные антикоагулянты подразделяются на первичные и вторичные. **Первичные антикоагулянты** всегда присутствуют в крови. Как считает А.Ш. Бышевский (1990) логичней всего классифицировать антикоагулянты по принципу последовательности участия объектов их действия в фибринообразовании. Следуя этому принципу, можно выделить следующие антикоагулянты.

Антифактор XII. Активацию этого фактора подавляют некоторые соединения с положительным зарядом – лизоцим, цитохром, трасилол, метиленовый синий, антитромбин III и другие.

Антифактор XI. Активацию данного фактора подавляют ряд ингибиторов: иммуноглобулин V подкласса 4, антитромбин III и другие.

Антифактор IX. Ингибитор иммунной природы, появляющийся в крови лиц с заболеваниями, протекающими в период иммунной перестройки – эритематозная волчанка, коллагеноз и другие. Такой же функцией обладает и антитромбин III.

Антифактор VIII. Имеются ингибиторы иммунной природы, появляющиеся после гемотрансфузий и заболеваний иммунной системы.

Антифактор VII. Выделен компонент альбуминовой фракции, снижающий активность данного фактора при его соединении с тромбопластином.

Антифактор V. Антитело, отличающееся видовой специфичностью и являющееся иммуноглобулином.

Антифактор Ха. Ингибитором этого фактора является антитромбин III. Скорость инактивации усиливается в присутствии гепарина.

Имеются первичные антикоагулянты **антитромбопластического действия**. К ним, в первую очередь, относится **ингибитор внешнего пути свертывания**. Установлено, что он способен блокировать комплекс факторов III+VII+Ха, благодаря чему предотвращается образование протромбиназы по внешнему механизму. Таким же свойством обладает и **анексин V**.

К ингибиторам образования протромбиназы относятся **K-зависимые протеины С, S** и особый белок эндотелия – **тромбомодулин**. Протеин С – ингибитор, витамин K-зависимая протеаза, антикоагулянтная активность которого направлена на Va и VIIIa. Антикоагулянтная активность протеина С проявляется в присутствии протеина S, кальция и фосфолипидов. Реакцию

ускоряет белок, находящийся на поверхности эндотелиальных клеток сосудов – тромбомодулин. Он связывает и инактивирует большие количества тромбина.

Антикоагулянты первичного действия – **антитромбины**. Одним из ведущих антитромбинов является **антитромбин III**. Самостоятельно он обладает слабым антикоагулянтным действием. Он способен образовывать комплекс с сульфатированным полисахаридом гликозаминогликаном **гепарином**. Этот комплекс связывает большинство активных факторов свертывания крови. Биосинтез антитромбина III осуществляется в печени и эндотелиальных клетках. Если его уровень падает ниже 60%, то возникает гиперкоагуляция, если ниже 50 %, то появляется риск возникновения тромбозов, если ниже 50 %, то не проявляется на этом фоне антикоагулянтное действие гепарина.

Уровень антитромбина III изменяется при инфаркте миокарда, сахарном диабете, при приеме оральных контрацептивов, у больных с заболеванием почек, печени, злокачественных новообразованиях и развитии ДВС-синдрома.

К группе антитромбинов относится **альфа₂-макрोगлобулин** – это быстродействующий ингибитор, нейтрализующий тромбин, химотрипсин, трипсин, коллагеназу, кининоген.

Один из важнейших антитромбинов в организме является **гепарин**. В отсутствие антитромбина III обладает слабым антикоагулянтным действием. Это полисахарид, существует в двух формах: высокомолекулярный (нефракционированный с молекулярной массой от 25 до 35 кД) и низкомолекулярный (с молекулярной массой менее 5 кД). Последний в меньшей степени нуждается во взаимодействии с антитромбином III и нейтрализует преимущественно фактор Ха. Кроме того, низкомолекулярный гепарин ингибирует прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия.

При снижении концентрации первичных естественных антикоагулянтов создаются благоприятные условия для развития тромбофилий и ДВС.

К **вторичным антикоагулянтам** относятся отработанные факторы свертывания крови и их фрагменты, а также продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Они обладают антиагрегационным и противосвертывающим действием, а также стимулируют фибринолиз. Их роль сводится к ограничению интраваскулярного свертывания крови и распространения тромба по сосудам.

В здоровом организме ускорение свертывания крови, возникающее под влиянием различных воздействий, сопровождается одновременно повышением ее фибринолитической активности.

2.8. Фибринолитическое звено системы гемостаза

Активация фибринолитического звена системы гемостаза при повышении активности коагуляционного, представляет собой проявление механизма обратной связи, обеспечивающей жидкое состояние крови в сосудистом русле и целостность его стенок. Активация коагуляционного звена системы гемостаза при повреждении стенок сосудов ведет к локальному образованию кровяного сгустка с последующим его превращением в тромб, что обеспечивает надежный гемостаз, остановку кровотечения, а генерализованная активация ведет к развитию ДВС-синдрома с отложением фибрина в сосудах микроциркуляции и нарушению функции органов. Активация же фибринолитического звена системы гемостаза препятствует росту тромба, вызывая частичный или полный тромболизис, ведет к лизису фибрина при ДВС-синдроме, обеспечивает

удаление фибрина из сосудистого русла и является одним из ведущих механизмов реваскуляризации и восстановления кровотока в органах и тканях. Кроме того, фибринолитическая система принимает участие в репарации тканей, имплантации эмбриона, макрофагальных и других реакциях.

Под фибринолизом понимают ферментативное расщепление фибриновых волокон на растворимые фрагменты различного размера, которые в последующем удаляются из сосудистого русла. Проблеме фибринолиза посвящены как отдельные монографии (Г. В. Андреевко, 1981; В.В. Жила и Ю.И. Кушнирук, 1986), так и специальные разделы в трудах Б. И. Кузника и соавторов (1986, 2001), Г.Н. Дранника и соавторов (1987), А.Ш. Бышевского и соавторов (1987), В. Н. Серова и соавторов (1987), В.П. Балуды и соавторов (1994), З.С. Баркагана и соавторов (2001), А.Б.Добровольского и соавторов (2002), Е.Ф. Парфенова и соавторов (2002), Дугиной Т.А. и соавторов(2002) и других.

Фибринолиз является неотъемлемой частью системы гемостаза, всегда сопровождает процесс свертывания крови и даже активируется теми же самыми факторами. Фибринолитическое звено системы гемостаза имеет свои компоненты.

Плазминоген. Является глобулином, синтезируется в печени, костном мозге, почках. Период полужизни его различных форм в пределах от 0,8 до 2,24 суток. У плодов и новорожденных его концентрация в крови ниже, чем у взрослых. Она снижается при циррозе печени, ДВС-синдроме, лечении больных стрептокиназой и урокиназой. Увеличивается при беременности (в третьем триместре), при ряде инфекционных заболеваний.

Плазминоген обладает выраженным сродством к фибрину. Комплекс плазминоген – фибрин значительно потенцирует действие активаторов плазминогена, которые обладают слабой эффинностью к циркулирующему в сосудистом русле плазминогену. Этим объясняется, в частности, то, что при физиологической активации фибринолитической системы происходит фибринолиз, а не фибриногенолиз. Под влиянием активаторов плазминоген переходит в плазмин.

Активаторы плазминогена. Плазминоген в крови активируется большей группой веществ. К ним, в первую очередь, относится **тканевой активатор плазминогена (ТАП)**. ТАП обладает высокой аффинностью к фибрину. Сгустки фибрина, прижатые к стенке сосуда, лизируются значительно быстрее, чем в кровотоке, что обусловлено секрецией ТАП эндотелиоцитами в сгусток. Обнаруженное явление получило название **пристеночного фибринолиза** (Б.И. Кузник, 1979).

Урокиназа. В почках (в юктагломерулярном аппарате), фибробластах, эпителиальных клетках, в пневмоцитах, эндотелиоцитах и дендральных клетках плаценты вырабатывается этот активатор. Многие клетки содержат рецепторы к урокиназе, что послужило основанием к рассмотрению ее как основного активатора плазминогена в межклеточном пространстве, обеспечивающего протеолиз в процессе клеточного роста, деления и миграции клеток.

Активаторы форменных элементов. Во внешнем пути активации фибринолиза принимают также активаторы форменных элементов крови – лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Активатор плазминогена из эритроцитов – эритрокиназа – обладает слабой активностью,

фибринолитическое ее значение до конца не выяснено. Активатор плазминогена имеется в нейтрофильных лейкоцитах. В бедной тромбоцитами плазме фибринолиз протекает медленней, чем в плазме, содержащей тромбоциты.

Активаторы в экскретах. Многие экскреты человека, включая и женское молоко, слюну, слезы, семенную жидкость, обладают фибринолитической активностью. По-видимому, значение этих разновидностей активатора плазминогена состоит в том, чтобы нормализовать раскрытие маленьких выводных протоков желез соответствующих органов.

Хагеманзависимый фибринолиз. Фактор Хагемана – компонент нормальной плазмы, необходим для активации свертывания крови. Этот тип фибринолиза осуществляется наиболее быстро и носит срочный характер. Его основное назначение сводится к очищению сосудистого русла от фибриновых сгустков, образующихся в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Действие этого фактора на плазминоген связано с его активацией высокомолекулярным кининогеном и калликреином.

Комплемент-медиаторный фибринолиз. Предполагается наличие связи между активацией комплемента и фибринолизом. Было показано, что в результате активации С8 фрагмента комплемента происходит превращение плазминогена в плазмин. К реакциям фибринолиза имеет отношение и компонент С3.

Физиологические ингибиторы плазминогена. Выделяют две группы физиологических ингибиторов плазминогена: антиплазины (ингибируют действие плазима) и антиактиваторы (ингибируют действие активаторов).

Антиплазины. В плазме имеется несколько антиплазинов. К ним относятся следующие вещества: альфа₂-антиплазмин, альфа₂-макроглобулин, альфа-антитрипсин, альфа₁-химотрипсин, комплекс антитромбин III-гепарин, С1-ингибитор. Они продуцируются эндотелием, макрофагами, моноцитами и фибробластами.

Быстро действующий альфа₂-антиплазмин способен нейтрализовать около двух третей всего плазима. Остальные ингибиторы плазима обладают меньшей антиплазминовой активностью. Антитромбин III, например, является медленно действующим ингибитором плазима, гепарин усиливает его действие в 50-100 раз.

Антиактиваторы. Важнейшим из них является ингибитор первого типа (ИАП-1). Его нередко называют эндотелиальным, хотя он синтезируется не только эндотелием, но и гепатоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами и мышечными клетками. До 90 % от общего пула этого ингибитора сосредоточено в тромбоцитах, который выбрасывается из них при их активации. Скапливаясь в местах повреждения эндотелия тромбоциты освобождают этот ингибитор и это очень важно для репарации сосудистой стенки. ИАП-1 принадлежит к белкам острой фазы, его активность резко повышается после операций, в остром периоде миокардита, под действием эндотоксинов и фактора некроза опухолей.

Механизм фибринолиза. Активация фибринолиза, как и свертывания крови, осуществляется по внешнему и внутреннему пути (рис. 6).

Активация по внешнему пути обусловлена поступлением в сосудистое русло из эндотелия активатора (ТАП), превращающего плазминоген в плазмин. Многие вазоактивные вещества (адреналин, норадреналин, гистамин,

Внутренний путь активации плазминогена

Внешний путь активации плазминогена

Повреждение сосудистой

Освобождение активаторов

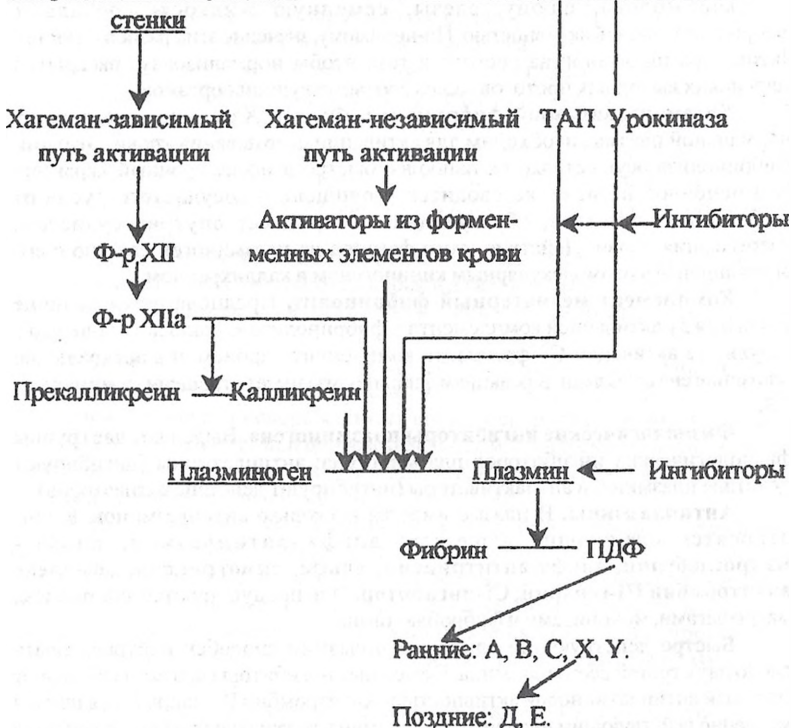


Рис. 6. Схема фибринолиза

вазопрессин, никотиновая кислота, ацетилхолин), а также такие реакции как стаз крови, тканевая гипоксия индуцируют освобождение ТАП сосудистого происхождения в кровь. Освобождение активатора из эндотелия в кровь происходит при таких воздействиях, как физические упражнения, возбуждение, стресс, ожог, травма и других. Активация фибринолиза ведет не только к расщеплению фибрина в сосудистой системе, но и в почечных канальцах при действии урокиназы, лизису фибрина в слезном канале, желчевыводящих путях, семенном канатике, канальцах молочных желез и других выводных протоках.

Пусковым механизмом активации фибринолитической системы по внутреннему пути является активация фактора XII. Помимо этого фактора в данной реакции принимают участие прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Активация XII фактора происходит при его контакте с поврежденной поверхностью сосуда и адреналином, при состояниях, сопровождающихся гиперadreналинемией.

Активацию фибринолиза может вызвать не только специфический фермент плазмин, но и протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин), эластаза, а также ферменты, выделенные из некоторых микроорганизмов и грибов (стрептокиназа, брипаза, охрара и другие)

Образовавшийся в результате активации плазмин вызывает расщепление фибрина и в результате появляются ранние (крупномолекулярные) и поздние (низкомолекулярные) продукты деградации фибрина (ПДФ).

Фибринолитическая активность крови во многом определяется соотношением активаторов и ингибиторов фибринолиза. Снижение фибринолитической активности крови является одним из звеньев патогенеза тромбозов. Приобретенные формы такой реакции наблюдаются у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, циррозом печени, при злокачественных новообразованиях.

Гиперфибринолиз обычно бывает вторичным. Однако могут встречаться отдельные формы первичного фибринолиза наследуемого характера: дефицит альфа₂-антиплазмина, протекающего с выраженной кровоточивостью; наследственное повышение уровня активатора тканевого типа, проявляющегося возникновением геморрагий при травмах, ушибах, экстракции зубов, хирургических вмешательствах (З.С. Баркаган. 1998-2001).

При резкой активации фибринолиза, например, при патологических родах, сопровождающихся ДВС и образованием большого количества плазмينا и при введении больших доз активатора плазминогена в процессе тромболитической терапии (стрептокиназа, урокиназа) гемостатические тромбы могут лизироваться, что сопровождается массивными кровотечениями.

2.9. Регуляция гемостаза

Проблема регуляции гемостаза нашла развитие в ряде исследований, проведенных А.А. Маркосяном (1966), Б.А. Кудряшовым (1975), Б.И. Кузником (1987-2001), Н.В. Богачевой и соавторами (2002), Aastum M. et.al.(2002), Butenas S. Et. al.(2002), Ofosu F. (2002) и другими авторами. На основании анализа этих работ и собственных данных (В.П. Мищенко и сотрудники, 1975-2002; И.В. Мищенко, 1990-2002) можно заключить, что регуляция системы гемостаза осуществляется на следующих уровнях: молекулярном, клеточном, органном.

Молекулярный. Обеспечивает поддержание гомеостатического баланса отдельных факторов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз. В случае избытка какого-либо фактора, возникающего по той или иной причине, он может быть ликвидирован достаточно быстро в физиологических условиях. Например, такой баланс постоянно существует между уровнем простациклина и тромбксана А₂, прокоагулянтами и антикоагулянтами, активаторами и ингибиторами фибринолиза.

В повседневной жизни организм человека подвергается воздействию различных факторов внешней среды, нередко экстремальных, оказывающих существенное влияние на различные функциональные системы, в том числе и гемостаз. Эта система функционирует по принципу надежности: избыточность элементов управления и протекающего процесса, дублирование и взаимозаменяемость элементов с совершенным и быстрым возвратом к

состоянию относительного постоянства, динамичности взаимодействия различных звеньев системы. Например, для системы гемостаза примером надежности функционирования являются альтернативные (дополнительные) механизмы свертывания крови. Процесс свертывания крови, например, начинается с активации XII фактора. Однако хорошо известно, что в отличие от дефицита факторов XI, VIII, IX, X и других, для которых характерны выраженные кровотечения, последние не возникают при дефиците фактора Хагемана даже менее 1 % от его нормы в крови здорового человека и при значительном дефиците высокомолекулярного кининогена и прекалликреина. Альтернативным механизмом является активация фактора XI, минуя фактор XII, или макрофагально-моноцитарный механизм свертывания крови. В здоровом организме макрофаги и моноциты обладают слабой прокоагулянтной и фибринолитической активностью. Однако ряд факторов (продукты тканевого распада, эндотоксины, активированные компоненты системы комплемента, иммунные комплексы) могут индуцировать выработку тканевыми макрофагами и моноцитами прокоагулянтов (тканевого тромбопластина, витамин К-зависимых факторов свертывания крови), фактора, активирующего тромбоциты.

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

Благодаря такому гомеостатическому балансу может осуществляться процесс непрерывного свертывания и растворения фибрина (Д.М. Зубаиров, 1978). Наличие клеточных рецепторов ко многим факторам свертывания крови и фибринолиза лежит в основе представления гомеостатического баланса в системе гемостаза на молекулярном уровне. Соединяясь со специфическим рецептором, факторы свертывания крови и фибринолиза проявляют свою активность. Отрывающиеся от клетки "плавающие" рецепторы при этом приобретают новые свойства, ибо выполняют функции естественных антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза и тромбоцитарного гемостаза (Л.П. Малежик, 1985). Молекулярный уровень регуляции может осуществлять иммунная система с помощью образования антител к активированным факторам свертывания крови. Имеется и генетический контроль над продукцией факторов, обеспечивающих образование и растворение кровяного сгустка.

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

факторам свертывания крови и фибринолиза. Клеточная регуляция должна осуществляться по типу обратной связи или афферентации.

Органный. Обеспечивает оптимальные условия функционирования системы гемостаза в различных участках сосудистого русла, синтез и разрушение его составляющих компонентов. Благодаря такому уровню регуляции обеспечивается мозаичность системы гемостаза (В.В. Альфонсов, 1978; О.К. Гаврилов, 1981; В.П. Мищенко и соавторы, 1990-2002; И.В. Мищенко, 1990-2002). В частности, установлено, что притекающая и оттекающая от тех или иных органов, кровь обладает разной свертывающей и фибринолитической активностью (В.П. Скипетров и сотрудники, 1999; В.П. Мищенко и сотрудники, 1998-2002; И.В. Мищенко, 1999-2002). Это относится и к парным органам (полушариям мозга, конечностям), от которых кровь оттекает с разной свертывающей и фибринолитической активностью, в зависимости от того получена она с правой или левой стороны (В.П. Мищенко и соавторы, 2000-2002; И.В. Мищенко и соавторы, 2000-2002; О.В. Коковская, 2000-2002; Е.А. Ткач и соавторы, 2002; Е.В. Ткаченко и соавторы, 2002; Ю.М. Гришко, 2000-2002).

В связи с такой особенностью гемостаза (асимметричность показателей свертывания крови и фибринолиза справа и слева, их неодинаковая активность в зависимости от места получения крови) естественно возникает вопрос об идентичности коагулограммы, определенной в крови из локтевой вены с функциональным состоянием системы гемостаза в соответствующем сосудистом регионе (органе) как у здорового человека, так и, тем более, у больного. Здесь уместно также поставить и другие вопросы: почему тромбы в венозных сосудах возникают чаще, чем в артериальных; в венах нижних конечностей в сравнении с верхними.

Мы полагаем (В.П. Мищенко и соавторы, 2000-2002), что коагулограмма, полученная на основании исследований венозной крови локтевой вены, по своим параметрам отличается от крови других сосудистых регионов. Существуют региональные различия функционирования системы гемостаза и фибринолиза. Нередко можно констатировать, что на фоне гипокоагуляции крови, полученной из локтевой вены, возникают тромбозы в других участках сосудистой системы.

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

Таким образом, многие органы (собственно практически все) являются афферентными факторами регуляции системы гемостаза.

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

Корковая регуляция процесса гемостаза была показана еще в работах Е.С. Иваницкого-Василенко и его учеников (1956), а также А.А. Маркосяна (1960-1966). Из этих работ следует, что можно выработать условные рефлексы на индифферентные раздражители и при этом наблюдать как усиление, так и ослабление свертываемости крови.

Общепризнанной является точка зрения, согласно которой усиление тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, ускорением свертывания крови и активацией фибринолиза. Поэтому именно такая реакция будет и в ответ на введение катехоламинов, при острой кровопотере, острой гипоксии, тяжелой физической нагрузке, при болевом раздражении. Так как все эти реакции сопровождаются, в конечном счете, гиперадреналинизмом, то происходит активация XII фактора и запускается образование протромбиназы как по внутреннему, так и по внешнему пути, а также активация фибринолиза. Кроме того, под влиянием адреналина усиливается образование апопротеина III – составной части тромбопластина и наблюдается отрыв от эндотелия клеточных мембран, обладающих свойствами тромбопластина. Из эндотелия также выделяется тканевый активатор плазминогена и урокиназа, приводящие к стимуляции фибринолиза, поэтому появляющиеся сгустки фибрина быстро растворяются и не наносят вреда здоровому организму.

Однако, если катехоламины действуют длительно, то происходит истощение эндотелия, в нем наблюдается уменьшение концентрации простаглицина, что способствует агрегации тромбоцитов. Все это, в конечном счете, приводит к ускорению свертываемости крови и усилению фибринолиза, с последующей возможной внутрисосудистой активацией системы гемостаза. Эта реакция может быть подтверждена уменьшением числа тромбоцитов, концентрации фибриногена, а также появлением продуктов деградации фибрина. Кроме того, повышенный тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению активности отдельных плазменных факторов – V, VII, VIII. Они дополняют возможность развития гиперкоагуляции. Свидетельством того, что эти реакции носят рефлекторный механизм, являются данные о предотвращении гиперкоагуляции и гиперфибринолиза при симпатотонических состояниях на фоне блокады альфа- и бета-адренорецепторов сосудистой стенки (В.П. Мищенко, 1968-1972).

При повышении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (раздражение блуждающего нерва, его периферического и центрального отделов, введение ацетилхолина и его производных) также наблюдается ускорение свертывания крови и стимуляция фибринолиза (Б.И. Кузник и сотрудники, 1966-2001; В.П. Мищенко и сотрудники, 1972-2000). В этих условиях также происходит выброс тромбопластина и активаторов плазминогена из эндотелия сосудов и сердца. Многочисленными нашими исследованиями установлено, что как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие воздействия вызывают со стороны свертывания крови и фибринолиза однотипный эффект – освобождение тканевого фактора и

специфического активатора плазминогена. Именно такая реакция и является основой для развития гиперкоагуляции и активации фибринолиза. Следовательно, основным эффектным регулятором свертывания крови и фибринолиза является сосудистая стенка (В.П. Мищенко, 1972-2000).

Мы хотели бы обратить также внимание и на то обстоятельство, что при возбуждении как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы нередко наблюдается и гипокоагуляция, которая, по нашему мнению, носит вторичный характер, ибо всегда следует за кратковременной гиперкоагуляцией. Ее механизм может быть объяснен следующими обстоятельствами: в результате предшествующей гиперкоагуляции потребляются факторы свертывания крови (особенно фибриноген) и тромбоциты; активация фибринолиза, в результате чего растворяются фибриновые сгустки с образованием ПДФ, обладающих антикоагулянтными, фибринолитическими и антиагрегантными свойствами; при свертывании крови появляются "отработанные" факторы, проявляющие антикоагулянтные свойства, рефлекторный выброс в сосудистое русло гепарина и антитромбина III, в ответ на появление тромбина.

По нашим понятиям, односторонность сдвигов в системе гемостаза при возбуждении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы эволюционно обоснована. Она проявляется при введении адреналина и ацетилхолина различным животным, стоящим на разных уровнях эволюционной лестницы (В.П. Мищенко, 1973-1998). Ускорение свертывания крови является физиологически оправданной защитной реакцией, направленной на ограничение кровопотери при повреждении сосудов. Возбуждение как того, так и другого отдела вегетативной нервной системы может сопровождаться кровопотерей при действии на организм какого-либо экстремального фактора. В этом состоянии организму выгодно, чтобы наступило именно повышение свертываемости крови, при котором создаются благоприятные условия для образования гемостатического тромба и усиление защитного фибринолиза, способствующего впоследствии растворению образовавшегося фибринового сгустка. Однако, гиперкоагуляция через какое-то время должна смениться восстановлением исходного фона активности свертывания крови.

Иммунологические механизмы регуляции. Согласно данным Б.И. Кузника и сотрудников (1981-2001) в организме человека и животных имеется иммунный механизм регуляции гемостаза. Предполагается, что неактивные факторы (проферменты) для собственного организма являются иммунологически инертными. В процессе физиологической активации фермента (частичный протеолиз или конформационные изменения) появляются ранее скрытые а-АГ (антигенные) детерминанты, способные запустить иммунные механизмы ингибирования и элиминации отдельных факторов свертывания. Авторами показано, что в плазме постоянно выявляются антитела против основных ферментов системы свертывания крови. При состояниях, сопровождающих развитием гиперкоагуляции, происходит уменьшение уровня этих соединений против ферментов, появляющихся в кровотоке. В более поздние сроки их титр может возрастать, что отражает результат стимулирующего воздействия на иммунитет активных прокоагулянтов. В физиологических условиях в кровотоке находятся специальные антитела против

активизированных факторов свертывания крови. Их титр в плазме относительно невелик. При создании благоприятных условий образование антител против факторов свертывания крови может значительно превысить физиологический уровень, что и приводит к возникновению иммунных нарушений в системе гемостаза. По-видимому, развитие аутоиммунных тромбоцитопений, не связанных с переливанием крови, также обусловлено аналогичным механизмом. Изложенные факты позволяют наметить пути использования специфических иммуноглобулинов (антител против факторов свертывания крови) эндо- и экзогенного происхождения при тромбоэмболиях и заболзаниях, развивающихся, как правило, на фоне дефицита антитромбина III. В частности, при коррекции иммунитета препаратом тималином при различных заболеваниях, протекающих с наличием вторичных иммунодефицитов, нормализовались не только показатели иммунитета, но и нарушения в системе гемостаза (Б.И. Кузник и сотрудники, 1986-1999).

В настоящее время выделена большая группа полипептидов из различных органов и тканей, обладающих подобным эффектом (Б.И. Кузник и соавторы, 1999).

2.10. Представление о гемостазе как части биологической коагулологии

Согласно представлениям В.А. Монастырского и соавторов (1969-2002) процесс коагуляции (свертывания) осуществляется не только в крови (гемокоагуляция, гемостаз), но и в других основных биологических средах – промежуточной соединительной ткани (гистокоагуляция) и в цитоплазме разных клеток организма (цитокоагуляция). Полученные автором результаты дали возможность высказать новое представление о коагулологии, которое получило название **“биологическая коагулология”**. Это наука про коагуляцию и регенерацию основных биологических сред (цитоплазмы, промежуточной соединительной ткани и крови). Основана она на следующих позициях и фактах.

Давно известно, что в основе коагуляции (гелеобразования) любого коллоида лежат соответствующие изменения структуры его молекул, однако причины и механизмы этих изменений в разных коллоидах неодинаковы. Биологические коллоиды, к которым относятся гиало- и кариплазма клеток, лимфы, тканевой жидкости, плазмы крови, имеют в этом отношении ряд принципиальных отличий.

Во-первых, только в биологических коллоидах изменение структуры их молекул (молекулы разных белков) осуществляет специальная ферментная система, названная коагуляционной. Важным моментом является то, что биологические коллоиды имеют способность возвращаться из геля в золь (жидкое состояние). Этот процесс обеспечивает другая ферментная система – фибринолитическая, которая тоже вызывает изменение структуры молекул разных белков биологических коллоидов, но противоположного характера.

Во-вторых, биологические коллоиды имеют свои специфические свертывающиеся белки – фибриноген и актин. Фибриноген находится в крови и промежуточной ткани, но его нет в клетках, в то же время во всех клетках имеется актин. Есть две его формы: Г-актин – глобулярный (мономер) и Ф-

актина - фибриллярный (полимер), являющиеся функциональными аналогами фибриногена и фибрина (Б. Ф. Поглазов, 1983).

В третьих, основные ферменты коагуляционной системы – тромбин и фибринолитической – плазмин, которые образуются в процессе тромбиногенеза и плазминогенеза, обуславливают специфические и неспецифические изменения структуры и функции белков всех основных биологических сред. К специфическим относятся: преобразование свертывающих белков – фибриногена по схеме – фибриноген- фибрин – продукты деградации фибрина, а также – актина по принципу – полимеризация (образование Ф-актина при превалировании тромбиногенеза) – деполимеризация (образование Г-актина при преобладании процесса плазминогенеза). К неспецифическим относятся: изменение конформации (пространственной, трехмерной структуры) молекул всех других белков по принципу: денатурация (при превалировании тромбиногенеза) – ренатурация (при превалировании плазминогенеза).

В четвертых, известно, что биологические коллоиды находятся в соответствующих биологических средах, где они окружают все структуры данной среды. С помощью электронной микроскопии и ультраструктурной цитохимии авторами установлено, что тромбин и плазмин вызывают изменение структуры и функции белков не только коллоидов, но и молекул тех белков, которые входят в состав мембранных и немембранных органелл и ультраструктур клеток, а также основного вещества и фибриллярных структур промежуточной соединительной ткани (Н.В. Бирка, 1984; В.А. Монастырский и другие, 1988).

В пятых, обусловленные тромбином изменения структуры молекул разных белков основных биологических сред – ферментов, рецепторов, регуляторов и структурных белков по типу денатурации всегда вызывает снижение их биологической активности, что приводит к уменьшению синтеза новых белков и метаболизма и соответствующим изменениям структуры и функции биологических сред на всех уровнях их организации – молекулярном, субклеточном, клеточном и органном (В.А. Монастырский, 1998).

Однако, биокоагулология не ограничивается изучением только этого процесса, она изучает и противоположный процесс, который с участием плазмина вызывает во всех средах и на всех уровнях организации гидролиз (лизис) фибрина, быстрое, полное и стойкое восстановление структуры и функции паренхиматозных органов при их коагуляционном повреждении (В.А. Монастырский, 1972) и увеличивает процесс внутриклеточной и клеточной регенерации (В.А. Монастырский, 2001-2002).

Таким образом, биологическая коагулология принципиально отличается от небологической и от гемокоагуляции. Разница заключается в том, что биокоагуляция изучает не только и даже не столько изменения агрегатного состояния коллоидов, сколько вызванные коагуляционные и регенерационные изменения структуры и функции основных биологических сред на всех уровнях их организации, как в условиях нормы, так и патологии.

Автор считает, что гемостазиология (гемокоагулология), а дословно это наука про остановку кровотечения – гемостаз, является лишь одним из трех механизмов гомеостатической функции. Это временная патологическая (санологическая) функциональная система, которая формируется из компонентов структурных систем (стенка сосуда, тромбоциты, плазменные

факторы, калликреин-кининовой системы и других биохимических систем), но только на время остановки кровотечения или на время образования тромба в магистральных сосудах (локальные тромбы). После остановки кровотечения или образования тромба эта система перестает существовать, она распадается. В отличие от системы гемостаза **тромбин-плазминовая система** (В.А. Монастырский, 1969-2002) является единой структурной (ферментной) системой, которая функционирует постоянно во всех биологических средах как в физиологических, так и патологических условиях.

Тромбин – плазминовая система – это структурная ферментная система, которая состоит из двух равноценных систем: подсистемы **тромбина** (подсистема биологической коагуляции) и подсистемы **плазмина** (подсистемы биологической регенерации), Она функционирует во всех основных биологических средах.

В процессе эволюции она прошла путь от клетки до промежуточной соединительной ткани и крови. Ее функционирование в крови, в этом отношении, является самым “младшим” по возрасту процессом. Подсистемы тромбин- плазминовой системы построены за единым принципом – они состоят из основного профермента (протромбина, плазминогена) и большого количества активаторов и ингибиторов. Эти процессы в клетках являются самыми простыми, а в крови –самыми сложными.

Основная биологическая роль этой системы заключается в обеспечении двух процессов – биологической коагуляции и биологической регенерации (В.А. Монастырский, 1997-2002). **Биологическая коагуляция** - это сложный многоэтапный процесс, который обеспечивается подсистемой тромбина и осуществляется во всех основных биологических средах – клетках, промежуточной соединительной ткани и в крови. Это физиологический процесс, однако при действии различных болезнетворных факторов он может перейти в патофизиологический и стать одним из основных патогенетических механизмов развития целой группы общепатологических процессов. Биокоагуляцию можно условно разделить на три стадии: стадия тромбиногенеза, коагуляционных изменений структуры и биологической активности белков, стадия гелесоборазования во всех средах и первичных коагуляционных (дегенеративных) изменений структуры и снижения функции биологических сред с последующим развитием вторичных дистрофичных изменений структуры и функции клеток. **Биологическая регенерация** – восстановление структуры и функции основных биологических сред, что обеспечивается подсистемой плазмина, также осуществляется в три стадии: плазминогенеза, стадии изменения структуры и биологической активности молекул разных белков (лизис фибрина, деполимеризация актина, гидролиз необратимо денатурированных белков, ренатурация обратно денатурированных белков, переход геля в золь во всех средах, повышение синтеза новых белков, усиление внутриклеточной и клеточной регенерации, восстановление структуры и функции клеток и органов в целом).

Физиологическая роль данной системы заключается в том, что она выполняет гомеостатическую (модулирует структуру – усиливает распад старых, отработанных структур и увеличивает образование новых; обеспечивает остановку вытекания цитоплазмы при нарушении целостности цитомембраны и остановку кровотечения – гемостаз; защищает внутреннюю среду

организма от чужеродных тел, например, микробов путем изоляции их коагуляционными белками) и трофическую функцию (изменяет уровень метаболизма, агрегатный стан коллоидов, модулирует уровень проводимости нервных волокон и синапсов, влияет на нейрогуморальные трофические влияния на ткани, клетки).

Патогенетическая роль тромбогенеза заключается в том, что этот процесс приводит к развитию дистрофий (воспалительно-коагуляционных, гемолитико-коагуляционных, возрастных), а плазминогенеза в зависимости от того носит ли он первичный или вторичный характер. Патогенетическую роль выполняет только первичный (патологический) плазминогенез, который развивается вследствие первичного освобождения активаторов данного процесса. В зависимости от количества освобожденных активаторов он может быть компенсированным, субкомпенсированным и декомпенсированным. Декомпенсированный (патологический) плазминогенез вызывает к развитию синдрома известного в литературе как "патологический фибринолиз". По данным автора и его развитию имеет значение не только и не столько фибринолиз и фибринолиз, сколько протеолиз всех других, прежде всего, внутриклеточных белков с развитием тяжелых, часто необратимых повреждений (некроз) клеток и органов.

Вторичный (защитный) плазминогенез всегда является физиологическим или саногенетическим.

Саногенетическая роль данной системы включает в себя следующие функции: цитоплазмостаз, гемостаз, репаративная регенерация (процесс восстановления структуры и функции клеток и органов при их повреждении коагуляционным механизмом). Последняя функция осуществляется только подсистемой плазмينا.

Сведения об этой системе и ее функциях мы привели с той точки зрения, что она в отличие от общепринятой в литературе системы гемостаза представлена единой структурной (ферментативной) системой, которая функционирует во всех основных биологических средах, в том числе, и в крови. Система гемостаза, как это следует из представленных данных, является ее составной частью. Поэтому рассмотрение всех ее составляющих как в условиях физиологических, так и особенно, патологических это лишь часть проблемы, которая особенно важна в клинической практике. Так как односторонний подход (только с позиции гемокоагуляции) не решает эту проблему в целом. По-видимому, здесь и кроются многочисленные ошибки при использовании при патологических реакциях тех или иных препаратов, влияющих на коагуляцию крови. Но, в связи с тем, что кровь, в отличие от промежуточной соединительной ткани и цитоплазмы, легко доступна как объект для прямых биохимических (коагуляционных) исследований, то естественно, что именно гемокоагуляция получила наибольшее развитие в науке, а результаты ее исследования — в практической медицине.

Поэтому в дальнейшем мы и посвятим этому разделу биокоагуляции основное внимание и, прежде всего, попытаемся показать ее многочисленные связи с другими защитными системами крови.

Глава 3 Взаимосвязь системы гемостаза с другими защитными системами крови

Последние два десятилетия ознаменовались целым каскадом работ, в которых установлено взаимодействие системы гемостаза с рядом других защитных систем – кининовой, комплемента, иммунной и других. Наличие общего механизма активации позволяет рассматривать их в качестве единой защитной реакции организма на кровопотерю из поврежденного сосуда.

3.1. Гемостаз и система комплемента.

Взаимосвязь этих систем опосредована клетками или фрагментами (осколками) мембран, в частности, тромбопластином. Эти реакции взаимодействия достаточно подробно изложены в ранних работах Mc. Kay D. (1972) и особенно в трудах Б.И. Кузника (1986-2001). Поэтому мы ограничимся лишь кратким изложением этих реакций.

Известно, что система комплемента это комплекс белков (компонентов и отдельных факторов) и специфических регуляторов. Выделяют два пути активации комплемента – классический и альтернативный. Классический путь активации комплемента включает последовательную реакцию компонентов C1 (субкомпонентов C1 и C1q), C4, C2, C3, C5-9. В ходе альтернативного пути активации комплемента формируются C3 и C5 – конвертазы и соответствующие комплексы. Оба пути стыкуются на уровне образования фрагмента C5b, с которого начинается формирование мембранатакующего комплекса C5b-9, осуществляющего лизис чужеродных клеток и пещущего функцию кальциевого канала в нейтрофилах, тромбоцитах и других клетках.

Инициатором классического пути активации комплемента служат иммунные комплексы, фрагмент XII фактора, пораженные вирусом клетки и ряд компонентов внутренней среды организма. Активация компонентов альтернативного пути в кровотоке происходит относительно медленно и значительно ускоряется в присутствии вирусов, бактерий, грибов, паразитарной инвазии, лимфобластных клеток, агрегированных белков и прочих агентов. Активные фрагменты комплемента могут появиться в результате неспецифического расщепления отдельных компонентов плазмином, калликреином, трипсином, катепсинами

Компоненты комплемента синтезируются клетками: в системе свертывания – преимущественно печенью, В - лейкоцитами; в системе комплемента – клетками кишечника, печени, макрофагами, лейкоцитами (лейкоцитарная комплементарная система) и другими. Синтез отдельных компонентов регулируется полипептидами. Как пишет Б.И. Кузник (1995) зачастую клетки предпочитают держать “в своих руках бразды правления” ферментативными каскадами. В этом случае в кровотоке оказывается вся последовательность необходимых белков кроме одного, двух, содержащихся в чрезвычайно низких концентрациях и быстро истощающихся при любой локальной активации. В системе гемостаза это: фактор Виллебранда, тромбопластин, фосфолипидный фактор. В системе комплемента – это факторы D, P и многие компоненты.

В случае попадания микробов в кровотоки и быстрого комплементарного лизиса может развиться токсический шок. Токсины являются мощными активаторами выброса тромбопластина и генерализованной активации

свертывающего и комплементарного каскадов. На фоне общей интоксикации организма развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) с симптоматикой анафилактического шока. Активация комплемента приводит к появлению продуктов C5a и C3a, вызывающих мощную реакцию освобождения тучных клеток с выбросом гепарина и гистамина. Анафилактоксины комплемента C5a и C3a, C4a могут вызвать анафилактический шок и самостоятельно, без микробов, в случае генерализованной активации комплемента. Однако этому препятствует их специфический ингибитор – карбоксипептидаза. В клинике подобное наблюдается после укуса некоторых видов змей.

У системы комплемента и гемостаза имеются общие активаторы – микробы, липолисахариды, иммунные комплексы, калликреин; общие ингибиторы – C1-инактиватор, гепарин, антитромбин III, протейин С; общие регуляторы – цитомины, неспецифические регуляторные пептиды, фибронектин, тромбопластин.

Известно, что воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня C3, приводит к образованию фибрина, являющегося матрицей для формирования соединительнотканых структур и “оболочки”, препятствующей распространению инфекции и биологически активных (в том числе провоспалительных) соединений. Снижение проницаемости сосудистой стенки для крупномолекулярных белков (C3) и нормализации числа лейкоцитов, синтезирующих C3, по-видимому, создает благоприятный фон для фибринолиза (Б.И. Кузник, 1995).

Основной компонент классического пути активации комплемента – C1. Его субкомпонент C1q, не только способствуют активации контактной фазы и образованию протромбиназы по внутреннему пути, но и активируют тромбоцитарное звено и усиливают распластывание тромбоцитов при их адгезии. Лектиноподобный белок C1q нормализует показатели свертывания плазмы, дефицитной по факторам VIII-IX (плазма больных гемофилией А и В), значительно ускоряет свертывание плазмы VII+X и оказывает слабый эффект на плазму с дефицитом V фактора. Стимуляция C1q субкомпонентом комплемента внутреннего пути свертывания крови, по-видимому, не носит генерализованного характера из-за отсутствия свободной формы этого белка в кровотоке. Ускорение фибринообразования, вероятно, происходит локально вокруг центров активации фактора XII калликреином или в зонах иммунного и неиммунного воспаления. При этом свертывание, сопровождаемое активацией C1, должно заканчиваться образованием очень “рыхлого” сгустка, легко удаляемого плазмином. Создается впечатление, указывает автор, что такое коллоидное состояние в капиллярах, синусах или тканевой жидкости необходимо для каких-то регуляторных целей.

Б.И. Кузник и соавторы (1986-2000) полагают, что в ответ на действие фрагмента C3b и анафилактоксинов C3a и C5a моноциты и эндотелиальные клетки секретируют тромбопластин. Формирование протромбиназы может идти и на самой поверхности активированных тромбоцитов и моноцитов. Одновременно на мембране может сформироваться C3-конвертаза и мембранатакующий комплекс. Показано, что C5b-9 спонтанно формируется на тромбоцитах при нормальном свертывании крови и стимулирует активность протромбиназы на мембране тромбоцитов. Последующая дегрануляция

тромбоцитов приводит к увеличению С 3в - рецепторов на нейтрофилах, что опять-таки влияет на развитие дальнейших процессов.

У лиц с нарушением альтернативного пути активации комплемента удлинено время фибринолиза. Предполагается, что фактор "В" является проактиватором плазминогена. Этот белок ассоциирован с поверхностью мононуклеарных клеток и может быть синтезирован моноцитами. Система комплемента имеет отношение и к лейкоцитарному фибринолизу. Появление в области фибринообразования хемотаксических агентов С 5а, С 3а приводит к аккумуляции нейтрофилов и высвобождению ферментов, обеспечивающих фибринолитические механизмы с последующим фагоцитозом фибриновых нитей. Все вышесказанное свидетельствует о том, что во взаимодействии системы комплемента и гемостаза имеется множество точек соприкосновения.

3.2. Гемостаз и калликреин-кининовая система

На связь калликреин-кининовой системы и гемостаза неоднократно указывалось в литературе (Б.И. Кузник и соавторы, 1986-2001; З.С. Баркаган и соавторы, 1986-2001 и другие).

При контакте с отрицательно заряженной поверхностью может осуществляться активация плазменного прекалликреина. Однако, эта реакция особенно интенсивно осуществляется при участии XIIa. Последний, обладая протеолитической активностью, отщепляет от прекалликреина неактивный пептид, благодаря чему образуется калликреин, способный принимать непосредственное участие в свертывании крови и фибринолизе. Под влиянием калликреина происходит активация фактора XI и VII. Этим объясняется и подтверждается связь между внешним и внутренним механизмом образования протромбиназы. Активация прекалликреина также осуществляется под влиянием плазмина. Калликреин принимает участие в переводе плазминогена в плазмин.

Под влиянием калликреина происходит переход кининогенов в кинины. В плазме человека имеются кининогены с низкой (до 69 000) и высокой (до 120 000) молекулярной массой. Образование кинина и кининогена с низкой молекулярной массой происходит сравнительно медленно. Это вещество поэтому в процессе свертывания крови существенной роли не играет. Образование же под влиянием калликреина кининогена с высокой молекулярной массой наступает очень быстро. Активный же высокомолекулярный кининоген (ВМК) имеет непосредственное отношение к процессу свертывания крови. Он переводит фактор XI в XIa. Кроме того, он, совместно с калликреином, стимулирует фибринолиз, способствуя превращению плазминогена в плазмин.

Под влиянием фактора XII a сравнительно небольшое количество прекалликреина и фактора XI переходит в активную форму. В присутствии же ВМК под влиянием калликреина значительно усиливается образование фактора XII. В свою очередь, фактор XII, совместно с калликреином, приводит к немедленной активации фактора XI и переводу новых порций прекалликреина в калликреин. Последний, обладая свойствами протеазы, переводит фактор XII в активную форму. Таким образом, возникает как бы замкнутый круг, в котором факторы свертывания крови и калликреин – кининовой системы активируют друг друга.

Калликреин и ВМК играют важную роль и в растворении фибринового сгустка. Эти соединения принимают участие в Хагеман – зависимом фибринолизе. Активированный фактор Хагемана через калликреин и ВМК переводит плазминоген в плазмин. Этот тип фибринолиза протекает наиболее быстро, он проявляет свое действие одновременно с запуском образования протромбиназы по внешнему и внутреннему пути и носит срочный характер. При различных патологических состояниях, в первую очередь, возникает депрессия Хагеман – зависимого фибринолиза и лишь в дальнейшем лизиса, связанного с действием протеинов С и S, а также ТАП. Основное назначение Хагеман – зависимого фибринолиза сводится к очищению циркуляторного русла от фибриновых сгустков, образовавшихся в результате внутрисосудистого свертывания крови.

Дефекты в калликреин-кининовой системе отражаются на состоянии свертывания и фибринолиза. При дефекте прскалликреина удлиняется время свертывания крови, снижается фибринолитическая активность, что является предрасполагающим фактором в возникновении тромбозов.

Взаимоотношение калликреин – кининовой системы с гемостазом возможно и иным путем. Брадикинины, являясь мощными вазодилататорами, повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуют сокращению гладкомышечных элементов, а также вызывают миграцию лейкоцитов в экстравазальные пространства. Под влиянием этих веществ, как и других вазоактивных препаратов, происходит отрыв от эндотелия осколков мембран, обладающих свойствами тканевого тромбопластина. В результате ускоряется свертываемость крови. Кроме того, брадикинин вызывает высвобождение из сосудистой стенки ТАП и активатора урокиназного типа, стимулирующих последний механизм активации фибринолиза.

Таким образом, при появлении активного фактора Хагемана наблюдается стимуляция ВМК и прекалликреина, что ведет как к непосредственному, так и опосредованному, через эндотелий сосудистой стенки, усилению свертывания крови и фибринолиза.

3.3. Гемостаз, иммунная система и другие (неспецифические) реакции организма.

Гемостаз теснейшим образом связан с иммунной системой организма (В.И. Кузник и соотрудники, 1980-2001). В их работах взаимосвязи системы гемостаза и иммунных реакций описаны достаточно подробно и это избавляет нас от необходимости детального изложения данных положений.

Известно, что в иммунном ответе принимают участие иммунокомпетентные клетки. К ним относят макрофаги, моноциты, и лимфоциты, а также эндотелиоциты, являющиеся периферическими регуляторами как сосудисто – тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

Моноциты и макрофаги, как известно, содержат прокоагулянт, идентичный по свойству тканевому тромбопластину. Нестимулированные моноциты и макрофаги обладают сравнительно невысокой тромбопластической активностью. При стимуляции же, во время фагоцитоза, эндотоксином, иммунными комплексами, липосахаридами, С3а фрагментом комплемента, в

присутствии Т – лимфоцитов и тромбоцитов резко возрастает в них продукция прокоагулянта. Эти же клетки способны синтезировать витамин – К – зависимые факторы свертывания крови (II, VIII, IX, X). Не случайно, при многих патологических реакциях, сопровождающихся интенсивным иммунным ответом (сепсис, эндотоксемия, инфекционные заболевания) эти клетки выступают на первый план как источник прокоагулянта со свойствами тромбопластина. В моноцитах и макрофагах содержатся активаторы плазминогена и его ингибиторы. Под влиянием антигенной стимуляции происходит усиленный синтез и выброс в окружающую среду активатора плазминогена.

В свертывании крови принимают участие Т – и В – лимфоциты. Они содержат неполный или частичный тромбопластин (фосфолипидный фактор), фактор VIII и активатор плазминогена, которые могут освобождаться в кровь, в лимфу и тканевую жидкость. Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки содержат естественные антикоагулянты и активаторы плазминогена. Все лейкоциты и эндотелиальные клетки, а также тромбоциты содержат фактор активирующий тромбоциты. Это соединение выделяется в процессе иммунного ответа и приводит к образованию агрегатов из тромбоцитов непосредственно в циркулирующем русле.

Важную роль в иммунном ответе играют клеточные медиаторы – цитокины. Среди них важное место занимают интерлейкины (ИЛ), представляющие собой малые белковые молекулы, способствующие кооперации иммунокомпетентных клеток. Некоторые из них очень активны по отношению к отдельным факторам свертывания крови. Так, ИЛ-1 (выделяется моноцитами, В – лимфоцитами, эндотелиальными, эпителиальными клетками) приводит к увеличению концентрации воспалительных белков или реактантов острой фазы, имеющих отношение к фибринолизу: фибриногена, альфа-антитрипсина, альфа₂-макроглобулина, ряд веществ, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз – С-реактивный белок, церулоплазмин, С3 –компонент комплемента. Этот цитокин может непосредственно воздействовать на эндотелиальные клетки, макрофаги и моноциты, в результате чего они усиленно начинают синтезировать белковую компоненту тканевого тромбопластина – апопротейн – III. Под влиянием ИЛ-1 на эндотелиальных клетках падает концентрация тромбомодулина и уменьшается способность активировать протеин С, из них происходит высвобождение ингибиторов фибринолиза, кроме того, он усиливает синтез фактора активации тромбоцитов и простагличлина.

ИЛ – 1 способен увеличивать количество циркулирующего оксида азота, последний, как известно, играет важную роль в регуляции агрегации тромбоцитов и усиливает фибринолиз. Под влиянием этого цитокина усиливается образование розеток лимфоцитов с тромбоцитами, что играет немаловажную роль в осуществлении неспецифической резистентности, иммунитета и гемостаза (Ю.А. Витковский, 1997-1999).

ИЛ – 1 образуется в центральной нервной системе, где он может выполнять роль медиатора. Под воздействием этого вещества наступает сон (медленный сон). Он также способствует синтезу и секреции астроцитами фактора роста нервных волокон. Его содержание повышается при мышечной работе.

ЦП – 6 в клетках печени усиливает продукцию факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и некоторых острофазных белков. В частности, он способствует усилению синтеза тканевого прокоагулянта.

К реакциям гемостаза имеет отношение еще одно соединение, секретируемое стимулированными макрофагами – это **фактор некроза опухолей (ФНО)**. У этого вещества весьма многообразные функции: вызывает гибель раковых клеток, приводит к геморрагическому некрозу тканей и тромбозу, стимулирует образование прокоагулянта со свойствами тканевого тромбопластина, уменьшает антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови, усиливает образование макрофагами тромбосана В, а также способствует секреции митогенного фактора тромбоцитов.

Интерфероны, образующиеся практически любыми клетками человеческого организма (больше всего клетками крови и костного мозга), оказывают влияние на образование тромбопластина.

Одной из форм проявления иммунного ответа является аллергическая реакция. На специфический антиген в организме образуются особые антитела, получившие название иммуноглобулины класса Е, которые имеют сродство к базофилам и тучным клеткам. Последние синтезируют гистамин, тромбосан А₂, фактор активации тромбоцитов, калликреин и другие. При дегрануляции тучных клеток и базофилов они освобождаются в кровоток, разносятся по всему организму, приводя к развитию аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. Среди этих веществ особо надо выделить серотонин, тромбосан А₂, фактор активации тромбоцитов, приводящие к агрегации кровяных пластинок.

Факторы иммунитета и гемостаза важны и в реакциях отторжения аллогенного трансплантата. К пересаженным тканям устремляются лейкоциты, которые повреждают мембрану чужеродных клеток. В результате разрушаются клетки донора и хозяина и появляются осколки клеточных мембран, обладающих активностью тромбопластина. Кроме того, появление антител к пересаженным тканям ведет к активации системы комплемента, что в свою очередь стимулирует сосудисто – тромбоцитарный гемостаз и свертывание крови.

Установлено, что удаление вилочковой железы у животных приводит к резкой активации свертывания крови и фибринолиза. Такая же реакция наблюдается и при удалении сумки Фабрициуса у цыплят. Инъекция тималина (сумкишек полипептидов из вилочковой железы) тимэктомизированным животным восстанавливает не только нарушенный клеточный и гуморальный иммунитет, но и ликвидирует нарушение гемостаза (Б.И. Кузник и соавторы, 1980-2001). Авторы считают, что неактивные факторы, принимающие участие в свертывании крови и фибринолизе для собственного организма являются иммунотолерантными. Любые причины, приводящие к появлению активных ферментов свертывания крови в циркуляции, неминуемо должны запускать иммунные механизмы, способствующие образованию аутоантител и таким образом препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. В дальнейшем, при появлении в организме активного фермента, реакция должна была бы протекать по типу вторичного иммунного ответа, что неминуемо должно приводить к нейтрализации ферментов по типу образования иммунных комплексов. Исходя из этого, авторы сделали вывод о возможности

образования в организме нового класса естественных антикоагулянтов, являющихся антителами по отношению к активированным факторам свертывания крови. Они относятся к иммуноглобулинам класса G. Такие антитела обнаружены практически ко всем активированным факторам свертывания крови. Таким образом, иммунная система и гемостаз работают вместе, направляя свои действия на борьбу генетического кода и предупреждение различных заболеваний, а также на сохранение крови в жидком состоянии в циркуляции и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

3.4. Гемостаз и антиоксидантная система

В последние десятилетия сформировалось представление об этиопатогенетической связи многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов свободно – радикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиоксидантной защиты (О.Н. Воскресенский и соавторы, 1975-1991; В.З. Ланкин и соавторы, 1976-1984; Е.Б. Бурлакова и соавторы, 1980-1981; В.П. Мищенко и соавторы, 1980-2002 и многие другие).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) с небольшой скоростью постоянно происходит в любой клетке, различных мембранах. В определенных пределах оно является физиологическим и имеет большое общебиологическое значение для существования живых существ. ПОЛ регулирует синтез биоактивных метаболитов, в том числе и играющих важную роль в процессах сосудисто – тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. По нашим данным ПОЛ мембран может принимать участие в следующих реакциях системы гемостаза: активации синтеза индукторов агрегации тромбоцитов – эндоперекисей, простагландинов и тромбоксанов, ингибировании образования простаглицина и активации процесса свертывания крови. Липоперекиси являются необходимыми промежуточными продуктами для биосинтеза гормонов, простагландинов, выступают в роли неспецифических участников обмена. Наиболее интенсивно ПОЛ происходит в фосфолипидах клеточных мембран, они обладают выраженной тромбопластической активностью.

ПОЛ ингибирует физиологическая антиоксидантная система (ФАС). Ее отдельные компоненты имеют прямое отношение к системе гемостаза. Так, например, церулоплазмин и супероксиддисмутаза (СОД) изменяют гемостаз и фибринолиз (ингибируют свертывание крови и активируют фибринолиз). Токоферол обладает выраженными антитромбогенными свойствами. Это же свойственно и флавоноидам. Многие реакции гемостаза ингибируются и синтетическими антиоксидантами.

Механизм взаимоотношений между системой гемостаза и ФАС многообразен. Один из них связан с кальций зависимым дыхательным “взрывом” нейтрофилов, а также стимуляцией через аденилатциклазную систему некоторых компонентов ФАС (ферментов глутатионовой защиты, например). Через эти же элементы имеет место активация и системы гемостаза (О.И. Цебржинский, 1992). Другой – обусловлен тем, что нейтрофилы, содержащие прокоагулянты, протеолитические ферменты активируются XII фактором, продуцирующим фактор активации тромбоцитов в зависимости от уровня АДФ и тромбоксана А₂, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, которые влияют на антиоксидантный статус организма.

Многие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной роли взаимоотношения этих двух защитных систем организма в генезе ряда патологических состояний. Так, например, причиной воспаления может быть усиление свертывания крови и появление тромба. На стадии альтерации при воспалении происходит дегрануляция тучных клеток, продуцирующих гепарин, что является одним из факторов увеличения проницаемости сосудов и развития отека. На стадии же экссудации очаг воспаления инфильтруется лейкоцитами, формируется барьер, в том числе с участием локальной гиперкоагуляции в виде пленки фибрина. Острый воспалительный процесс сопровождается усилением перекисидации в очаге воспаления. Например, при остром герпетическом стоматите у детей ротовая жидкость обладает ярко выраженной прокоагулянтной и фибринолитической активностью. Одновременно в ротовой жидкости таких больных резко возрастает содержание вторичного продукта перекисидации малонового диальдегида, образование которого также как и тромбосана A_2 и простагличлина берет начало от арахидонового каскада (С.С. Новикова, О.И. Цебржинский, 1996).

В печени животных (крыс), подвергнутых острому стрессу и гипоксикацией четыреххлористым углеродом возрастают гемокоагуляционные и перекисные процессы и ослабляется антиоксидантная защита (И.Н. Тынгольская и другие, 1998). В условиях острого эмоционального стресса у крыс на начальных этапах повышалась антиагрегационная активность сосудистой стенки, что соответствовало активации ФАС (Г.А. Лобань – Черда, 1992; И.В. Мищенко, 2002).

Активация СРО липидов, вызванная содержанием животных на безантиоксидантном рационе, оказала выраженное влияние на процесс свертывания крови (И.В. Мищенко, 2002).

У людей, занимающихся оздоровительным бегом, наблюдается снижение уровня ПОЛ, повышение активности ФАС, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, увеличение антиагрегационной активности сосудистой стенки, снижение коагуляционного и фибринолитического потенциала крови (И.В. Мищенко, 2000-2002). У этих же людей мы наблюдали и активацию иммунитета (В.П. Мищенко и сотрудники, 1992-2002). Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что у лиц, занимающихся оздоровительным бегом, и достигшим состояния тренированности, увеличивается экономность функциональных стресс – лимитирующих систем, одной из которых и является ФАС (Г.А. Лобань - Черда, 1992, И.В. Мищенко, 2002).

У ликвидаторов аварии на ЧАЭС, спустя 5 лет, отмечали снижение уровня перекисидации в крови за счет торможения оксидативной активности нейтрофилов и развитие гипокоагуляционных сдвигов, у части ликвидаторов по сравнению со здоровыми людьми не подвергавшихся облучению выявлено усиление перекисидации и развитие гиперкоагуляции (В.П. Мищенко и соавторы, 1993).

Мы полагаем, что воздействие активных форм кислорода способствует конформационным перестройкам и отщеплению в мембранах фрагментов с тромбопластической активностью, усиливающих образование тромбина. Тромбин же стимулирует процесс агрегации тромбоцитов и свертывание крови. Агрегация тромбоцитов связана с кальцием, который вызывает стимуляцию

“дыхательного взрыва” нейтрофилов. С другой стороны, аденилатциклазная система во многом является антагонистом кальция. Некоторые компоненты ФАС стимулируются именно через нее. Представляется существенным и ингибирование антиоксидантами циклооксигеназного пути и инактивация активных форм кислорода, что препятствует ПОЛ и тормозит агрегацию тромбоцитов. Нарушение микроциркуляции ведет к гипоксии участка ткани, что приводит к усилению ПОЛ и апоптозу.

Изменения гемостаза также могут быть связаны с антиоксидантами через действие ИЛ-1, который вызывает активацию воспалительных белков или реактантов острой фазы (церулоплазмин). Стимуляция аденилатциклазной мессенджерной системы активирует отдельные звенья антиоксидантной защиты. Так действуют на гемостаз многие полипептиды – цитомедины (Б.И. Кузник и сотрудники, 1981-2001; В.П. Мищенко и соавторы, 1985-2002; И.П. Кайдашев и сотрудники, 1994-2001).

Функциональное взаимодействие системы гемостаза с другими защитными системами (комплемента, калликреин-кининовой, иммунитетом, ФАС) свидетельствует об их единстве как в структурном, так и функциональном плане. Общий механизм их включения (повреждение мембраны эндотелия, иммунные комплексы и другие) и функционирования обеспечивает защиту организма от кровопотери из поврежденного сосуда, от инфекции, сохраняет кровь в жидком состоянии в сосудистом русле, гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосуда. Активация одного из звеньев при повышении активности другого, представляет собой проявление механизма обратной связи в физиологических условиях. При высокой интенсивности внешних воздействий, характерных для нашего времени (стрессы, облучение и т.п.), наличии патологических изменений в отдельных органах ими вызванных, ослабляющих функции одного из звеньев этой сложной единой защитной системы, ведет за собой возникновение реакций, которые утрачивают физиологическое значение и становятся патологическими.

Глава 4. Особенности системы гемостаза у различных животных

Изучение гемостаза в эволюционном плане имеет важное практическое значение. С одной стороны это дает возможность более полно познать механизм реакций гемостаза, а с другой – использовать эти знания при подборе вида экспериментального животного с целью адекватного моделирования тех или иных заболеваний, в механизме которых существенная роль отводится реакциям гемостаза.

Эволюционное решение задач гемостаза у беспозвоночных шло по пути клеточной защиты от потери внутренней среды. Гемостаз у них обеспечивается путем прилипания кровяных пластинок к раневой поверхности, друг с другом. Эта система гемостаза, которая в основном преобладает у моллюсков, иглокожих и у ряда других беспозвоночных, является наиболее древней. Ее аналоги имеют место и у позвоночных – адгезивность и агрегация кровяных пластинок. Однако, в процессе эволюции с появлением жидкой внутренней среды в организме животных, которая по своему составу отличается от окружающей эти организмы морской или пресной воды, возникла жизненно важная необходимость в выработке реакций, поддерживающих сохранение этой среды.

У разных классов животных ее развитие шло по нескольким вариантам. Но, в конечном счете, это привело к формированию дополнительно к клеточному механизму защиты от потери крови (или внутренней жидкой среды) реакций свертывания (коагуляции) плазмы, т.е. переходу растворенного в жидкой среде белка в форму плотного сгустка. Последний, перекрывая раневую канал (сосуд), предохранял организм от утраты жидкой внутренней среды (крови). Этот механизм значительно более сложен, чем клеточная реакция, так как его составными компонентами являются не только вещества, имеющиеся в самой крови (плазме, форменных элементах), но и в других структурах (тканях, клетках, субклеточных фракциях, мембран).

У разных классов животных и человека возникла в принципе сходная система гемостаза. Для всех позвоночных, например, ведущим свертывающим ферментом является тромбин, а субстратом на который он действует – фибриноген. Однако эта система имеет много индивидуальных для разного вида животных особенностей. Это касается не только их количественной, но и качественной характеристики. Ряд факторов свертывания крови обладает видовой специфичностью. У некоторых животных отсутствуют те или иные компоненты свертывания крови, хотя, в целом, процесс сохраняет свои основные свойства. Например, у птиц низка активность факторов контактной фазы свертывания крови. У кроликов очень слаба фибринолитическая активность крови и тканей. У амфибий резко выражена сезонная вариабельность процесса свертывания крови. Эти и многие другие отличительные признаки реакций гемостаза особенно важны с точки зрения моделирования на животных патологических реакций (механизма их развития, участие факторов свертывания крови в их происхождении и других реакциях) на отдельных лабораторных животных. В частности, многолетнее моделирование атеросклероза на разных видах животных внесло куда более существенный вклад в понимание его патогенетического механизма, чем при изучении этого

процесса на одном виде животных. Экспериментирование в таких случаях на одном виде лабораторных животных помогает смоделировать только какой-то один из патогенетических механизмов заболевания. Это не позволит перейти к обобщениям и выводам, так как они будут носить узкий (частный) характер.

4.1. Система гемостаза у беспозвоночных

В эволюционном развитии появление крови было связано с возникновением и отделением от пищеварительной трубки и полостей тела сосудистой системы. Формирование же клеток крови обусловлено образованием среднего зародышевого листка – мезодермы и соединительной ткани, которая с кровью в гистогенетическом отношении представляет собой единую систему.

По степени дифференцировки тканей внутренней среды беспозвоночных можно разделить на 3 группы: первая – лишена крови и полостной жидкости (у них имеются лишь блуждающие клетки – амебоциты) – губки, кишечнотельные, плоские черви; вторая – имеют незамкнутую кровеносную систему с гемолимфой – членистоногие, круглые черви, иглокожие; третья – имеет замкнутую кровеносную систему – немертины, кольчатые черви, некоторые моллюски.

Гемолимфа содержит дыхательные пигменты и гемоглобин. Ее цвет зависит от растворенного в ней пигмента (синий, зеленый, красный). Осмотическое давление гемолимфы приближается к осмотическому давлению морской воды.

Состав клеточных элементов крови у разных представителей беспозвоночных неодинаков. У одних (морские звезды, например) встречаются лишь незернистые амебоциты, у других (морские ежи) – мелкие и крупные незернистые и зернистые амебоциты, у третьих (моллюсков) – незернистые базофильные и зернистые эозинофильные клетки.

В гемолимфе насекомых картина более многообразна – незернистые базофильные округлой и веретенообразной формы амебоциты. У кольчатых червей и ракообразных – незернистые базофильные и зернистые эозинофильные амебоциты. Эритроциты (у тех животных, у которых они обнаруживаются) – округлые или овальной формы, ядерные.

Общее количество крови у беспозвоночных от 20 до 60 % по отношению к массе тела.

Защитные механизмы, приводящие к свертыванию протоплазмы при повреждении пограничной мембраны, существует уже у одноклеточных (Heilbrunn, 1956). Потеря плазмы у них ликвидируется при травмах посредством коагуляции протоплазмы (клеточная биокоагуляция по В.А. Монастырскому, 2002). Эта реакция зависит от кальция. У амебы, например, свободный кальций содержится в окружающей среде.

Многоклеточные живые организмы, кроме клеточной, имеют экстрацеллюлярную жидкую среду, которая обеспечивает обменные контакты между клетками, а также с внешней средой. Поэтому свертывание протоплазмы у них протекает более сложно. Однако у беспозвоночных животных в различных группах способность к гемостазу может полностью отсутствовать, что, возможно, эволюционно связано с экологическими условиями существования. Так, например, у губок и кишечнотельных такой системы не существует

(Fechler, Gross, 1962). У них отсутствует полостная жидкость и имеются лишь блуждающие клетки (амебоциты), которые, по-видимому, можно рассматривать как предшественники в эволюции лейкоцитов.

У другой группы беспозвоночных (большинство моллюсков, круглые черви, плоские, членистоногие) имеется незамкнутая кровеносная система с гемолимфой, сообщающейся с тканевыми лакунами. У моллюсков возникает в процессе развития сеть сосудов с множеством мышечных элементов, т.е. появляется васкулярная система, в которой течет жидкость (кровь). Однако, позволяющая не содержит фибриногена, но при покачивании крови на плоском твердом стекле можно обнаружить даже макроскопически большие агрегаты (в виде хлопьев), которые позднее могут опять распадаться. Клетки, входящие в эти агрегаты называют у беспозвоночных по-разному: амебоциты, гемоциты, лимфоциты. У моллюсков при соприкосновении с чужеродной поверхностью лимфоциты соединяются в группы (агрегаты) за счет формирования псевдоподий.

Нужная гемостаза у различных моллюсков, большинство авторов приходят к заключению, что основным его механизмом является агглютинация клеток крови, коагуляционные же реакции не осуществляются по той причине, что в крови этого вида животных нет фибриногена.

У головоногих гемостаза более сложен. У них, также как и у моллюсков, обнаружены амебовидные клетки, способные к агглютинации. Она осуществляется клейким продуктом, образующимся в псевдоподиях амебовидных клеток. Клеточная агглютинация носит необратимый характер, исчезают границы мембран клеток и остается свернутая масса. Однако у этой группы беспозвоночных может иметь место и свертывание жидкости полостей тела (пневматическое свертывание).

Среди членистоногих у раков имеется уже фибриноген, который способен свертываться, обладает высокой термостойкостью (до 65°C), образуется в клетках крови и выделяется из них при агглютинации (Rex et. al., 1970). Фибриноген обнаружен у омаров и крабов. Молекулярный вес этого фибриногена равен 42 000, его свертывание происходит путем ферментативного процесса без предшествующего частичного протеолиза, как это имеет место у позвоночных. Содержание фибриногена у этой группы животных довольно велико и составляет от 3 до 15 г/л. Полагают, что такое большое количество фибриногена позволяет добиться остановки кровотечения за счет одиночных мышечных сокращений при наличии неподвижного покрова тела, а в качестве дополнительных вспомогательных элементов гемостаза служит клеточная агглютинация амебовидных клеток. Фибриноген у крабов выделен из коагулоцитов (амебоцитов), находящихся в гемолимфе. При электрофорезе в полиакриламидном геле выявлена его гомогенность. Молекулярный вес фибриногена краба оказался очень близким к человеческому. Однако в отличие от последнего он не может быть дигломеризован при восстановлении. В гемолимфе краба присутствует фактор, стабилизирующий фибриноген, похожий по своим свойствам на фактор XIII плазмы крови человека. В крови краба обнаружено также вещество с плазминоподобной активностью.

Таким образом, у этой группы беспозвоночных животных относительно четко видны два механизма гемостаза: клеточная агглютинация и образование фибринового сгустка.

У разных насекомых свертывание гемолимфы происходит неодинаково. Все они по способу гемостатической реакции могут быть подразделены на 3 группы: 1 – не имеющая клеточных и коагуляционных механизмов (личинка медоносной пчелы – имеет мало кровяных клеток и ее внутренняя среда не способна образовывать сгусток); 2 – с доминирующей клеточной агглютинацией (таракан, кровяные клетки которого могут образовывать псевдоподии, склеиваться и образовывать агрегаты); 3 – преимущественно плазматическое свертывание с образованием фибринового сгустка (клещи, имеют факторы свертывания аналогичные IX фактору плазмы и активатор плазминогена).

Таким образом, анализируя механизм гемостаза у беспозвоночных животных можно прийти к следующему заключению. Система свертывания развивается из фундаментальных и простых протоплазматических реакций. Каждый организм при взаимодействии с окружающей средой подвергается макро- или микротравмам. Эволюционное решение задач гемостаза у беспозвоночных шло по нескольким путям, однако, наиболее распространенным оказался вариант “клеточной защиты” от потери внутренней среды, путем агглютинации в области раневой поверхности. Эта форма гемостаза, по-видимому, является самой древней и сохранившейся у беспозвоночных и по аналогии обнаруживающейся у позвоночных (агглютинация, агрегация тромбоцитов у поврежденной поверхности).

Однако в ходе эволюции постоянно формировался и другой механизм – свертывание крови (у членистоногих), с образованием сгустка, закрывающего просвет сосуда. Появление такого механизма дало возможность перехода к более совершенным формам обеспечения обмена. После формирования сосудистой системы с центральным мотором (сердцем) и дифференцировкой давления между центральными и периферическими концами сосудов многочисленные и сложные функции их содержимого (крови) зависят в дальнейшем от ее циркуляции. Простые механизмы остановки кровотечения могут быть достаточны только тогда, когда внутрисосудистое давление относительно мало. Это и потребовало в дальнейшем дифференцировку на клеточные, плазменные, сосудистые компоненты гемостаза, которые уже четко просматриваются и обнаружены у позвоночных животных.

4.2. Система гемостаза у позвоночных животных

4.2.1. Рыбы

Кровь рыб содержит все форменные элементы. Их эритроциты имеют овальную форму, ядро и содержат гемоглобин. Лейкоциты представлены незрелыми и зернистыми формами. Тромбоциты в эволюционном плане впервые появляются именно у рыб и представляют собой ядерные клетки. Количество крови у рыб от 1,79 до 5 % (Д.И. Гольдберг, Е.Д. Гольдберг, 1971).

У различных рыб в крови обнаруживается неодинаковый набор форменных элементов. Так, у круглоротых имеются большие и малые лимфоциты, моноциты, сегментоядерные лейкоциты без зернистости и с нейтрофильными гранулами, а также зернистые формы. Эритроциты

круглоротых бедны гемоглобином, тромбоциты у них вообще отсутствуют. У хрящевых рыб количество эритроцитов также невелико, гемоглобина в них мало. Незернистые лейкоциты представлены большими, средними и малыми лимфоцитами, а зернистые – эозинофилами. У этих рыб есть тромбоциты – овальные или круглые ядерные клетки.

Кровь костистых рыб разнообразна по лейкоцитарному составу: различной величины лимфоциты, моноциты, лейкоциты с нейтрофильной и эозинофильной зернистостью. Их тромбоциты содержат ядро. Эритроциты и гемоглобина у этих рыб больше, чем у хрящевых. Эритроциты ядерные, встречаются и незрелые формы. Количество крови у них 2-3 % по отношению к весу.

Увеличение в крови рыб количества эритроцитов и появление тромбоцитов в значительной степени предопределяет тот факт, что у этой группы позвоночных осуществляется относительно полноценный механизм гемостаза, включающий все элементы: плазменный, клеточный и тканевой.

Из форменных элементов крови следует выделить роль тромбоцитов в балансе реакций гемостаза. Об этом свидетельствует тот факт, что удаление тромбоцитов из плазмы рыб (леща, щуки, окуня, акулы) увеличивает время ее свертывания в два раза (Г.А. Глазунова, 1973).

Однако необходимо отметить, что у рыб существенным фактором для остановки кровотечения является агрегация эритроцитов. После ранения, эритроциты, контактируя с водой, разрушаются, освобождают свое содержимое, способствующее свертыванию крови. Такое представление развито в работах А.В. Савушкина (1971-1973), который представил роль эритроцитов в реакциях свертывания крови у карася. Им, в частности, установлено, что красные тельца рыб сокращают время свертывания плазмы, что может быть объяснено наличием в них соединений, ускоряющих процесс формирования кровяного сгустка. Вместе с тем, им был обнаружен в эритроцитах рыб и специфический агент, обладающий антитромбопластическим действием. Интактные эритроциты рыб значительно сокращают тромбиновое время плазмы. По мнению исследователя это действие обусловлено способностью эритроцитов рыб адсорбировать на своей поверхности гепарин. Кроме того, поверхность эритроцитов рыб чрезвычайно удобна для прикрепления нитей фибрина, что способствует быстрому формированию сгустка. Возможно, поэтому время свертывания у рыб чрезвычайно коротко и составляет 2-4 минуты. Однако в отдельных случаях у рыб образование плотного сгустка фибрина наступает очень медленно. Так, при записи тромбоэластограммы иногда свертывание крови не происходит на протяжении часа и более. Возможно, это связано с тем, что тромбоэластограмму записывали при температуре 37°C, а время свертывания крови определяли при комнатной температуре. Вполне допустимо, как считают авторы (Б.И. Кузник и сотрудники, 1971), что при температуре 37°C у рыб активируются протеолитические реакции, вызывающие расплавление сгустка. Вместе с тем, А.В. Савушкин (1973) не обнаружил фибринолитической активности зуглобулиновой фракции плазмы у рыб.

Не исключено, что гемокоагулирующие соединения находятся в различных тканях рыб и, попадая в кровь в разных количествах при ее заборе

пункцией сердца (как это и делает большинство исследователей), обусловили различную скорость свертывания.

По-видимому, у рыб несущественна контактная активация свертывания крови, так как в силиконированных и обычных пробирках кровь у них свертывается за одни и те же сроки В крови рыб обнаружен фибриноген, протромбин и другие факторы свертывания (Б.А. Кудряшов и соавторы, 1958).

Из представленных данных следует, что у рыб важное значение в свертывании крови играют эритроциты и ткани. Эритроциты, являясь механически нестойкими элементами крови, разрушаются при соприкосновении с водой и раневой поверхностью и выделяют факторы гемокоагуляции. С другой стороны, высокие тромбопластические свойства тканей и слизи рыб обеспечивают у них надежный гемостаз. Хотя, надо отметить, что тканевая жидкость рыб обладает и фибринолитическими свойствами.

4.2.2. Гемостаз у амфибий.

Из этой группы позвоночных наиболее распространенным лабораторным объектом исследования является лягушка. Это достаточно выносливые, неприхотливые, легко приспосабливаемые к условиям существования, требующие минимальных затрат времени по уходу за ними лабораторные животные относятся к представителям класса земноводных (Amphibia), семейству лягушек (Ranidae).

Кровь земноводных имеет все форменные элементы: лейкоциты (преобладают лимфоциты, эозинофилы, базофилы), тромбоциты и эритроциты (овальные, ядерные, больших размеров, с большим содержанием гемоглобина по сравнению с рыбами и беспозвоночными). Для них характерна сезонная вспышка эритропоэза (весной).

Количество крови у лягушек достигает до 4,2-4,9 % от массы тела. Соотношение плазмы и форменных элементов – 0,59/0,41. Для исследования гемостаза забор крови необходимо производить в условиях наркоза (лучше гексеналового) из бедренных сосудов или путем пункции сердца. Для приготовления плазмы, насыщенной тромбоцитами, кровь необходимо центрифугировать не более 2 минут при 1000 об/мин. Исследования реакций гемостаза с кровью лягушек следует проводить при комнатной температуре.

Система гемостаза у лягушек занимает промежуточное положение между клеточным и плазменным. Свертывание крови лягушек при комнатной температуре осуществляется довольно медленно и составляет в среднем около 14 минут (Л.А. Корнеева, 1972). По мнению автора у лягушек значительно удлинены конечные стадии образования плотного фибринового сгустка.

Плазма лягушек содержит практически все факторы свертывания крови, определяемые у человека. Правда, в отношении концентрации фибриногена мнение исследователей весьма противоречиво. Одни считают, что она высокая и достигает уровня 2,0 г/л (Hackett et. al., 1964), по данным других она очень низкая (Г.А. Глазунова, 1973). Л.А. Корнеева (1972) полагает, что трудность определения концентрации фибриногена у лягушек определяется тем, что он по своему составу неоднороден и не всегда связывается полностью при использовании стандартного тромбопластина. Содержание фибриногена в крови амфибий очень устойчиво и не зависит от физиологического состояния

организма и воздействий внешней среды. Даже после полного и длительного периода голодания уровень фибриногена в крови лягушек не изменяется (А.Н. Помакина, 1960).

Концентрация протромбина в крови лягушек, по мнению ряда исследователей (Я.И. Зайдлер, Р.А. Дулецкая, 1961; Г.А. Глазунова, 1972), велика. Однако Л.А. Корнеева (1972) считает, что содержание протромбина в крови лягушек более высокое, чем в крови человека и высших животных. По ее мнению такое расхождение результатов в данных разных авторов объясняется выраженной специфичностью протромбина лягушек. Это же относится и к активности факторов V и VII. Концентрация первого в крови находится в пределах 5-46%, а второго – до 10% (Rex et. al., 1970). Л.А. Корнеева (1972) полагает, что мнение о низкой активности этих факторов в плазме лягушек ошибочно. Если использовать в качестве субстрата плазму быка или человека, то протромбиновое время бесконвертиновой и бесакселериновой плазмы под влиянием крови лягушек заметно удлиняется. Однако при применении специально обработанной гомологичной плазмы в крови лягушек обнаруживается высокая концентрация этих факторов. У лягушек также выявлены факторы IX, X, XI, XII, XIII.

Таким образом, у лягушек содержатся в крови практически все плазменные факторы, выявленные у человека и других животных. Их активность может широко варьировать. Они обладают выраженной специфичностью и могут быть обнаружены при использовании гомологичного субстрата. Однако концентрация указанных соединений вполне достаточна для осуществления быстрого и надежного гемостаза.

Большую роль в процессах гемостаза у лягушек играют форменные элементы крови. Установлено, что время свертывания плазмы лягушек, лишённой форменных элементов, в среднем происходит за $133,0 \pm 12,5$ с, а под влиянием небольшой примеси тромбоцитов образование сгустка ускоряется почти в 2 раза (В.Е. Попова, 1973). Эти факты свидетельствуют о важной роли тромбоцитов в свертывании крови у лягушек.

Тромбоциты лягушек, изученные при помощи световой микроскопии, имеют круглую или веретенообразную форму и содержат ядро, которое окружено небольшим слоем цитоплазмы, по своему строению мало отличаются от эритроцитов. На электроннограмме они представляют собой тельца неправильной формы, имеют псевдоподии (Т.И. Ельчанинова, 1972; Mell et. al., 1980). Основную массу составляет ядро овальной формы. Цитоплазма тромбоцитов лягушки светлая, содержит гранулы (некоторые из них представляют собой митохондрии), вакуоли, пузырьки. Таким образом, при электронной микроскопии, разница в строении тромбоцитов от эритроцитов более отчетлива, чем при световой. Число тромбоцитов по данным разных авторов колеблется в пределах от $3,3$ до $39,0 \times 10^9/л$ (Т.И. Ельчанинова, 1972; И.И. Западнюк и соавторы, 1983).

Тромбоциты лягушек способны в большой степени прилипать к раневой поверхности, их индекс адгезивности составляет до $5,8 \pm 2,88$, а процент адгезивных тромбоцитов до $43,6 \pm 3,9$. Столь сильно выраженная адгезия тромбоцитов лягушек вероятно является приспособительной реакцией, обеспечивающей надежную остановку кровотечения при малом их количестве в крови (Т.И. Ельчанинова, 1972). Тромбоциты лягушки слабо агрегируют

под влиянием АДФ, тромбина, гемолизата и адреналина. Адреналин и АДФ в малых концентрациях вообще не дают образования их агрегатов, а в больших дозах приводят к появлению только мелких агрегатов.

В тромбоцитах лягушек выявлены прокоагулянты и активаторы плазминогена, а также антифибринолитические агенты. Прокоагулянты тромбоцитов (в частности, тромбопластического происхождения) у лягушек обладают относительно высокой активностью, хотя тромбоцитов в крови лягушек и мало. Время свертывания тромбоцитной плазмы сокращается в сравнении с плазмой, лишенной кровяных пластинок на 25 %.

В эритроцитах лягушек найдено большинство тех же факторов свертывания крови, что и в кровяных пластинках. Добавление разрушенных эритроцитов лягушки значительно укорачивает время свертывания обычной плазмы и плазмы с низким содержанием кровяных пластинок. Они содержат антигепариновый фактор, естественные антикоагулянты (антитромбинового действия), фибриназу и обладают слабыми фибринолитическими свойствами, но выраженным антифибринолитическим действием. Это же свойственно и целым эритроцитам (Л.Л. Гончаренко, 1979).

Принимают участие в свертывании крови и лейкоциты лягушек, в их составе обнаружен тромбопластин (Hackett et al., 1964).

Большое значение для реакций свертывания крови и фибринолиза имеют тканевые факторы гемокоагуляции и, прежде всего, сосудистой стенки. Так, экстракты аорты лягушек в 4-5 раз по сравнению с контролем сокращают время свертывания бестромбоцитной плазмы, что свидетельствует об их высокой тромбопластической активности. В аорте лягушек, кроме того, обнаружен очень активный антигепариновый фактор, активаторы и ингибиторы фибринолиза (Б.И. Кузник и сотрудники, 1971-1974).

Обращает на себя внимание тот факт, что активность тканевых факторов у лягушек выражена слабее, чем у человека и высших животных. По-видимому, более низкая активность тканевых факторов свертывания крови у лягушек зависит от более низкой их организации в эволюционном плане.

В крови лягушек содержится, кроме того, большое количество антикоагулянтов: гепарина (в базофилах), антитромбина (Jordan R., 1983).

Фибринолиз у лягушек протекает относительно медленно, что связано с высокой концентрацией ингибиторов фибринолиза в их крови. В плазме лягушек обнаружен плазминоген (очень малой концентрации), его активатор и сильный антиплазмин (Л.А. Корнеева, 1972).

У лягушек процесс свертывания крови носит выраженный сезонно-зависимый характер. Так, в сентябре-ноябре (осень) время свертывания плазмы у лягушек в 2 раза короче, чем в апреле-мае (весной), а фибринолитическая активность весной высока, а осенью – низка (Л.А. Корнеева, 1972). Несмотря на низкое содержание отдельных факторов свертывания крови коагуляционный потенциал у лягушек все-таки достаточно высок, но в естественных физиологических условиях сдерживается мощной системой антикоагулянтов.

4.2.3. Птицы

У птиц состав крови отличается многообразием клеточных элементов. Преобладающими клетками в крови птиц среди лейкоцитов являются лимфоциты (около 50 %) при общем их числе от 10,0 до 35,0 $\times 10^9$ /л. Кроме того, имеются сегментоядерные формы – эозинофилы, базофилы.

Эритроциты у них ядерные, имеют овальную форму, их количество достигает $2,0-4,0 \times 10^{12}/л$. Они содержат гемоглобин. Тромбоцитов около $30,0-90 \times 10^9/л$ (И.А. Болотников, Ю.В. Соловьев, 1980).

Кровь у кур для изучения процесса гемостаза лучше брать из крыловой или плечевой вены. Крыловая вена расположена с внутренней стороны крыла и идет вдоль плечевой кости. Она хорошо заметна и является самым крупным сосудом в этой области. Место взятия крови, ближе к локтевому суставу, очищают от мелких перьев и пуха и при этом хорошо видна вена для венепункции.

Наиболее изучен процесс гемостаза у кур. Было замечено, что время свертывания цельной крови кур значительно продолжительнее, чем у человека. Это объяснялось отсутствием в их крови XI и XII факторов (Rex et al., 1970). Однако, Л.А. Лаврова (1970) при взятии проб крови без применения силикона не обнаружила изменений времени свертывания плазмы кур после активации стеклом, а при использовании силиконированной посуды нашла значительную разницу. Увеличив поверхность стекла для активации контактных факторов Д.М. Зубаиров и Л.Г. Попова (1969) обнаружили ускорение времени рекальцификации плазмы не только кур, но голубей и уток. Присутствие небольшого количества факторов XI и XII подтверждается протеолитической активностью продукта взаимодействия этих факторов, адсорбированного на стекле из плазмы. Это проявляется в значительно меньшем сокращении времени рекальцификации интактной плазмы голубей после контакта с поверхностью стекла по сравнению с плазмой кролика. И.А. Болотников и Ю.В. Соловьев (1980) считают, что кровь птиц вообще способна к более быстрому свертыванию по сравнению с кровью млекопитающих.

В плазме птиц имеется довольно большая концентрация фибриногена. Он обладает видовой специфичностью. Имунные сыворотки млекопитающих не дают преципитации с плазмой птиц (кур, уток, индюков, голубей, воробьев). Имунные сыворотки птиц также не дают такой реакции с плазмой млекопитающих (кроликов, крыс, морских свинок, собак, лошадей, свиней, быков, овец, коз). Таким образом, фибриноген млекопитающих и птиц обладает антигенными различиями.

Концентрация протромбина в плазме птиц, например кур, на 37 % выше, чем у человека. У кур в плазме обнаружены также факторы V, VIII, IX, их уровень у цыплят и уток ниже, чем у млекопитающих и человека. В крови кур обнаружен также фактор XIII (В.Е. Попова, 1973; Д.С. Зазыкина, 1979.; Л.Л. Гончаренко, 1979).

В гемостазе у птиц принимают участие и форменные элементы крови. Важная роль в этом принадлежит тромбоцитам. Тромбоциты у кур, например, имеют большие размеры, они в 3 раза больше человеческих, но меньше тромбоцитов лягушек. Они имеют веретенообразную форму, в их составе обнаружено ядро. В цитоплазме тромбоцитов кур имеется хорошо выраженные митохондрии с большим количеством перегородок, четко определен аппарат Гольджи, овальные альфа-гранулы – плотные, осmieфильные, с гомогенным содержимым, окруженным мембраной и являющиеся носителями тромбопластического фактора. В тромбоцитах кур много гранул, содержащих факторы, имеющие отношение к свертыванию крови.

Способность адгезии у тромбоцитов кур ниже, чем у лягушек – индекс адгезивности составляет $2,2 \pm 0,14$, количество адгезивных тромбоцитов больше,

а процент адгезивности меньше ($46,6 \pm 3,9$ %). Тромбоциты кур способны формировать большое количество псевдоподий (Т.И. Ельчанинова, 1972). Они агрегируют под влиянием АДФ и других индукторов этого процесса (Д.С. Зазыкина, 1979; С.И. Сорокина, 1985).

В кровяных пластинках кур содержатся различные тромбоцитарные факторы свертывания крови (Д.С. Зазыкина, 1978; В.П. Мищенко и соавторы, 1979-1982). Так, под влиянием тромбоцитов время свертывания плазмы кур может уменьшаться в 1,5-2 раза. А по данным Г.А. Глазуновой (1973) удаление из плазмы кур тромбоцитов удлинит время ее свертывания в 14 раз. В тромбоцитах кур имеется антигепариновый фактор, фибриназа и ингибиторы фибринолиза. Сгусток из плазмы кур иногда не растворяется в течение суток и более.

Важное значение в реакциях свертывания крови у кур имеют эритроциты (А.Д. Наумов, 1969; А.В. Савушкин, 1971; Б.И. Кузник и соавторы, 1971; Л.Л. Гончаренко, 1979; В.П. Мищенко и соавторы, 1979-1982). Активность прокоагулянтов в эритроцитах кур, в частности, тромбопластического фактора по сравнению с другими животными и человеком одна из самых высоких. По-видимому, высокая тромбопластическая активность эритроцитов у кур объясняется тем, что в них имеется ядро, содержащее значительное количество фосфолипидов, обладающих именно такими свойствами.

В составе эритроцитов у кур имеются и естественные антикоагулянты антитромбинового действия, фибринолитические компоненты очень слабой активности. Но зато эритроциты кур имеют очень сильный антиплазмин.

Различные ткани птиц (кур, ворон) имеют соединения, принимающие участие в реакциях сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. В частности, аорта кур и ворон содержит ингибиторы агрегации тромбоцитов (В.П. Мищенко и соавторы, 1984). Эти сосуды кур обладают выраженными прокоагулянтными (преимущественно тромбопластическими) свойствами и содержат мощный ингибитор фибринолиза.

Таким образом, у кур имеется высокая тромбопластическая и очень низкая фибринолитическая активность крови. Возможно, поэтому у кур на 2-3 году жизни возникает спонтанный атеросклероз (В.М. Кучук, 1974). Вместе с тем, у ворон, благодаря мощным антиагрегационным свойствам аорты развитие этого процесса происходит значительно медленнее. С учетом того, что вороны ведут более активный подвижный образ жизни, а также куда более ограниченное питание в сравнении с курами, они и относятся к долгожителям (В.П. Мищенко и соавторы, 1982-1990).

В плазме кур имеются и антикоагулянты типа антитромбинов, но их содержание в крови кур ниже, чем у лягушек, а фибринолитическая активность плазмы кур резко снижена.

4.2.4. Крысы

Крысы относятся к роду *Rattus*, семейству мышеобразных (Muridae). Для экспериментальных целей в лабораториях используют белых крыс различных линий, которые являются альбиносами черной и серой пород.

Забор крови для оценки ее свертывающих свойств можно производить разными способами. Лучшими из них являются: пункция хвостовой вены и сердца. Для пункции хвостовой вены хвост обогревают теплой водой, вену

удавливают у корня хвоста, вводят в сосуд иглу и шприцем отсасывают кровь. Пункцию сердца проводят на наркотизированном животном. Для этого палпаторно определяют место толчка сердца и на 1 см краниальнее от установленной точки, отступив на 1-2 см от левого края грудины, делают укол. У крупных крыс таким методом удается взять до 6,0-8,0 мл крови.

Кровь крыс отличается количественным разнообразием показателей. Общее количество крови около $7,47 \pm 0,15$ % массы тела. Эритроцитов – $5,31-11,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – $5,0-26,6 \times 10^9/л$ и тромбоцитов – $430,0 - 1000,0 \times 10^9/л$ (И.П. Западнюк и соавторы, 1983).

По данным некоторых авторов у крыс наименее продолжительное время свертывания крови по сравнению с другими животными и человеком (Ur, 1974; И.Б. Калмыкова, 1972). Мы полагаем, что оно существенно не отличается от плазмы крови человека. В крови крыс обнаружены все плазменные факторы свертывания, имсющиеся и у человека.

Количество фибриногена у крыс подвержено изменениям в соответствии с циркадными ритмами и соответствует пределам колебаний от 1,6 до 3,4 г/л. В вечернее время его содержание в крови минимально. Концентрация остальных факторов свертывания, содержащихся в плазме крыс, колеблется в пределах норм, близких к человеку.

В процессе гемостаза у крыс важная роль отводится тромбоцитам. Необходимо отметить, что у крыс очень много тромбоцитов. Однако они обладают некоторыми видовыми особенностями и чувствительности к индукторам агрегации. Так, адреналин у них практически не вызывает агрегации и только при его больших концентрациях она может наступить. Имеются и особенности агрегации тромбоцитов крыс к наиболее распространенному активатору этого процесса – АДФ. По данным одних авторов перемешивание богатой тромбоцитами плазмы крыс с АДФ никогда не приводит к обратной или двухфазной агрегации и для этих реакций необходима концентрация АДФ в 10 раз больше, чем для тромбоцитов человека (Labaure et. al., 1973). Другие – считают, что на АДФ тромбоциты крыс реагируют слабо или вообще не реагируют, а коллаген и фибриноген вызывают их агрегацию (Mason et. al., 1967).

Если из плазмы крови крыс удалить тромбоциты, то время ее свертывания увеличиться почти в два раза, что свидетельствует о важной роли тромбоцитов крыс в процессе свертывания. Свертывающая активность тромбоцитарных фосфолипидов связана с фосфатидилсеринем и фосфатидилэтаноламином, другие фосфатиды крыс – фосфатидилинозитол, фосфатидилхолин и сфингомиелин тромбоцитов этих животных обладают очень слабым влиянием на этот процесс.

Эритроциты у крыс обладают довольно выраженной активностью по отношению к свертыванию крови. Они содержат в своем составе прокоагулянты, а также вещества, влияющие на фибринолиз (плазминоген, проактиватор плазминогена и антиплазмин).

В сосудах этих животных содержатся вещества, влияющие на тромбоциты, свертывание крови и фибринолиз. Как считает Ю.П. Никитин (1968) прокоагулянтные свойства аорты крыс менее выражены, чем у кроликов и других животных, а также и человека. Однако антитромбиновые свойства сосудов крыс наоборот более сильны, чем у кроликов.

В крови крыс из антикоагулянтов выявлен гепарин, в основном (до 90 %) в форменных элементах крови. Плазма крови крыс содержит высокую концентрацию активатора плазминогена. Однако, в отличие от человеческой крови плазма плохо поддается спонтанному лизису (Hedlin et. al., 1972).

Таким образом, к особенностям гемостаза у крыс следует отнести высокую чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации, их большое количество, достаточно высокую свертывающую активность крови, сочетающуюся с не менее низкой антикоагулянтной и фибринолитической способностью, связанной с наличием соответствующих компонентов в форменных элементах крови и тканях этих животных. Эти особенности системы гемостаза у крыс чрезвычайно важны в условиях экспериментального моделирования различных состояний и патологических процессов, и, прежде всего, зависящих от состояния тромбоцитов.

4.2.5. Морские свинки.

Морские свинки (*Cavia*) принадлежат к семейству свинок (Cavidae), к отряду грызунов (Rodentia).

Для исследования показателей свертывания крови ее лучше всего забирать у наркотизированных животных пункцией сердца. Местом пункции служит второе межреберье слева на 1,0- 1,5 см от левого края грудины, отступают на 2 мм и вертикальным уколом проходят в грудную клетку. Таким образом у крупных морских свинок можно получить до 10-12,0 мл крови. Все другие способы забора крови (через разрез на лапке, из пещеристого синуса, десны и другие) для изучения процессов свертывания крови и фибринолиза не пригодны, так как дают большой контакт крови с раневой поверхностью, что значительно искажает результаты исследования.

Среднее количество циркулирующей крови у морских свинок составляет около 4 % массы тела. В ее составе имеются все форменные элементы крови: эритроциты – $5,59 \pm 0,05 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $8,9 \pm 0,21 \times 10^9/л$; тромбоциты – $54,0-100,0 \times 10^9/л$.

В крови морских свинок имеются все плазменные факторы свертывания крови, найденные у человека. Однако свертывание крови у этих животных осуществляется быстрее, чем у человека. Считается, что в процессе филогенеза у человека способность крови к свертыванию замедляется, что отвечает более высоким требованиям, направленным на поддержание жидкого состояния крови.

У морских свинок, по сравнению, с крысами, значительно меньше тромбоцитов. Они обладают, кроме того, видовой чувствительностью к ряду индукторов агрегации. Так, адреналин не индуцирует агрегацию тромбоцитов морской свинки и не оказывает какого-либо воздействия на агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами (Constantine, 1983). Под влиянием АДФ и адреналина в пробах богатой тромбоцитами плазме морской свинки никогда не наблюдается дфухфазная агрегация, а для стимуляции необратимой агрегации требуются высокие дозы АДФ и адреналина. В присутствии же АДФ в слабой концентрации агрегация тромбоцитов морской свинки происходит быстрее, чем у человека. Другие индукторы агрегации – серотонин, коллаген, фибриноген проявляют специфическую активность к агрегации тромбоцитов морских свинок в присутствии ионов кальция или магния. У морских свинок агрегация тромбоцитов тормозится

простагландинами, простациклином. Последний синтезируется не только в их аорте, но и пародонте, почках, миокарде, коронарных и мозговых сосудах морских свинок (В.П. Мищенко и соавторы, 1983-1985; И.В. Мищенко, 1990-2002).

Таким образом, функциональные свойства тромбоцитов морских свинок (адгезивно-агрегационные) выражены относительно слабо. Возможно, это связано с тем, что в крови этих животных тромбоциты имеют очень малые размеры.

Следует обратить также внимание на то обстоятельство, что активность тромбоцитарных факторов свертывания крови у морских свинок также очень мала. Так, если плазму морских свинок лишить тромбоцитов, то ее свертывание изменяется незначительно. В частности, время свертывания плазмы с $64,6 \pm 3,68$ с увеличивается всего до $84,7 \pm 5,58$ с (Т.В. Новосельцева, 1982). Вместе с тем, эти цифры свидетельствуют о том, что в тромбоцитах морской свинки имеются вещества, усиливающие процесс свертывания крови. К ним относятся фосфолипиды тромбоцитов, фибриназа и другие. Тромбоциты морских свинок практически не влияют на фибринолиз. Время растворения фибринового сгустка в плазме, лишенной тромбоцитов практически не отличается от тромбоцитарной.

Эритроциты морских свинок обладают довольно выраженной прокоагулянтной активностью. При их внесении в гомологичную плазму, лишенную тромбоцитов, они значительно укорачивают время ее свертывания. Так, если время рекальцификации плазмы с низким содержанием тромбоцитов составило $111,0 \pm 2,79$ с, то при добавлении в нее эритроцитов (не разрушенных, не отмытых) оно сокращалось до $65,0 \pm 7,9$ с ($P < 0,01$), а отмытых изотоническим раствором трижды – до $60,8 \pm 3,2$ с ($P < 0,01$), пятикратно – $62,5 \pm 3,3$ с ($P < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о том, прокоагулянтные свойства эритроцитов морских свинок не связаны с адсорбцией на их поверхности каких-либо соединений из плазмы, влияющих на процесс свертывания крови, а обусловлены самими форменными элементами (Т.В. Новосельцева, 1982).

Эритроциты этих животных в отличие от их тромбоцитов, резко уменьшают время лизиса зуглобулинов. Если под влиянием не отмытых эритроцитов морских свинок время лизиса зуглобулинов сокращается со $128,0 \pm 8,4$ минут до $77,5 \pm 19,8$ минут ($P < 0,02$), отмытых трижды – до $43,5 \pm 8,7$ минут ($P < 0,01$), а пятикратно – до $42,3 \pm 7,8$ минут ($P < 0,01$), то это несомненно свидетельствует о том, что интактные эритроциты морских свинок обладают выраженными фибринолитическими свойствами (Т.В. Новосельцева, 1982).

Важную роль в свертывании крови у морских свинок играют и тканевые факторы. Так, экстракты аорты морской свинки значительно сокращают время свертывания плазмы. Однако эта реакция менее интенсивна, чем у птиц и крыс (В.М. Кучук, 1974; Т.В. Новосельцева, 1982; С.И. Сорокина, 1985; В.П. Мищенко и соавторы, 1982-2002). В сосудах морских свинок (аорте) имеются вещества, влияющие на агрегацию тромбоцитов (ингибиторы этого процесса) и в них достаточно высоко содержание фибринолитических компонентов: проактиватора, активатора плазминогена и плазминогена (В.М. Кучук, 1974; Т.В. Новосельцева, 1982; В.П. Мищенко и соавторы, 1982-2002).

Таким образом, у морских свинок имеется ряд особенностей процесса гемостаза. Прежде всего, это низкое количество и функциональные свойства

тромбоцитов (адгезивные, агрегационные, прокоагуляционные, фибринолитические) и высокие гемокоагулирующие свойства эритроцитов. Кроме того, у морских свинок достаточно активный фибринолиз, во многом обусловленный эритроцитами. Немалую роль в этом процессе у морских свинок играет и сосудистая стенка.

4.2.6. Кролики

Кролики (*Lepus cuniculus*) относятся к классу млекопитающих (Mammalia), отряду грызунов (Rodentia), семейству заячьих (Leporidae).

Для изучения показателей гемостаза забор крови лучше всего производить из бедренной или сонной артерии (под наркозом или местной анестезией) путем их канолирования. Этим способом можно взять достаточное количество крови для исследований различных показателей гемостаза, сохранив жизнь животному. Можно также (под наркозом) получать кровь пункцией сердца. Для этого грудную клетку прокалывают отступив 2-3 мм от левого края грудины в третьем межреберье. Иглу вводят на глубину 2,0 – 2,5 см. Все остальные способы забора крови у кроликов (надрез или прокол красной вены уха) для изучения процесса свертывания крови не пригодны.

Общее количество крови у кроликов составляет 4,5 – 6,7 % от массы тела. Количество эритроцитов – $4,0 - 8,9 \times 10^{12}/л$; лейкоцитов – $3,8 - 12,0 \times 10^9/л$; тромбоцитов – $126,0 - 330,0 \times 10^9/л$.

Скорость свертывания крови у кроликов осуществляется довольно быстро, в среднем за 3-4 минуты. В процессе этой реакции у кроликов важную роль играют плазменные компоненты гемостаза.

Концентрация фибриногена у кроликов находится в пределах 2,5 г/л. Фибриноген кроликов имеет биологический период полураспада в пределах $2,61 \pm 0,6$ дня. Он подвергается дегидрированию в органах брюшной полости кролика и экскретируется с мочой. Фибриноген кролика по своим антигенным свойствам очень близок к фибриногену человека и крысы.

В крови кроликов высокое содержание протромбина. Об этом свидетельствует как короткое протромбиновое время (определяемое одноступенчатым методом), так и то, что оно может быть определено при значительном разведении плазмы.

У кроликов высок уровень V фактора. Считают, что его в крови этих животных в 10-20 раз больше, чем у человека. При хранении этот фактор у кроликов теряет свою активность гораздо медленнее, чем у других животных (крупного рогатого скота, лошадей, собак, овец и слона). Высокое содержание в крови кроликов и фактора VII. Кроме того, в их крови имеется высокой активности фактор VIII. Уровень же фактора IX в крови кроликов ниже, чем у человека, а XI и XII – выше.

Наиболее тщательно у кроликов изучены тромбоциты и их роль в гемостазе. Следует, однако, отметить, что данные о количестве тромбоцитов в крови кроликов весьма противоречивы. Их колебания в пределах от $126,0$ до $450,0 \times 10^9/л$. Под электронным микроскопом кровяные пластинки кролика выглядят в виде округлой и неправильной формы. Большинство из них имеют отростки различной длины и толщины, их число достигает от 2 до 8. Размеры тромбоцитов от 1,5 до 3,5 мк. Кровяные пластинки окружены плотной мембраной, иногда довольно глубоко погруженной в цитоплазму. Гиаломер образует ряд выступов – псевдоподий, гиалоплазма светлая, тонкосетчатая –

и ней выявляются многочисленные образования, представленные системой мелких сферических или удлинённых пузырьков, канальцев и сплюснутых мешочков. В составе грануломера выделяют – гранулы, микропузырьки, вакуоли и другие элементы. Важную роль тромбоциты кроликов играют в остановке кровотечения. Время кровотечения у них равно в среднем $86,0 \pm 0,81$ с.

Тромбоциты кроликов обладают выраженными адгезивными свойствами, они очень интенсивно прилипают к травмированной поверхности сосуда. Так, например, травма мелких артерий головного мозга острым скальпелем очень быстро вызывает образование тромбоцитарной пробки, закупоривающей просвет сосуда и приводящей к остановке кровотечения. В тромбоцитах при этом происходят морфологические изменения: гранулы расщепляются на мелкие пузырьки, из которых формируются сложные образования, имеющие двухслойную оболочку и форму кругов. Эти образования постепенно продвигаются к поверхности тромбоцитов и при их сокращении выбрасываются наружу, благодаря чему в кровь попадают факторы, принимающие участие в формировании фибринового сгустка.

Адгезия кровяных пластинок отмечается лишь в местах сдвигания эндотелия, причем только к слою тонких субэндотелиальных волокон или участкам базальной мембраны. Эти участки сосудистой стенки могут играть более существенную роль в процессе адгезии, нежели коллагеновые волокна. Однако индекс адгезивности тромбоцитов у кроликов довольно высок и составляет 1,5.

Тромбоциты кроликов способны образовывать агрегаты под влиянием АДФ, адреналина, тромбина, коллагена и фибриногена. Лучше всего тромбоциты кроликов агрегируют на АДФ. При малых концентрациях АДФ формируются мелкие агрегаты тромбоцитов, при больших – крупные. На тромбин агрегация тромбоцитов у кроликов выше, чем у человека и других животных, на коллаген эта реакция значительно слабее и особенно слаба на адреналин.

Агрегация тромбоцитов кроликов, вызванная АДФ очень эффективно тормозится аденозином и дипиридамолом. Коллаген индуцируемая агрегация тромбоцитов кроликов тормозится аспирином и сульфипиразоном. Тормозят агрегацию тромбоцитов кроликов ионы кобальта, что связано с изменением фибриногена, находящегося на наружной поверхности мембран тромбоцитов. При действии низких концентраций коллагена и тромбина тормозится агрегация тромбоцитов и освобождение из них гранул под влиянием арахидоновой кислоты. Эта кислота не вызывает изменений в тромбоцитах содержания цАМФ и тромбосана A_2 . Мощным ингибитором агрегации тромбоцитов у кроликов является простаглицлин и другие простаглицлины. В частности, простаглицлин E_1 угнетает агрегацию тромбоцитов в 1000 раз более сильно нежели аденозин. Его действие заключается в том, что он активирует аденилатциклазу в мембранах тромбоцитов. Этот эффект непродолжителен и занимает всего несколько минут. Простаглицлин E_1 даже в очень низких концентрациях тормозит агрегацию, индуцируемую АДФ, адреналином, коллагеном и фибриногеном.

В составе тромбоцитов кроликов найдены все основные факторы свертывания крови, присущие этим форменным элементам. В обогащенной

тромбоцитами плазме кроликов время ее свертывания меньше, чем в бестромбоцитной, что свидетельствует о наличии в них прокоагулянтов. В тромбоцитах имеются также антикоагулянты и мощные ингибиторы фибринолиза. В частности, в тромбоцитах кроликов обнаружен ингибитор плазмина, способный вступать во взаимосвязь с различными протеиназами: трипсином, хемотрипсином и калликреином.

В эритроцитах кроликов содержится ряд веществ, влияющих на свертывание крови и фибринолиз. Активность этих соединений в эритроцитах кроликов несколько отличается от других животных и человека. Особенно это касается комплекса ингибиторов фибринолиза.

У кроликов в процессе свертывания крови важная роль принадлежит сосудистой стенке. Так, по сравнению с аортой человека, аорта здорового кролика обладает значительно большей коагуляционной активностью и меньшей антитромбиновой. Фибринолитическая активность сосудов кролика очень низка (за счет сниженной концентрации активатора плазминогена), а антифибринолитическая – высока (Г.В. Андреевко, 1981). Вместе с тем, нами установлено, что перфузат, полученный при пропускании физиологического раствора через гуморально изолированный сегмент сонной артерии кроликов увеличивает фибринолитическую активность их субстратной бестромбоцитной плазмы. Этот эффект связан с тем, что в перфузионный раствор поступают активаторы фибринолиза из сосудистой стенки. Низкой фибринолитической активностью обладают и другие органы и ткани кроликов.

В целом, у кроликов фибринолиз протекает чрезвычайно медленно, растворение зуглобулинового сгустка иногда не происходит в течение суток. Такая реакция у кроликов во многом связана со значением pH, оптимальным для осаждения зуглобулиновой фракции плазмы. Однако, сравнение определения фибринолитической активности в плазме человека, крысы, кролика и собаки зуглобулиновым методом и методом лизиса разведенной цельной крови показало, что концентрация ингибиторов фибринолиза в плазме кролика выше, чем у человека и других животных. Фибринолитическая активность плазмы кролика резко повышается под влиянием стрептокиназы и урокиназы.

Все это свидетельствует о том, что в крови кролика имеется плазминоген и его активаторы. Это особенно подтверждается при изучении фибринолитической активности не плазмы, а цельной крови. За 3 часа из сгустка крови кролика выпадает до 19,0 % форменных элементов, что не меньше, чем у человека. При изучении же фибринолиза зуглобулиновым методом не учитываются лейкоциты, играющие определенную роль в растворении фибринового сгустка. Это относится и к лейкоцитам кроликов.

И, все-таки, у кроликов, по сравнению с другими животными и человеком, самая низкая фибринолитическая активность крови. Она связана, с одной стороны, с высоким содержанием ингибиторов фибринолиза в эритроцитах, а с другой – в сосудистой стенке, тканях и ряде органов (сердце, мышцах и других).

В крови кроликов имеются и ингибиторы процесса свертывания крови. К ним, прежде всего, относится гепарин, антитромбин III, альфа - макроглобулин. Около 80 % тромбина в циркуляции у кроликов

инактивируется своим основным ингибитором антитромбином III и около 20 % - альфа - макроглобулином путем образования с ними комплексов.

Таким образом, свертывающая способность крови у кроликов достаточно высока, а фибринолитическая низка.

4.2.7. Кошки

Домашние кошки (*Felis domestica*) принадлежат к отряду хищников (*Carnivora*), семейству кошачьих (*Felidae*). Они широко используются для лабораторных исследований.

Общее количество крови у них составляет около 5 % от массы тела. Количество форменных элементов: эритроцитов – $6,6-1,0 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов – до $17,0 \times 10^9/л$, тромбоцитов – $285,0 \times 10^9/л$. кровяные пластинки у кошек больших размеров (до 7,39 мкм). Поэтому они представляют большой интерес для изучения.

Для изучения показателей гемостаза кровь у кошек лучше всего получать из бедренной артерии и вены под наркозом или под местной анестезией, отпрепарировав и вскрыв сосуды. Под наркозом можно получить кровь и пункцией сердца. Все остальные способы получения крови у кошек для изучения реакций гемостаза неприемлемы (надсечка уха, прокол и подрез мякши на конечностях), так как она, являясь хищным животным, легко впадает в состояние стресса и это искажает результат.

У кошек в плазме имеются практически все факторы свертывания крови, что и у человека. Отличия носят лишь количественный характер. Так, концентрация фибриногена у кошек достигает 6,43 г/л, его аминокислотный состав не отличается от фибриногена человека.

Количество протромбина в крови кошек не выходит за рамки нормы в сравнении с человеком. У них высокое содержание фактора V, которое в 10 раз больше, чем у человека. Высокая концентрация в крови кошек и фактора VIII. Если принять его содержание в крови за 100 %, то у кошек его концентрация составит от 1075 до 2600 %. Несмотря на это сравнительный анализ особенностей внутреннего и внешнего механизма образования протромбиназы у различных лабораторных животных свидетельствует о том, что у кошек процесс гемостаза существенно не отличается от кроликов или морских свинок.

Так, время свертывания крови у них в пределах 4-5 минут, время рекальцификации плазмы колеблется от 62,0 до 71,4с.

Важную роль в процессе гемостаза у кошек играют тромбоциты. Их агрегация зависит от индуктора этого процесса. Так, АДФ стимулирует агрегацию тромбоцитов у кошек, но только в присутствии кальция и магния. Разные дозы этого вещества действуют на агрегацию тромбоцитов по-разному. В малых дозах - АДФ вызывает обратимую агрегацию тромбоцитов, в средних – двухфазную, в больших – необратимую.

Имеются и особенности действия адреналина на агрегацию тромбоцитов у кошек. Один адреналин не вызывает этого процесса без АДФ и фибриногена. Есть мнение, что адреналин стимулирует выход АДФ из тромбоцитов кошек, который впоследствии с АДФ, добавленной экзогенно и усиливает агрегацию тромбоцитов. Тромбоциты кошек агрегируют на фибриноген, серотонин, коллаген.

Ингибируют этот процесс АМФ и аденозин, а также простаглинподобные вещества сосудов. Такая способность, как показали наши исследования, присуща коронарным, мозговым, сонным, бедренным, почечным артериям, а также полым, яремным и бедренным венам кошек (В.П. Мищенко и соавторы, 1990-1994; И.В. Мищенко, 1990-1994).

Тромбоциты кошек обладают выраженными прокоагулянтными свойствами. Так, время рекальцификации, например, в бестромбоцитной плазме у кошек больше, чем в тромбоцитной. Кроме того, они содержат фибриназу.

Эритроциты кошек также влияют на процесс свертывания крови, обладая выраженными прокоагулянтными свойствами (В.П. Мищенко и соавторы, 2002).

Сосудистая стенка и другие ткани кошек (мышцы, мозг, легкие, почки) также содержат вещества, влияющие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертывание крови и фибринолиз (В.П. Мищенко и соавторы, 2002; Ткач Е.В., 2002; О.В. Коковская, 2002; Ю.М. Гришко, 2002).

Кровь кошек содержит и антикоагулянты. Их концентрация у кошек несколько выше, чем у кроликов. Фибринолиз эуглобулиновой фракции в отдельных случаях протекает очень медленно и сгустки могут долго не растворяться. Однако, в среднем, время лизиса эуглобулинов у кошек находится в пределах $230,0 \pm 10,0$ мин, а естественный лизис сгустка до 40 %.

Таким образом, анализируя особенности реакций гемостаза у кошек, следует обратить внимание на то, что у этих животных (по сравнению с другими и человеком) очень высока концентрация отдельных плазменных факторов свертывания крови, у них много тромбоцитов, но слабо агрегирующих (особенно на адреналин). По другим показателям коагулограмма у кошек существенно не отличается от других животных.

4.2.8. Собаки

Собаки относятся к хищным, семейству псовых (Canidae).

Для изучения реакций гемостаза у собак забор крови лучше всего производить из малой подкожной вены голени. С этой целью животных ставят в специальный станок, по ходу вены выстригают шерсть, дезинфицируют кожу, накладывают жгут на конечность и забирают кровь толстой иглой без шприца. При необходимости получить большее количество крови животных наркотизируют или под местной анестезией разрезают кожу и выделяют сосуды (бедренные, яремные вены или бедренные артерии и сонную артерию) для канюлирования.

Общее количество крови у собак составляет 4,6-5,5 % массы тела. Форменные элементы крови: эритроциты – $5,62 - 11,3 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $6,4 - 28,5 \times 10^9/л$ и тромбоциты – $48,8 - 256,3 \times 10^9/л$.

Плазма крови собак содержит все факторы свертывания, найденные у человека. По разным данным концентрация фибриногена в крови собак приближена к нормам человека. Хотя имеются сведения о том, что его в крови собак в 1,5-2,0 раза больше. Фибриноген собак практически не отличается от человека.

Молекулярные свойства и биологическая активность протромбина собак сходны с человеком и его концентрация приблизительно такая же. Концентрация фактора V в крови собак в 10-15 раз выше, чем у человека.

Также больше в их крови и фактора VII. Имеют место и случаи недостатка этого фактора в плазме собак-ищеек и гончих. Активность фактора VIII в крови собак низка и они могут быть носителями гемофилии А. У собак обнаружена также и гемофилия В. Фактор XII у собак активируется медленнее, чем у человека.

У собак в реакциях гемостаза существенную роль выполняют тромбоциты. Они имеют псевдоподии, количество и размер которых неодинаковы у разных тромбоцитов. У собак выделяют несколько форм тромбоцитов: зрелые, старые и дегенеративные. Они отличаются друг от друга по составу гиаломера и грануломера.

Тромбоциты собак обладают высокой способностью прилипать к месту травмы. Они агрегируют на АДФ, чаще всего, собираясь в мелкие агрегаты. Адреналин и серотонин сами агрегацию тромбоцитов у собак не вызывают, однако усиливают ее при стимуляции тромбосана. На тромбин они агрегируют несколько слабее, чем кровяные пластинки кролика. А под влиянием коллагена в 2-3 раза сильнее, чем у кролика.

Хорошим ингибитором агрегации тромбоцитов собак являются простагландины E_1 и E_2 , ацетилсалициловая кислота и дипиридамол. Естественный ингибитор агрегации тромбоцитов простаглицлин обнаружен у собак в большинстве сосудов и органах.

У собак встречаются геморрагические диатезы не только, связанные с дефицитом плазменных факторов свертывания крови, но тромбоцитопатией. В частности, у них описаны симптомы аналогичные болезни Гланцмана и Виллсбранда у человека.

В тромбоцитах собак обнаружены вещества, влияющие на процесс свертывания крови, по своим биохимическим свойствам они не отличаются от аналогичных соединений у человека. Это же касается эритроцитов и сосудистой стенки, а также различных тканей. Обращает на себя внимание тот факт, что в тканях сосудов собак по сравнению с другими животными наибольшая концентрация активаторов плазминогена.

В крови собак имеются и антикоагулянты того же генеза, что у человека. В их крови встречается гепарин, антитромбин III и другие.

Лизис сгустка фибрина у собак осуществляется очень быстро, что превосходит по скорости не только фибринолиз у человека, но и у других животных. Мы считаем, что это связано с высоким содержанием активатора плазминогена в форменных элементах крови, сосудистой стенке и других тканях этих животных.

Собака, с нашей точки зрения, является идеальным экспериментальным животным для изучения процессов свертывания крови и фибринолиза как в условиях физиологии, так и при патологических экспериментальных состояниях. Наличие у собак геморрагических диатезов (гемофилия А и В, тромбоцитопатии Гланцмана и Виллсбранда) делают этих животных наиболее ценными для изучения процессов гемостаза. Отличительной особенностью гемостаза у собак является высокая фибринолитическая активность крови. По многим же другим показателям система гемостаза у собак существенно не отличается от других животных.

4.2.9. Другие животные

У многих млекопитающих животных система гемостаза существенно не отличается от человека. Однако отдельные особенности свертывания крови и фибринолиза у некоторых из них представляют определенный интерес, так как это позволяет использовать их как модель для изучения тех или иных состояний организма или с целью приготовления препаратов крови для клинической медицины.

Так, из крови свиньи получают препарат фактора VIII, который легко растворим, вызывает незначительную температурную реакцию, не приводит к тромбоцитопении и не обладает антигенными свойствами. Тромбоциты свиньи, в отличие от тромбоцитов других животных и человека, не агрегируют в присутствии ионов кальция и магния при добавлении физиологических концентраций тромбина или АДФ в отдельности или вместе. Поэтому тромбоциты свиньи являются хорошей моделью при изучении основных механизмов агрегации. Кроме того, свиньи являются хорошим объектом для изучения геморрагических диатезов, подобных болезни Виллебранда.

Обезьяны – резус могут представлять значительный интерес для модели при изучении некоторых геморрагических заболеваний у человека, так как принципиальных отличий в системе свертывания крови у обезьян в сравнении с людьми нет.

Другие лабораторные животные не представляют какого-либо интереса с точки зрения изучения у них системы гемостаза. Они могут быть использованы с практической точки зрения как объекты для приготовления из их крови отдельных препаратов, влияющих на процесс свертывания, как в клинике, так и в лаборатории.

Ранее мы отмечали, что между процессом гемостаза и перекисным окислением липидов, а также активностью физиологической антиоксидантной системы существуют тесные взаимоотношения. У животных в физиологических условиях имеются видовые особенности уровня ПОЛ и гемостатического потенциала. Интенсивность ПОЛ оказывает влияние на состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. У крыс, морских свинок, кур на фоне выраженной антиоксидантной активности наблюдается низкий уровень ПОЛ. При этом у крыс выявлены наиболее низкие агрегационные свойства тромбоцитов, у них же антиагрегационная активность сосудистой стенки особенно высока, у кур отмечены низкие коагуляционный и фибринолитический потенциал крови. Высокий уровень ПОЛ у кроликов и людей сопровождается выраженной агрегационной активностью кровяных пластинок, а у кроликов и высоким коагуляционным потенциалом и очень низким фибринолитическим. Оценивая их у различных лабораторных животных, мы пришли к заключению, что закономерности взаимоотношений этих систем могут лежать в основе развития патологических реакций и, прежде всего, при поражении сосудистой стенки атеросклеротическим процессом. Следует, правда, подчеркнуть, что влияние уровня перекисного окисления липидов и физиологической антиоксидантной системы на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертывание крови и фибринолиз, неспецифическую резистентность организма и состояние иммунитета у различных видов животных и людей в физиологических условиях имеет свои

особенности, что выражается в количестве, силе и направлениях корреляционных связей между ними. Например, высокий уровень перекисного окисления липидов у кроликов и людей сопровождается выраженной активностью по отношению к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови.

Перекисное окисление липидов индуцирует аутоокисление фосфолипидов и повреждение мембран в клетках крови, сосудах и различных органах в различной степени. В этих условиях повышается образование клеточных и плазменных факторов свертывания крови (выход в кровоток тканевого фактора, тромбосана A_2 , простаглицлина и многих других веществ). В стенке сосудов активируются не только перекисные механизмы, но и тромбогенные звенья, развиваются условия, потенциально способствующие атерогенезу и внутрисосудистому свертыванию крови. Усиление свободнорадикального окисления липидов в тромбоцитах инактивирует их мембранные ферменты и вызывает деструкцию мембран, сопровождающихся повышением уровня эндоперекисей простаглицлинов, ингибированием синтеза простаглицлина. В результате такого цикла реакций, повторяющихся периодически, определяются коагуляционные, липидемические и локальные сосудистые проявления атеросклероза. Однако обращает на себя внимание, то факт, что у различных животных эти реакции развиваются по-разному.

Так, у кроликов они носят явно выраженный характер, легко определяются и тесно коррелируют друг с другом. У крыс эти реакции хотя и взаимосвязаны, но носят более сглаженный характер. Еще более сложной и менее эффективной (с точки зрения экспериментального атеросклероза) взаимоотношение этих процессов у морских свинок (В.П. Мищенко и сотрудники, 1981-2000).

Не вдаваясь в критический анализ различных подходов и концепций экспериментального воспроизведения атеросклероза и его различных проявлений, можно отметить, что его моделирование на одном виде животного, как правило, раскрывает какой-то доминирующий для данного типа животного патогенетический механизм и никогда процесс в целом. Поэтому наиболее полное понимание патогенеза, например, атеросклероза, будет достигнуто при моделировании этого заболевания не на одном, а одновременно на нескольких видах животных.

Глава 5. Онтогенез системы гемостаза

5.1. Эмбриогенез системы гемостаза

Физиологическая система гемостаза проходит этапы становления и формирования в период эмбрионального развития. Факторы, влияющие на тромбоциты, свертывание крови и фибринолиз продуцируются определенными клеточными структурами, поэтому их появление в крови плода может свидетельствовать о начале функционирования этих клеток и соответствующих ферментов. Их уровень косвенно будет отражать степень зрелости клеток.

Проблемам эмбриогенеза гемостаза посвящены отдельные работы А.А. Маркосяна (1968), Б.И. Кузника (2001), Л.З Баркагана (1993) и других.

5.1.1. Особенности реакций гемостаза у плодов.

Мегакариоциты у плода появляются рано. Их можно обнаружить уже в желточном мешке, однако, они в это время еще не способны к тромбоцитопозу. К концу 2 месяца беременности мегакариоциты можно обнаружить и в периферической крови. Но, полноценный мегакариопоз связан с кроветворной функцией мозга, которая проявляется с 4-го месяца беременности. В это время в костном мозге можно обнаружить мегакариоциты. В процессе эмбриогенеза их количество нарастает и достигает максимума у 8-месячного плода. У плода в возрасте 4-месяцев в периферической крови можно обнаружить и единичные тромбоциты, а к моменту рождения ребенка их число достигает значений, близких для взрослого человека.

Система свертывания крови на всем протяжении онтогенеза претерпевает существенные изменения. Это касается прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических компонентов.

У плодов 4-5 месяцев развития плотный фибриновый сгусток не образуется. Кровь плодов этого срока развития длительное время не свертывается. Это объясняется низкой концентрацией фибриногена, который появляется у плода именно в эти сроки. Его концентрация достигает в этот момент 0,6 г/л.

Протромбин тоже появляется в крови плода на 5-ом месяце, фактор V – в конце 4 месяца, остальные факторы свертывания выявляются в плазме крови у плода относительно низкой концентрации. К этому же сроку в плазме выявляются и естественные антикоагулянты, а также фибринолитические компоненты.

По-видимому, 20-ая неделя жизни плода является своеобразным рубежом, после которого кровь приобретает способность свертываться. К этому моменту в той или иной степени начинают функционировать органы системы гемостаза.

У плодов 6 месяца развития в крови уже имеется протромбин, фибриноген, уровень фактора V возрастает в 2-3 раза, в крови появляется гепарин (связано с появлением тучных клеток). В этот период резко возрастает фибринолиз, который практически остается на таком же уровне как у новорожденных, так и у взрослых. Хотя концентрации отдельных факторов свертывания крови в этот период еще низка общее время этой реакции близко к цифрам взрослых людей.

У плодов 7 месяца развития общая коагуляционная активность крови заметно не изменяется по сравнению с предыдущим месяцем. Но концентрация фибриногена, протромбина, фактора V и гепарина начинает возрастать. Фибринолитическая активность крови существенно не изменяется.

У плодов 8 месяца развития содержание протромбина, фактора V нарастает. Уровень же фибриногена, гепарина и фибринолиза несколько снижается в сравнении с предыдущим месяцем, но в целом характеризуется несколько повышенной коагуляционной способностью.

У плодов 9 месяца развития коагуляционная способность крови несколько снижается, что связано с понижением уровня протромбина. Другие компоненты гемостаза существенно не меняются.

Такие особенности гемостаза на разных этапах эмбриогенеза связаны с тем, что основной орган синтеза факторов свертывания крови печень начинает функционировать на 5 неделе внутриутробной жизни. К концу 3 месяца внутриутробной жизни закладывается костный мозг; а на 4 месяце начинается кроветворение и в селезенке. Надо полагать, что отсутствие или низкое содержание прокоагулянтов и антикоагулянтов в крови плода на ранних этапах развития связано с недоразвитием структур печени и других органов системы гемостаза, принимающих участие в синтезе соответствующих веществ. По-видимому, период развития плода с 20-ой до 24-ой недели (5-6 акушерский месяц) является "критическим" по отношению к системе гемостаза, так как она к этому времени созревает в качественном отношении.

5.2. Система гемостаза у новорожденных

Сведения о состоянии гемостаза в постнатальном периоде до недавнего времени были не только недостаточны, но и во многом ошибочны. Это связано с тем, что во многих случаях изучению подвергали пуповинную кровь (исциркулирующую, "тупиковую"), что значительно искажало истинные результаты о состоянии этой системы. И только с введением микротестов определения показателей системы гемостаза можно серьезно говорить о значении этих параметров. Большая заслуга в решении этого вопроса принадлежит Hathaway W.(1986) и Л.З. Баркагану (1993), которые сформулировали единую концепцию о физиологических показателях гемостаза у новорожденных.

5.2.1. Система гемостаза у здоровых доношенных новорожденных.

В раннем постнатальном периоде система гемостаза претерпевает быстрые и значительные сдвиги, физиологические обоснования которым на сегодня еще не даны.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз здоровых доношенных новорожденных характеризуется тем, что количество тромбоцитов у них не отличается от содержания их у детей более старшего возраста и взрослых и составляет $150,0-400,0 \times 10^9/\text{л}$. Также не отличаются от нормальных показателей у взрослых длительность кровотечения и ретракция кровяного сгустка. Морфологических различий у тромбоцитов в сравнении с взрослыми людьми нет. Не обнаружено также и различий в адгезивной функции. Агрегационная же способность кровяных пластинок в этом периоде жизни снижена на АДФ,

коллаген, адреналин. Это сочетается и с ослабленной реакцией высвобождения внутрипластиночных факторов.

Снижение агрегационной активности тромбоцитов у детей первых дней жизни связывают с уменьшенным содержанием эндогенных агонистов агрегации в гранулах, меньшим образованием простагландинов и тромбоксана A_2 как результат более низкого уровня в тромбоцитах циклооксигеназы, а также незрелостью мембранных рецепторов и механизмов активации мембранной фосфолипазы A_2 . Этот, так называемый "биологический смысл" гилофункции тромбоцитов у здоровых новорожденных должен быть учтен при возникновении у них тромбоцитопении любого происхождения (при содержании тромбоцитов в их крови $40,0-50,0 \times 10^9/l$ могут возникнуть тяжелые геморрагии, в то время как уже у годовалого ребенка и старше кровоточивость будет слабой) и при назначении препаратов витамина К, которые снижают функциональную активность тромбоцитов (Л.З. Баркаган, 1993).

Коагуляционный гемостаз у здоровых новорожденных характеризуется тем, что при рождении ребенка выявлено снижение уровня XII фактора до 20-70 % от нормы взрослых. Это отличие исчезает на 9-14 день жизни. Уровни прекалликреина и ВМК также снижены соответственно до 20-50 % и 40-80 % по сравнению с их содержанием в плазме детей первого года жизни и взрослых. При дефиците этих факторов замедляется свертывание крови и фибринолиз. Однако надо отметить, что даже глубокий дефицит каждого из указанных факторов, несмотря на выраженную гипокоагуляцию, не сопровождается геморрагическими явлениями.

Для периода новорожденности особенно характерна депрессия К-витаминозависимых факторов II, VII, X, IX, синтезирующихся в нормальных условиях гепатоцитами. С этим связано удлинение протромбинового времени, отражающего суммарно степень дефицита указанных факторов. Наиболее выражен этот сдвиг на 3-й- 6-й день после рождения. Почти полная нормализация этого показателя происходит к 14 дню жизни.

По мнению Л.З. Баркагана (1993) значительное влияние на содержание в крови витамин К-зависимых факторов оказывают сроки перевязывания пуповины и время прикладывания ребенка к груди. Ранняя перевязка пуповины до так называемой "плацентарной" аутоотрансфузии, т.е. до перекачивания крови из плацентарных сосудов в кровоток ребенка, приводит к значительно большему снижению уровня витамин К-зависимых факторов, чем при перевязке этих сосудов после «плацентарной аутоотрансфузии», заканчивающейся через 3-5 минут после рождения. Точно так же раннее прикладывание новорожденных к груди (в первые два часа после рождения) значительно уменьшает послеродовую депрессию факторов свертывания крови по сравнению с теми же показателями при более позднем (через 6-8 часов) прикладывания ребенка к груди. Т.е. без каких-либо лекарственных добавок такая тактика ослабляет гипокоагуляционный сдвиг у доношенных новорожденных и практически сводит к нулю риск развития у них геморрагической болезни в связи с дефицитом этих факторов свертывания крови.

У доношенных новорожденных уровень антитромбина III в плазме снижен до 50-60 % и становится нормальным к 6-ти месячному возрасту.

Существенно снижен у них и уровень компонентов антикоагулянтного комплекса – протеина С и S.

Содержание в крови доношенных новорожденных плазминогена снижено до 40-50 % и восстанавливается до уровня взрослых лишь к 6 месячному возрасту. Уровень активатора плазминогена у детей первой недели жизни повышен, что сказывается на укорочении времени лизиса фибрина в зуглобулиновом тесте.

Выраженное влияние на активацию фибринолитической системы оказывает время перевязки пуповины. При перевязке пуповины через 3-5 минут после рождения активация фибринолиза обнаруживается у 81 % новорожденных, в то время как при ранней перевязке (сразу же после рождения) – лишь у 3 %. В период новорожденности одним из механизмов, осуществляющих поддержание крови в жидком состоянии, является активация фибринолиза по внешнему пути, за счет воздействия клеточных киназ, в том числе, освобождающихся при гемолизе и цитолизе. В то же время у здоровых детей этой возрастной группы обнаруживается значительная депрессия внутреннего звена фибринолиза, совпадающая с периодом наибольшей гипокоагуляции.

Таким образом, следует обратить внимание на то, что если уровень факторов свертывания у новорожденного менее 10 %, то он должен быть отнесен к группе риска возникновения геморрагической болезни новорожденных. Если же концентрация факторов превышает 60 %, то в этом случае в экстремальных условиях имеются все основания ожидать развития тромбозов (Л.З. Баркаган, 1993; Б.И. Кузник, 2001).

Весь комплекс отмеченных выше сдвигов гемостаза у доношенных новорожденных является проявлением физиологической нормы, необходимой для жизнедеятельности этих детей, а отнюдь не проявлением какой-то слабости, неполноценности или недоразвитости системы. Гемостаз у них сбалансирован, на ином функциональном уровне, чем у детей более старшего возраста.

5.2.2. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных.

У недоношенных детей отмечается еще большая депрессия гемостаза по сравнению с доношенными. Уровень факторов протромбинового комплекса суммарно снижен. Если у доношенных первого дня жизни он составляет 55-60 %, то у недоношенных на 28-31 неделе гестационного возраста он равен 36-40 %, а на 32-36-й неделе – 45-50 % (Л.З. Баркаган, 1993).

У этих детей снижен и уровень всех прокагулянтов, кроме фибриногена и XIII фактора. На 28-31-ой неделе гестационного возраста уровень протромбина составляет $30,0 \pm 10,0$ %, факторов VII, X – $38,0 \pm 14,0$ %, фактора IX – $27,0 \pm 10,0$ %, фактора XI – от 5,0 до 18,0 %. Несколько выше содержание этих факторов на 32-36-й неделе гестационного возраста.

Наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенных новорожденных обнаруживается в первый день жизни, в то время как у доношенных – на 3-5 сутки.

Раннюю гипокоагуляцию у недоношенных объясняют выраженной недостаточностью синтеза факторов свертывания крови в печени.

У недоношенных новорожденных отмечается и большая, чем у доношенных, депрессия физиологических антикоагулянтов – антитромбина III (его уровень составляет лишь 10-50 % нормы) и протеина С (20-60 % от нормы). Более выражено у них снижение и фактора XII, а также компонентов фибринолитической системы.

В целом все эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту развития как кровоточивости, так и внутрисосудистого свертывания крови в этой группе новорожденных. Почти любая патология, наблюдающаяся у недоношенных новорожденных, может осложниться кровоточивостью или внутрисосудистым свертыванием крови. К таким нарушениям ведут, как известно, сама недоношенность, асфиксия плода, ацидоз, сепсис, реус-конфликт и многое другое.

Из представленных данных видно, что по сравнению с взрослыми содержание ряда факторов свертывающей системы крови у новорожденных детей (это же касается и животных) понижено. Повышение до нормы взрослых происходит в разные дни постнатального развития.

5.3. Система гемостаза у детей, подростков и юношей.

5.3.1. У детей 1-12 лет

К концу первого года жизни время свертывания крови приближается к нормам взрослого человека. В крови детей от 1 года до 7 лет число тромбоцитов колеблется в пределах от 200,0 до 300,0x10⁹/л. Если по количеству тромбоцитов кровь детей не отличается от крови взрослых людей, то качественная картина кровяных пластинок имеет свои характерные особенности. В их крови значительное количество юных тромбоцитов (в среднем 13,2-17,5 %), а в крови детей 7-15 лет – 8,2 %. В то время как у лиц зрелого возраста количество юных тромбоцитов составляет 4,6 % (А.А. Маркосян, 1968). Количество зрелых тромбоцитов у детей 1-7 лет колеблется в пределах от 68,7 до 76,5 %, старых тромбоцитов – от 7,3 до 8 %, а атипичные формы – до 10,8-11,1 %.

Концентрация прокоагулянтов у детей в возрасте от 1 до 12 лет несколько отличается от подростков и взрослых лиц. Уровень протромбина имеет большие колебания как в сторону снижения, так и повышения в сравнении с нормой взрослых. Концентрация факторов V и VII ниже нормы взрослых. Количество фибриногена в этом возрасте в среднем составляет 2,58 г/л.

Таким образом в период жизни от 1 до 12 лет число тромбоцитов и соотношение прокоагулянтов несмотря на значительные индивидуальные колебания, по своим значениям еще не достигают нормы, установленной для взрослых лиц. Наибольший разброс индивидуальных данных или наибольшие пределы колебаний наблюдаются в препубертатный и пубертатный периоды, что, очевидно, связано с неустойчивым гормональным фоном в этот период жизни. Однако общая коагуляционная способность крови не отличается от способности крови к свертыванию у лиц зрелого возраста (А.А. Маркосян, 1968).

5.3.2. У детей 12-17 лет

Количество тромбоцитов в этом возрасте равно в среднем 250,0x10⁹/л. Уровень прокоагулянтов к этому времени полностью совпадает с данными

зрелых людей: концентрация протромбина в крови соответствует 100 %. Факторов V, VII, VIII – около 100 %. Фибриноген в пределах 3,41 г/л.

Все эти данные свидетельствуют о том, что в этом возрасте показатели свертывания крови достигают нормы взрослых людей.

5.4. В зрелом, пожилом и старческом возрастах.

У лиц зрелого возраста, в частности от 18 до 40 лет, количество тромбоцитов в крови колеблется в пределах от 150,0 до 470,0x10⁹/л.

Уровень протромбина, факторов V, VII, VIII соответствует 97,0-100,0 %.

После 50 лет в деятельности системы гемостаза происходят закономерные изменения. Количество тромбоцитов с возрастом несколько уменьшается, колеблется в широких пределах. В их крови уменьшается число юных кровяных пластинок, а количество старых кровяных пластинок увеличивается, число зрелых и атипичных тромбоцитов существенно не изменяется. Уровень протромбина у лиц пожилого возраста остается в пределах физиологической нормы. Количество других прокоагулянтов отчетливо повышается (особенно в возрасте 50-60 лет). У большинства лиц этого возраста значительно возрастает в крови содержание фибриногена и фибринолитическая активность крови.

Для лиц этого возраста характерно также увеличение в крови гепарина при одновременном снижении уровня антитромбинов, особенно антитромбина III (А.А. Маркосян, 1968).

У лиц от 60 до 70 лет число тромбоцитов в среднем равно 278,0x10⁹/л. Содержание факторов свертывания крови в этом возрасте несколько увеличивается, протромбина – не изменяется, а фибриногена – остается высоким. Фибринолитическая же активность у большинства людей увеличена, а у части лиц резко снижена. Г.В. Андреев (1981) считает, что по мере старения фибринолитическая активность снижается, что связано с уменьшением активаторов плазминогена и увеличением концентрации его ингибиторов. Уровень гепарина увеличен при снижении концентрации других антитромбинов.

У лиц в возрасте от 70 до 80 лет продолжает парастать уровень фибриногена, гепарина и фибринолитическая активность. Эта тенденция сохраняется и в более старшем возрасте. Так, у лиц старше 100 лет содержание гепарина в крови увеличено почти вдвое по сравнению с его содержанием в крови лиц зрелого возраста, а фибринолитическая активность крови увеличена на 21 % (Н.Н. Кипшидзе и соавторы, 1963).

Изменения в системе свертывания крови, наблюдающиеся в пожилом и старческом возрастах, очевидно, связаны с изменением обмена веществ, нарушением соотношения белковых фракций и сопутствующими явлениями, в частности, склеротическими изменениями. Повышение фибринолитической активности крови и уровня гепарина, по-видимому, является защитной реакцией на высокий уровень фибриногена и повышение коагуляционных свойств крови у лиц пожилого и старческого возраста.

Однако Л.А. Чакина и соавторы (1972) считают, что для лиц пожилого и старческого возраста характерными являются две особенности гемостаза: снижение общей коагулирующей активности крови и фибринолиза.

Таким образом, в отношении пожилого и старческого возраста нет четкого представления о системе гемостаза: с одной стороны - постулируется драматизм

ситуации в связи с повышением уровня антикоагулянтов в крови таких людей и замедлением фибринолиза на фоне повышенной активности плазменных факторов, а с другой – ослабление в старческом возрасте системы гемостаза и возрастание возможности геморрагий. Очевидно, особенности системы гемостаза при старении заслуживают особого внимания.

В.П. Балуда и соавторы (1992-1995) считают, что риск возникновения тромбозов у лиц старших возрастных групп особенно велик в связи с тем, что у них снижена антитромбогенная активность стенки сосуда (антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая). И.К. Коршунова (1991) полагает, что нарушения гемомикроциркуляции, истощение антитромбогенной способности стенки сосудов, изменение функциональных свойств тромбоцитов, ингибиторного потенциала системы гемостаза, развивающиеся по мере старения, создают предпосылки для возникновения тромбогенных, геморрагических и тромбогеморрагических осложнений.

Следует также учесть и тот факт, что с возрастом снижается активность антиоксидантной защиты и повышается уровень ПОЛ в организме, а это как установлено нами на большом экспериментальном и клиническом материале всегда сопряжено с усилением процесса сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и торможением фибринолитического потенциала крови (В.П. Мищенко и соавторы, 1980-2002).

Следовательно, при высокой адаптационной способности системы гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста в функционировании этой системы наступают заметные сдвиги. Вследствие повышения коагуляционного потенциала крови, структурных и функциональных изменений стенки сосудов, снижения ее антитромбогенной активности и гемодинамических расстройств, в частности, в сосудах микроциркуляции, способность крови к образованию фибрина, микротромбов и тромбоза повышается. Из-за непрерывного образования микросгустков или микротромбов в сосудах микроциркуляции и снижения фибринолиза может нарушаться метаболизм, нормальное диффундирование кислорода через капиллярную стенку, что может вести к старческой гипоксии, которая в свою очередь способствует активации гемостаза.

Таким образом, при исследовании функционального состояния системы гемостаза здоровых людей и, тем более, больных для получения корректных данных и заключения по ее функциональному состоянию у конкретного пациента необходимо в повседневной практике врачу учитывать возрастные особенности данной системы.

Глава 6. Система гемостаза при различных физиологических состояниях организма.

6.1. Система гемостаза у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности.

Необходимость постоянной адаптации человека к меняющимся условиям внешней среды, ускоряющемуся темпу жизни, повышению частоты межличностных отношений с частыми конфликтами заставляет человека интенсифицировать и качественно изменять свою психологическую активность. Однако в этих условиях устойчивость человека к эмоциогенным факторам зависит от структурных характеристик личности, ее психофизиологических детерминант. Адаптивная деятельность обеспечивается определенными свойствами темперамента. Такой биологически значимой переменной темперамента является соотношение эмоциональности и экстра-интроверсии. В основе этих переменных темперамента лежит такое свойство нервной системы, как динамичность (процессов возбуждения и торможения). Благодаря взаимовлиянию свойств темперамента достигается успешное приспособление людей к определенному диапазону требований объективной реальности и, следовательно, гармонизации индивидуальности.

Это приспособление, очевидно, отражается и на состоянии системы гемостаза, определяет ее индивидуальные особенности в зависимости от типологических свойств личности. Учет этих особенностей должен помочь в выявлении группы людей повышенного риска к тромбозам, тромбозам, со всеми вытекающими отсюда последствиями.

В нашей лаборатории (В.П. Мищенко и сотрудники, 1987-1993; З.К. Моргун, 1993) проведены наблюдения на 253 здоровых людях, которые были выделены в следующие группы по сочетанию у одного индивида выраженности экстра - или интроверсии и нейротизма: эмоционально- неустойчивые интроверты, эмоционально- устойчивые экстраверты. У всех обследованных определяли показатели как сосудисто - тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза.

У эмоционально – неустойчивых экстравертов мы наблюдали увеличение агрегационной активности тромбоцитов, что несомненно может приводить к нарушению реологических свойств крови и микроциркуляции у этих людей в соответствующих условиях. Эмоционально- устойчивые и эмоционально- неустойчивые лица отличались тем, что у вторых наблюдалось увеличение коагуляционной активности крови и фибринолиза на фоне снижения уровня антитромбина III. Эти изменения более выражены у интровертированных эмоционально- неустойчивых людей. Особенно выделены люди, относящиеся к эмоционально-неустойчивым экстравертам – у них на фоне сниженного коагуляционного потенциала наблюдали высокую фибринолитическую активность крови. А у эмоционально- устойчивых экстравертов при таком же коагуляционном фоне регистрировали снижение фибринолитической активности крови и антитромбина III.

У людей с разными проявлениями динамичности нервной системы выраженных индивидуальных различий в показателях свертывания крови и фибринолиза мы не обнаружили. Однако у людей с уравновешенностью нервных процессов коагуляционный потенциал снижен, а активность

антитромбина III повышена, т.е. в крови у этих людей больше имеется соединений, замедляющих процесс свертывания крови по сравнению с возбудимыми людьми. У гипервозбудимых людей (группа с "плоским типом" электроэнцефалограммы) на фоне гипокоагуляции наблюдали повышенную концентрацию фибриногена и активность фибринолиза, но ниже уровень антитромбина III.

Имюются у людей и индивидуальные особенности выделения факторов гемокоагуляции из сосудистой стенки. В специальных исследованиях нами обнаружено, что у эмоционально-неустойчивых людей больше освобождается в кровотоки веществ, снижающих ее коагуляционные свойства и повышающих фибринолиз. Это в наибольшей степени выражено у экстравертированных эмоционально-неустойчивых. У эмоционально-устойчивых людей реакция сосудистой стенки зависит от степени экстра-интроверсии личности. Так, у интровертированных эмоционально-устойчивых людей сосудистая стенка в ответ на венозную окклюзию выделяет в кровоток вещества антикоагулянтной природы, но не антитромбин III (он у них и так на более высоком уровне, чем у других групп людей), а другие антикоагулянты и вещества, усиливающие фибринолиз. У экстравертированных эмоционально-устойчивых людей сосудистая стенка не выделяет антитромбин III, а вещества, способствующие свертыванию крови (тромбопластин) и фибринолизу (тканевой активатор плазминогена).

Таким образом, степень гемокоагуляции у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями личности зависит от способности сосудистой стенки выделять в кровоток вещества с преимущественными про-, антикоагулянтными или фибринолитическими свойствами. В определенной мере такая реакция сосудистой стенки у людей с различными типами темперамента связана с особенностью процессов ПОЛ и активностью ФАС в ней. Так, сосудистая стенка эмоционально-устойчивых людей, интровертов и людей с уравновешенностью нервных процессов способна выделять антиоксидантные ферменты, особенно глутатион, что приводит у этих людей к снижению ПОЛ (в основном к замедлению накопления конечных продуктов ПОЛ). Это отражается, но по-разному, на коагуляционных свойствах крови и фибринолизе. Так, у всех групп увеличивается фибринолитическая активность, но изменение в сторону гипокоагуляции под влиянием сосудистой стенки наблюдали у людей с уравновешенностью нервных процессов и у интровертированных эмоционально-устойчивых людей. В целом, у интровертированных и эмоционально-устойчивых людей мы наблюдали усиление процессов свертывания крови в ответ на венозную окклюзию, несмотря на способность их сосудистой стенки выделять антиоксидантные ферменты, приводящие к снижению перекисного окисления липидов. Здесь играют роль индивидуальные особенности сосудистой стенки по освобождению в кровоток веществ, усиливающих свертывание крови. У экстравертированных эмоционально-неустойчивых и возбудимых людей, несмотря на невыраженное снижение ПОЛ под влиянием сосудистой стенки, по сравнению с другими группами, наблюдали снижение свертывающего потенциала крови. Вероятно, это связано с выделением после венозной окклюзии фермента супероксиддисмутазы, что не наблюдалось у других групп,

и индивидуальными свойствами сосудистой стенки этих людей выделять антитромбопластические вещества.

Хотя все эти колебания системы гемостаза у людей с различными индивидуально-типологическими особенностями не выходили за пределы физиологических, тем не менее, мы считаем, что они могут накладывать определенный отпечаток на функционирование этой системы в условиях эмоционального напряжения (тем более стресса) и, тем более, при патологии.

6.2. Группы крови по системе АВ0 и гемостаз.

Одной из генетических характеристик организма являются группы крови системы АВ0. Групповая принадлежность не служит для человека безразличным селекционным свойством, а является проявлением индивидуальной биохимической настройки организма, обеспечивает индивидуальную способность специфически реагировать на различные факторы окружающей среды. Групповые маркеры крови определяют особенности гемостаза у здоровых людей. Изначально же повышенный генетически определенным гемокоагуляционный потенциал может служить благоприятным фоном для развития сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В нашей лаборатории (В.П. Мищенко и сотрудники, 1978-1982; Г.А. Лобань, 1982) в наблюдениях на 655 донорах, установлено, что показатели микроциркуляторного гемостаза были неодинаковы у людей с различными группами крови. Так, у лиц с фенотипом А наблюдалось укорочение длительности времени кровотечения, что, вероятно, было связано с обнаруженным у них наиболее высоким содержанием тромбоцитов в крови. Адгезивно-агрегационные свойства кровяных пластинок не зависели от групповой принадлежности. Однако, время агрегации было наиболее продолжительным у индивидуумов с А группой крови. Фенотип по группам крови накладывает определенные особенности на ретракцию сгустка, которая у лиц с группой А была наибольшей. Все эти факты свидетельствуют о том, что у индивидуумов с этой группой крови повышены функциональные свойства тромбоцитов, обеспечивающие надежность гемостаза через ретракцию сгустка.

При сравнении показателей коагулограммы бестромбоцитной плазмы у людей с различными группами крови по системе АВ0, мы установили, что прокоагулянтные свойства такой плазмы наиболее высока у лиц с антигеном А и В. У людей с группой крови А наибольшая активность фибринстабилизирующего фактора.

Прокоагулянтные свойства эритроцитов наиболее выражены у лиц с антигенами А и В групп. Это может быть обусловлено адсорбцией факторов свертывания на их цитоплазматическую мембрану из плазмы. Кроме того, большое значение на уровень коагуляционного потенциала крови оказывают биохимические процессы, происходящие в мембранах форменных элементов, определенный уровень которых в значительной степени зависит от их групповой принадлежности. К таким биохимическим процессам относится перекисное окисление липидов, которое усиливает коагуляционные свойства крови. Нами установлено, что эритроциты, содержащие антиген А более чувствительным к перекисному гемолизу, чем красные клетки 0 группы крови. При определении активности ферментов антиоксидантной системы мы

установили, что каталазный индекс в эритроцитах группы крови А был выше, а в эритроцитах группы В ниже, чем в красных клетках 0 группы. Т.е. активность каталазы была наиболее низкой в эритроцитах, содержащих агглютиноген А, а самой высокой – в красных кровяных тельцах 0 группы.

Низкий уровень каталазы у людей с А группой крови, возможно, не обеспечивает полное разрушение перекиси водорода. Тенденция к повышению пероксидазной активности крови у людей с фенотипом А, вероятно, служит компенсаторной реакцией организма. Однако, по-видимому, не является достаточной. Перекисная резистентность остается наиболее низкой у людей с А группой крови.

Перекисное окисление липидов, происходящее в мембранах клеток у лиц с фенотипом А, в достаточной мере не ограничено естественной антиоксидантной защитой, что и приводит к более значительному накоплению продуктов ПОЛ. Последние вызывают структурные и функциональные нарушения мембран клеток тканей сердечно-сосудистой системы, что может привести к выходу из них прокоагулянтов в плазму, усиливающих ее коагуляционные свойства. Именно поэтому гемокоагулирующие свойства плазмы людей с А группой крови наиболее выражены. Кроме того, возможно, что эритроциты адсорбируют выпавшие прокоагулянты на своей поверхности, что приводит к повышению гемокоагулирующих свойств красных клеток крови. Однако ПОЛ происходит и в мембране самого эритроцита. Это вызывает повышение проницаемости эритроцитарной мембраны, прокоагулянты тканей или из самой поврежденной мембраны поступают внутрь клеток и увеличивают их коагулирующие свойства. О возможности существования такого механизма говорит тот факт, что гемокоагулирующие свойства разрушенных эритроцитов, содержащих агглютиногены системы АВ0, также наиболее высоки. О меньшей устойчивости мембраны красных клеток крови группы А к повреждающим воздействиям указывает на снижение устойчивости к кислотному гемолизу эритроцитов этой группы крови.

По нашим данным электрофоретическая активность эритроцитов у лиц с фенотипом А ниже, чем у лиц 0 группы. Снижение электрического заряда эритроцитов, содержащих агглютиноген А, возможно, облегчает адсорбцию на их поверхности коагулологически активных веществ из плазмы, которых, как мы установили, у людей с фенотипом А больше, чем у лиц с другими группами крови. Кроме того, снижение электрического заряда способствует сближению клеток на расстояния, достаточные для образования межклеточных молекулярных связей и агрегации эритроцитов.

При исследовании тканевого звена системы гемостаза мы установили, что тромбопластическая активность наиболее высока в экстрактах мышечной ткани людей с группой крови А, у них же и наиболее выражены гемокоагулирующие свойства слюны.

Трудно предположить, что комплекс генов, отвечающих за групповую принадлежность, сохранился бы в ходе эволюции, если бы их продукты не играли определенную функциональную роль в клеточной мембране. Вопрос о путях влияния антигенов системы АВ0 на функции организма изучен не достаточно, но мы можем высказать следующие предположения о возможном механизме изучаемых реакций. Так, например, возможно, что обнаруженная взаимосвязь между групповой принадлежностью и системой гемостаза

объясняется тем, что ген, обуславливающий группу крови, одновременно определяет биохимический тип организма человека. О плейотропном действии генов системы АВ0, определяющих их влияние на органы кровообращения, например, показано в ряде исследований (А.А. Дзинский и соавторы, 1977).

Генетические влияния энзимных различий может проявляться как внутри системы гемостаза (возрастные изменения концентрации отдельных факторов свертывания крови, увеличение числа и повышение функциональной активности тромбоцитов, усиление прокоагулянтных свойств эритроцитов и другое), так и оказывать опосредованное позитивное или негативное влияние на свертывающую способность крови (повышение уровня ПОЛ мембран клеток крови и тканей сердечно-сосудистой системы, снижение активности ФАС и другое). Сегодня известно, что лица с фенотипами А, В, и АВ более часто подвержены тромботическим заболеваниям, тогда как у индивидуумов с группой 0 чаще наблюдаются кровотечения (З.С. Баркаган, 2001; Р. Адам, 1996, 2001). Возможно, данная закономерность связана с тем, что гены локуса АВ0 оказывают позитивное влияние на свертывающую способность крови, тогда как локус Н не обуславливает такого воздействия. Или группоспецифические вещества системы АВ0 способны непосредственно стимулировать свертывание крови. Ведь не случайно эритроциты в наших исследованиях, содержащие агглютиногены А и В, обладали большей прокоагулянтной активностью, чем не имеющие этих антигенов. Мышечная ткань и слюна, содержащие значительно меньшее количество группоспецифических веществ, обладали и менее выраженными различиями в коагуляционных свойствах

Таким образом, вышеописанные механизмы могут иметь определенное значение в существующей взаимосвязи групповой принадлежности и свертывающей способности крови. Особо это касается людей с группой А. Мы считаем, что особенности системы гемостаза у людей с различными группами крови системы АВ0 (а возможно и других) необходимо учитывать как в лабораторной практике для оценки гемокоагулирующей активности изучаемых субстратов (отдельных компонентов крови, слюны, тканей), так и в клинике для разработки дифференцированной профилактики и лечения различных заболеваний, в первую очередь, патологии сердечно-сосудистой системы.

6.3. Биологические ритмы и система гемостаза.

Система гемостаза, компоненты ее составляющие имеют свой биологический ритм функционирования – суточные, сезонные и другие.

Суточный биоритм системы гемостаза детально описан и проанализирован в работах В.П. Балуды и соавторов (1978), С.А. Георгиевой (1964), Р.М. Заславской и соавторов (1973), А.Ш. Бышевского и соавторов (1986), Б.И. Кузника и соавторов (1981-1991), Т.М. Байчука (1998) и других.

Анализ этой литературы показывает, что имеются суточные колебания тромбоцитов в крови. У человека в вечерние и ночные часы количество тромбоцитов уменьшается, достигая минимума в 2-4 часа ночи, затем постепенно увеличивается в утренние часы и днем. Рост числа тромбоцитов в утренние и, особенно, в дневные часы сопровождается снижением их адгезивных свойств, которые наиболее высоки именно в ночное время.

Свертываемость крови и ее фибринолитическая активность выше в дневные часы. Так, максимальная концентрация фибриногена наблюдается в 17 часов, а минимальная в 2 часа ночи. Тромбиновое время максимально укорочено в 22 часа, протромбиновое – в 12 и 17 часов. Обнаружена однозначная направленность изменений концентрации факторов V и VII в течение суток, с уменьшением их содержания в пред- и послеполуденные часы и максимальным увеличением в 2 часа ночи.

Суточный ритм гемостаза зависит от возраста обследуемых. Так, у лиц молодого возраста тенденция к гиперкоагуляции наблюдается в дневные часы, фибринолитическая активность, наоборот, подавляется в послеполуденное время и выравнивается к ночи. У здоровых лиц среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми обнаружена большая направленность к гиперкоагуляционному сдвигу в вечерние часы и меньшая – в полуденное и послеполуденное время. В ночные часы все показатели соответствовали данным, определяемым в 7 часов утра. Фибринолитическая активность крови здоровых людей пожилого в отличие от лиц молодого возраста в различные часы суток достоверно не отличается.

Суточные колебания гемостаза теряют свою закономерность при патологии. Так, у больных инфарктом миокарда (обследованы в острый, подострый и период рубцевания) извращена закономерность суточных колебаний показателей системы гемостаза, свойственная здоровым людям такого же возраста. Если у здоровых в 2 часа ночи и в 7 часов утра наблюдается гипокоагуляционный сдвиг, то у больных инфарктом миокарда обнаружен четкий гиперкоагуляционный сдвиг в вечерние и ночные часы и значительное торможение фибринолиза (Н.М. Сазонова, 1972). На основании данных исследований автор приходит к заключению, что для предотвращения угрозы повторных тромбозов у больных инфарктом миокарда необходимо пересмотреть систему антикоагулянтной терапии с целью усиления ее в вечерние часы и ночное время.

В старческом возрасте суточные колебания системы гемостаза менее заметны.

Имеются данные, что у здоровых лиц во время сна не изменяется в крови концентрация протромбина, фибриногена и других факторов свертывания крови и фибринолиза. Во время гипнотического сна, при внушении о том, что “Ваша кровь приобретает способность быстро свертываться” наблюдали укорочение времени свертывания крови. Однако это же происходит и без соответствующего внушения во время сеанса гипноза (Д.М. Зубаиров, 1966).

Таким образом, в течение суток функциональное состояние системы гемостаза здоровых людей изменяется, что свидетельствует о наличии суточного (циркадного) биологического ритма функционирования этой системы. Однако, эти изменения, в связи с надежностью функционирования системы гемостаза (фактор избыточности компонентов плазменного гемостаза, их дублирование в различных морфологических структурах – форменных элементах, тканях, органах) не нарушают гемостатический гомеостаз и образование гемостатического тромба в поврежденном сосуде в различные часы суточного ритма.

Вместе с тем, необходимо иметь в виду, что на протяжении суточного цикла может изменяться взаимоотношение системы гемостаза с другими защитными реакциями крови (калликреин-кининовой, комплемента, антиоксидантной и другими). Поэтому может измениться и чувствительность системы гемостаза к тем или иным фармакологическим препаратам, например, экзогенным антиагрегантам, антиоксидантам, антикоагулянтам и другим. Решение этой проблемы на основе хронофармакологии сложно в связи с тем, что по сути дела никто реально не определяет суточный цикл системы гемостаза у каждого конкретного пациента. Правильный же подход к этой проблеме позволил бы ближе (адекватнее) подойти не только к пониманию механизма участия системы гемостаза при воздействии на организм различных раздражителей, но и наметить пути более эффективной профилактики и лечения больных.

Многодневные биоритмы системы гемостаза. При исследовании функционального состояния системы гемостаза выявлены значительные индивидуальные колебания в степени агрегации тромбоцитов в различные дни месяца. Она от резко выраженной (что связывают с циркуляцией в сосудистом русле чувствительных к адреналину тромбоцитов) изменяется в сторону ее полного отсутствия (резистентные к индукторам агрегации тромбоциты). Эти изменения агрегации не зависят от количества тромбоцитов, концентрации холестерина или приема пищи. Считают, что они зависят от чувствительности рецепторов тромбоцитов к определенным индукторам агрегации, содержания цАМФ и активности аденилатциклазы тромбоцитов, состояния антиагрегационной активности сосудистой стенки, содержания простаглицина в крови в различные периоды многодневного биологического ритма системы гемостаза. Это обуславливает изменение свертываемости крови и фибринолиза.

Сравнительное изучение степени агрегации тромбоцитов здоровых людей в положительную и отрицательную фазу физического цикла показало, что при отрицательной - количество тромбоцитов в среднем на 12 % выше, чем при положительной. Максимальная агрегация тромбоцитов в отрицательную фазу наблюдалась через 1 минуту после добавления к богатой тромбоцитами плазме индуктора агрегации, а в положительную фазу – на 6-ой минуте. Таким образом, у здоровых людей в отрицательную фазу физического цикла агрегация тромбоцитов наступает раньше и степень ее более выражена, чем в положительную. В отрицательную фазу фибринолитическая активность крови и, в частности, активатора плазминогена выше, чем в положительную.

Отмечены также ритмы большей продолжительности (от 9 до 10 дней) для мужчин и от 6 до 8 дней – для женщин в отношении фибринолитической активности (Г.В. Андреев, 1981).

Сезонные биоритмы системы гемостаза. Окологодовые (сезонные) ритмы функционирования системы гемостаза тесно сопряжены с иммунными, они являются неустойчивыми. В весенние месяцы, как правило, наблюдается активация систем гемостаза и иммуногенеза. Это находит свое выражение в укорочении времени рекальцификации плазмы, каолин-кефалиновом времени, увеличении содержания фибриногена, снижении концентрации антитромбина III и усилении зуглобулинового фибринолиза.

На состояние гемостаза и иммуногенеза активирующее влияние оказывают разнонаправленные изменения атмосферного давления и температуры воздуха, которые наиболее часто встречаются в весеннее время. В дни геомагнитных возмущений обнаружено укорочение времени рекальцификации плазмы, каолин-кефалинового времени, тромбинового времени, уменьшение суммарной антитромбиновой активности, усиление зулбулинового лизиса сгустка. Со стороны системы иммунитета наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, снижение содержания Т- и В-лимфоцитов (С.Л. Лащенко, 1986).

По нашим данным (В.П. Мищенко и соавторы, 1985-1987) сезонные изменения функциональных свойств тромбоцитов зависят от антиагрегационных особенностей сосудов (весной эта активность ниже, чем осенью) и антиоксидантной обеспеченности организма. Повышение активности ПОЛ на фоне сниженной ФАС, наблюдаемые зимой и весной, приводит к усилению агрегационных свойств тромбоцитов, активации тромбоцитарных факторов свертывания крови и снижению антиагрегационной активности сосудистой стенки. Осенью, в связи с повышением антиоксидантного фона организма и малой активностью ПОЛ, показатели, характеризующие функциональные свойства тромбоцитов (агрегация, активность факторов свертывания крови) снижены, а антиагрегационная активность сосудистой стенки повышена.

Результаты сезонного изменения показателей гемокоагуляции позволяют заключить, что в периоды, ограниченные тем или иным временем года, при соблюдении стандартных условий отбора крови, индивидуальная вариабельность значительно ниже и существенные сдвиги не выявляются. По данным А.Ш. Бышевского и соавторов (1986) четко прослеживается в этих условиях усиление свертывающей активности к осени и снижение в зимний период. Общая антитромбиновая активность также ниже зимой. Следовательно, зимняя гипокоагуляция не связана с активацией антикоагулянтов, а носит иной характер.

Б.И. Кузник и соавторы (1981-1991) считают, что у здоровых людей имеются околгодовые ритмы функционирования системы гемостаза и иммуногенеза с периодами максимальной и минимальной активности. В весенние месяцы, как правило, регистрируется активация гемостаза и иммуногенеза.

В.П. Балуда и соавторы (1995) показали, что в осеннее время развивается гиперкоагуляция, а весной наблюдается сдвиг в системе гемостаза в сторону гипокоагуляции. У больных же с ишемической болезнью сердца сезонный биологический ритм системы гемостаза нарушен и наблюдается сдвиг в сторону гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов и снижения фибринолитической активности крови во все сезоны года. Наиболее выраженная свертываемость крови наблюдается зимой и весной.

Значимые изменения в коагуляционном и тромбоцитарном звеньях системы гемостаза и ПОЛ происходят в весенний период у молодых здоровых лиц (Е.А. Якимова, 2002).

Представленные данные указывают на то, что при анализе коагулограммы каждого конкретного человека (здорового или больного) необходимо учитывать биологический ритм функционирования системы гемостаза

суточного и сезонного характера. Это позволит более корректно проводить мероприятия по восстановлению нарушенного состояния данной системы.

Биоритмы, связанные с солнечной активностью и гемостаз. Изменения солнечной активности происходят периодически. Выделяют следующие циклы: 27 суточный (связанный с обращением Солнца вокруг оси, от которого зависит число магнитных бурь в околоземном пространстве на протяжении суток), полугодовые циклы (с максимальным числом магнитных бурь в марте-апреле и сентябре-октябре), двухлетние, шестилетние, 11 и 22-летний цикл, вековой и более длительные. Все они взаимосвязаны и оказывают влияние на живые организмы, их функциональное состояние, изменяют параметры отдельных показателей различных систем и реактивность организма.

Одним из первых исследователей в области гелиобиологии был А.Л. Чижевский (1976). Он показал принципиальную возможность гелиоэпидемических связей и наметил пути изучения их механизма на примере некоторых распространенных инфекционных заболеваний. Особенно большой вклад в разрешение этой проблемы внесла А.Т. Платонова (1967-1971). Она показала, что свертываемость крови у здоровых людей меняется в течение 11-летнего цикла в соответствии с изменением солнечной активности. В годы повышенной солнечной активности в крови здоровых людей в большинстве случаев наблюдалось усиление свертывания крови. Было установлено также прямая корреляционная зависимость повышения фибринолитической активности крови с солнечными вспышками 27-дневного цикла.

Исследованиями ряда авторов показано, что в магнитноактивные дни заболеваемость инфарктом миокарда, возникновение стенокардических болей, гипертонических кризов, мозговых инсультов и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем в магнитно-спокойные дни (Рывкин Б.А. и соавторы, 1964; Новикова К.Ф. и соавторы, 1965-1971). Следует отметить, что для смертности эта тенденция более четка, чем для заболеваемости. Так, при умеренных геомагнитных возмущениях смертность от инфаркта миокарда наблюдалась в 1,5 раза, а при сильных возмущениях — почти в 3 раза чаще, чем в магнитно-спокойные дни. Рост приступов стенокардии и мозговых инсультов наблюдается в день магнитной бури и в два последующих дня. По всей видимости, необходимо считаться с влиянием солнечной активности на гемостаз и сердечно-сосудистую систему.

Цикличность биологических ритмов системы гемостаза с фазами повышения и снижения активности и их нарушения должна учитываться в практической деятельности врача при профилактике тромбоэмболических осложнений, кровотечений, лечении антикоагулянтами и фибринолитическими препаратами.

6.4. Влияние климата и метеословий на систему гемостаза.

На функциональное состояние системы гемостаза оказывают влияние и биотропные факторы: в одних районах зима холодная, длинная и суровая, а лето короткое и прохладное; в других — ранняя весна, жаркое лето и поздняя осень, короткая зима. Наблюдаются значительные перепады влажности, температуры, ясного и пасмурного неба, барометрического давления. Такая разница метеословий сказывается на физиологических функциях организма, в том числе, и реакциях гемостаза.

Большая работа по изучению влияния этого фактора на гемостаз была проведена В.П. Балудой и соавторами (1978, 1995). Под их наблюдением находились практически здоровые люди в возрасте 20-45 лет (мужчины и женщины), обследованные в стандартных условиях (утром, натощак, кровь брали из локтевой вены с предосторожностями, предупреждающими даже частичное ее свертывание и гемолиз; у женщин в межменструальный период). По результатам анализов выводили средние значения. Несмотря на относительную однородность большой группы практически здоровых людей, обследованных в различных регионах (Россия, Грузия, Таджикистан) средние величины “нормы” и физиологические ее границы для ряда показателей были очень широкие. Даже в одном и том же регионе крайние параметры “нормальных границ” также широки.

Б.И. Кузник и сотрудники (1981-1991) показали, что выраженное влияние активирующего характера на гемостаз и иммуногенез оказывали изменения температуры воздуха и атмосферного давления, что более всего характерно для весеннего периода времени.

В.П. Балуда и соавторы (1995) считают, что широкие колебания “нормальных границ” у жителей одного и того же региона обусловлены тем, что показатели “нормы” установлены при исследовании функционального состояния системы гемостаза в различные сезоны года и различные дни многодневного цикла функционирования. При этом не учитывались колебания функционального состояния системы гемостаза в течение суток, многодневный ритм, сезонная динамика и колебания, связанные с изменением солнечной активности.

При изучении свертываемости крови у здоровых людей на протяжении месяца авторами выявлено, что изменения функциональной активности системы гемостаза, или отдельных ее показателей, связаны не столько с индивидуальными различиями в течение одного и того же исследования, сколько с различиями функциональной активности в отдельные дни месяца, т. е. обусловлены многодневными биологическими ритмами функционирования системы гемостаза. Поэтому при обычном усреднении показателей трудно вывести какую-либо норму. При обследовании коагулограммы конкретного лица и сравнении ее с литературными данными необходимо учитывать особенности нормы, характерной для конкретного региона проживания.

Если обратиться к данным литературы, то можно обнаружить, что приводимые различными авторами результаты – это средние величины. И разные авторы дают свои данные нормы. Как же быть в данном случае с анализом крови конкретного человека. Надо помнить, что быстрые и внезапные изменения погоды и прохождение циклонов представляют опасность для метеочувствительных людей, особенно в послеоперационном периоде, когда риск тромбоэмболических осложнений у них итак велик, а в данном случае он еще больше возрастает. Метеочувствительным больным, особенно страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы и тромботической болезнью, в периоды выраженных метеорологических колебаний, повышения солнечной активности, солнечных вспышек следует проводить мероприятия по тромбопрофилактике.

6.5. Система гемостаза у людей, проживающих в горах.

В горах влияние на гемостаз оказывает гипоксия. Степень этих изменений в гемостазе будет зависеть от ее выраженности.

Одним из условий, определяющих влияние гипоксии на гемостаз, является понижение парциального давления кислорода, пропорционально увеличению высоты над уровнем моря (высокогорье). Здесь, правда, не единственный фактор может повлиять на реакции гемостаза. К ним можно также отнести быстрые температурные перепады, сухость воздуха, усиленная солнечная радиация и ионизирующее излучение. Однако, сопоставление показателей гемостаза у жителей разных по высоте относительно уровня моря районов, позволяет отчасти судить о влиянии гипоксии на этот процесс.

В этом отношении интересные исследования проведены В.А. Исабаевой (1983). По ее данным общая свертывающая способность крови у жителей предгорья несколько выше, чем у жителей европейской равнины. Отличительной особенностью жителей предгорья является сравнительно низкий уровень в их крови антикоагулянтов. По-видимому, с этим и связано то, что у них более высокий свертывающий потенциал. Тщательный анализ этих данных показывает, что у жителей предгорья по сравнению с равниной, модифицирующее влияние на систему гемостаза оказывают не климатические и погодные условия, а парциальное напряжение кислорода. На Украине эти данные могут быть учтены в условиях Прикарпатья и Карпат.

У жителей поселков, расположенных на высоте 3000 м, обнаружены примерно такой же направленности сдвиги, что и жителей среднегорья. На высоте 4000 м и более найдены признаки гипоккоагуляции (особенно на высоте 4500 м). Повышается у жителей этих районов антикоагулянтная и, особенно, фибринолитическая активность крови.

Интересны данные на людях в условиях адаптации к пребыванию в горах. Так, на третьи сутки у большинства обследованных наблюдается склонность к гипоккоагуляции, которая сохранялась на 10-40-ые сутки наблюдения. Одновременно выявлено увеличение числа тромбоцитов и особенно их юных форм, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов. В первые дни пребывания в условиях высокогорья активируется фибринолиз, одновременно в 4-5 раз возрастает количество фибриногена и продуктов его распада. При длительном пребывании в условиях высокогорья фибринолиз остается высоким, концентрация фибриногена падает, содержание его продуктов деградации остается повышенным.

Все эти сдвиги в системе гемостаза обнаруживались в период индивидуальной адаптации человека к условиям высокогорья вне зависимости от специфики ландшафта и погодно-климатических реакций. Это дало основание автору для заключения о влиянии парциального давления кислорода на гемостаз.

Вместе с тем, в ряде экспериментальных работ показано, что при гипоксии, вызываемой понижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, наблюдается гиперкоагуляция, что связывают с усиленной секрецией адреналина (В.П. Балуда и соавторы, 1961; В.П. Мищенко, 1968-1972). Адреналин непосредственно активирует свертывание крови и вызывает освобождение тканевого фактора из сосудистой стенки. Развитие же последующей гипоккоагуляции может иметь вторичное происхождение.

6.6. Влияние гипокинезии на систему гемостаза.

Гипокинезия сопровождается выраженными изменениями системы гемостаза. Это убедительно показано в работах Е.И. Чазова и соавторов (1963-1966), Г.В. Андреевко и соавторов (1968), О.Д. Анашкина (1969), В.И. Инчиной (1978), В.П. Мищенко и соавторами (1985-2000) и других.

Изменения гемостаза при гипокинезии возникают спустя некоторое время от ее начала. Так, при фиксации в постели в течение трех суток лишь у отдельных людей происходят изменения фибринолиза, а спустя 20 суток это происходит у всех обследованных.

У животных же, для которых пребывание в фиксированном состоянии совершенно необычно, изменения свертывания крови наступают значительно раньше. Уже после первой фиксации у кроликов, например, увеличивается в крови активность фибринолиза, а к 8-12 повторению тотчас же после фиксации развиваются признаки гиперкоагуляции.

Однако имеются данные о том, что у людей при фиксации также наблюдается изменение гемокоагуляции. Так, у них в начальные сроки длительной гипокинезии коагулирующая активность крови возрастает, а в последующем (через 8 дней) она не изменяется и лишь к 28 дню развивается гипокоагуляция и активация фибринолиза. Наличие фазных изменений при гиподинамии было подтверждено и в экспериментах на животных. Так, на 7-14 день гиподинамии снижается тромбопластическая и антигепариновая активность сосудистой стенки и миокарда с нормализацией этих показателей к 30-ому дню опыта.

По данным Л.М. Филатовой (1978) длительная гипокинезия (строгий постельный режим на 49 суток) вызывала повышение активности факторов VIII, IX, XIII на 42 сутки постельного режима. К этому же времени возросло и количество фибриногена. После восстановительного периода, который длился 25 суток, наступало снижение активности этих факторов. При изучении свертывающей активности крови у здоровых людей, находящихся в условиях гиподинамии в течение 30 дней были получены также выраженные гипокоагуляционные сдвиги (В.В. Альфонсов, 1978).

По мнению Л.П. Свиридкиной (1979), гиподинамия вызывает фазные изменения свертывания крови, которые зависят от длительности ограничения подвижности. Ею было показано, что иммобилизация животных в течение 7-14 суток вызывала гиперкоагуляционные изменения с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Дальнейшее ограничение подвижности до 30-45 суток приводило к явлениям гипокоагуляции. Мы полагаем, что такие изменения свертывания крови при гипокинезии обусловлены недостаточностью ФАС. Нами, в частности установлено, что при 30-дневной гипокинезии у крыс развивается снижение активности ФАС, усиление процессов ПОЛ в тканях и повышение уровня холестерина и кальция в крови. Экспериментальная антиоксидантная недостаточность вызывает у крыс начальные проявления синдрома пероксидации и развитие гиперхолестеринемии и гиперкальциемии – в целом изменения, аналогичные тем, что наблюдаются при 30-дневной гипокинезии. В условиях экспериментального или сезонного снижения поступления алиментарных биоантиоксидантов возникает развитие синдрома пероксидации, развитие гиперхолестеринемии и более резкое нарастание уровня кальция в крови.

Глутатион тормозит развитие биохимических нарушений при гипокинезии, при экспериментальной антиоксидантной недостаточности и при их сочетании, снижает уровень ПОЛ и предупреждает развитие гиперкальциемии. Параллельно с этими изменениями происходили и нарушения процесса гемостаза, а также его нормализация под влиянием антиоксидантов (В.П. Мищенко и соавторы, 1985-2000).

Представленные отдельные сведения, свидетельствуют о том, что при гипокинезии наблюдаются двухфазные изменения в системе гемостаза: первичная гиперкоагуляция и последующая гипокоагуляция. Это протекает более бурно у животных, медленнее – у человека. Гиперкоагуляция, по-видимому, в основном, связана с активацией ПОЛ и как результат с нарушением микроциркуляции, увеличением вязкости, снижением текучести крови, ростом агрегации форменных элементов, изменением гематокрита. В результате эта реакция сопровождается уменьшением и значительным замедлением капиллярного кровотока и обогащением капиллярной крови тканевым фактором вследствие нарушения целостности мембран эндотелия, вызванным активацией ПОЛ. Гипокоагуляция обусловлена не только появлением антикоагулянтов в крови (в том числе и вторичных), но и потреблением прокоагулянтов в связи с активацией ПОЛ и свертывания крови.

6.7. Влияние гиперкинезии на систему гемостаза.

6.7.1. Статическая физическая нагрузка и гемостаз.

Физическая нагрузка в виде статической изменяет содержание и активность ряда компонентов системы гемостаза. Так, мышечная работа вызывает развитие тромбоцитоза (А.А. Маркосян, 1968) и усиление адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (Perani C. Et.al., 1979). В крови во время мышечной статической работы изменяется концентрация фибриногена (Е.С. Жуковская, 1966), протромбина, факторов V, VII (А.А. Маркосян, 1968), VIII (Bennet et.al., 1972), XII (Egeberg O., 1963).

Анализ этих данных свидетельствует о том, что в условиях интенсивной мышечной работы уже в первые минуты возникает склонность к гиперкоагуляции. Решающую роль в этом играют не только тромбоциты, но и повышение активности многих плазменных факторов свертывания крови. В качестве причины развития гиперкоагуляции при мышечной нагрузке авторы выделяют следующие: гипердреналинемию (она приводит к активации свертывания крови и фибринолиза), гипоксию (активирует все звенья гемостаза), выделение факторов свертывания крови из разрушающихся при физическом напряжении форменных элементов и сосудистой стенки. Можно полагать, что при физической нагрузке такого характера изменения в системе гемостаза носят фазный характер, как и при кислородной недостаточности.

Вместе с тем, имеются и другие объяснения изменениям в системе гемостаза на однократную физическую нагрузку (на велоэргометре в течение 20 минут) у людей (Е.А. Якимова, 2002). Ею показано, что однократная мышечная нагрузка вызывает у испытуемых (453 практически здоровых добровольца 18-25 лет) гемоконцентрацию, увеличение в крови содержания фибриногена, антитромбопластинов, активаторов фибринолиза и все это не изменяет время свертывания крови и ее суммарной фибринолитической

активности. Направленность и выраженность реакций системы гемостаза при такой нагрузке носит индивидуальный характер и связана с исходным состоянием: при гипокоагулемии в покое работа вызывает, как правило, рост свертывающих потенциалов крови, при гиперкоагулемии – их снижение. При низкой фибринолитической активности происходит ее стимуляция, при высокой – угнетение. Эти связи носят корреляционный характер и описываются линейными уравнениями. Эти индивидуальные изменения коагулирующих свойств цельной крови в связи с исходным состоянием под влиянием нагрузки в течение года достаточно стабильны. Аналогичные изменения фибринолитической активности наблюдаются лишь летом и осенью.

Существуют группы лиц, реагирующие в течение всего года на мышечную деятельность постоянными (стабильными) по направленности изменениями в системе свертывания крови и фибринолиза: гипер - или гипокоагулемическими, гипер - или гипофибринолитическими. Часть испытуемых дают непостоянную (нестабильную) реакцию. Стабильные группы реагирования имеют характерные для них особенности реакции системы гемостаза на физическую нагрузку. Наиболее выраженные отличия реакций плазменного и тромбоцитарного звеньев гемокоагуляции на физическую нагрузку у лиц с различными типами реагирования наблюдаются весной, а особенности исходного состояния и реакции фибринолитической системы крови – весной и осенью. У представителей гиперкоагулемического типа весной происходит усиление коагулирующих потенциалов плазмы и снижение функциональной активности тромбоцитов, в группе с противоположной реакцией – повышение антикоагулянтных свойств плазмы и мобилизация функций тромбоцитов. В гиперфибринолитической группе весной и осенью происходит более выраженная активация фибринолитической активности крови, в гипофибринолитической – ее угнетение. Ответ гемокоагуляции и фибринолиза на физическую нагрузку имеет сезонную специфику, тесно связанную с индивидуальными типологическими особенностями системы гемостаза человека.

С.П. Голыщенко (2001) предлагает гемостазиологические типы конституции человека, в основу классификации которых положены 3 основных критерия ответа системы гемостаза на стимул: стабильность (постоянство ответа), согласованность и направленность. В соответствии с ними выделены следующие гемостазиологические группы (типы): стабильные (однонаправленные и разнонаправленные), смешанные и нестабильные. Среди лиц со стабильным типом реакции, при которых отмечается относительное постоянство системы свертывания и фибринолиза встречаются: стабильный гиперкоагулемический-гиперфибринолитический, стабильный гипокоагулемический-гипофибринолитический, стабильный гипокоагулемический-гиперфибринолитический и стабильный гиперкоагулемический-гипофибринолитический типы конституции. Стабильные типы встречаются в 48,5 % случаев (Е.А. Якимова, 2002). Смешанные типы, характеризующиеся постоянной реакцией одного и непостоянством другого звена гемокоагуляции, представлены четырьмя типами: стабильно гиперкоагулемическим – нестабильно фибринолитическим, стабильно гипокоагулемическим – нестабильно фибринолитическим, нестабильно коагулемическим – стабильно гиперфибринолитическим и нестабильно

коагулемическим—стабильно гипофибринолитическим. Всего среди обследованных людей таких встречается 36,4 %.

Нестабильный тип конституции, для которого характерна непостоянная, нестабильная реакция как гемокоагуляции, так и фибринолиза, по данным авторов, выявлялся в 15,1 % случаев. На основании результатов этих исследований авторы делают вывод о том, что в реакциях системы гемостаза на физическую нагрузку определенное значение имеют сезонные факторы, однако более значимыми являются индивидуальные конституциональные особенности человека.

6.7.2. Динамическая физическая нагрузка (оздоровительный бег) и система гемостаза.

Одним из видов динамической физической нагрузки является оздоровительный бег. Этому виду нагрузки посвящено большое количество работ. Однако проблема гемостаза была детально изучена при оздоровительном беге в наших работах (В.П. Мищенко и соавторы, 1990-2002; Е.Л. Еремина, 1990-2002; П.И. Губка, 1998).

Из этих работ следует, что систематическое занятие оздоровительным бегом способствует замедлению времени образования фибринового сгустка в плазме у мужчин и женщин. Время лизиса эуглобулинов у представителей обоего пола на данную физическую нагрузку ускоряется, что может быть связано с повышением содержания в крови тренированных лиц ПДФ, обладающих фибринолитической активностью и выделением из сосудистой стенки активаторов фибринолиза.

У лиц обоего пола, занимающихся оздоровительным бегом, увеличивается в крови уровень антитромбина III. Состояние системы гемостаза у лиц различных возрастных групп, занимающихся и не занимающихся дозированным бегом, свидетельствует о том, что в группе 20-29 лет прокоагулянтная активность плазмы существенно не отличается от контрольной группы. Однако в бестромбоцитной плазме она ниже и составляет разницу по сравнению с контролем в 18,6 %. В этом возрасте отмечается более высокий уровень антитромбина III и ПДФ. У тренированных лиц в возрасте 30-39 лет и 40-49 лет также наблюдается снижение прокоагулянтной активности плазмы, концентрация антитромбина III достигает более высоких величин и быстрее протекает лизис фибрина.

При анализе коагулограмм лиц в возрасте от 50 до 59 лет и старше было также обнаружено снижение прокоагулянтных и увеличение фибринолитических свойств плазмы, однако содержание антитромбина III в их крови существенно не отличалось от контрольной группы.

Сопоставляя изменения параметров свертывания крови и фибринолиза у тренированных лиц в зависимости от стажа, установлено снижение прокоагулянтной активности плазмы при стаже занятий оздоровительным бегом до 1 года. У этих же людей обнаружено повышение ПДФ, увеличение скорости растворения эуглобулиновой фракции. С увеличением стажа занятий от 1 года до 3-5 лет становится более высоким уровень антитромбина III и ПДФ.

Анализ показателей, характеризующих коагулирующие и фибринолитические свойства крови при недельном объеме физической нагрузки от 9 до 12 км, позволил выявить статистически значимое увеличение

скорости растворения зуглобулинов. При объемах выполняемой нагрузки от 12 до 36 км отмечается увеличение скорости растворения фибринового сгустка, повышение уровня антитромбина III и ПДФ. Однако следует отметить, что занятия оздоровительным бегом стимулируют антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови во всех исследуемых возрастных группах при стаже занятий от 1 года до 5 лет и объемом нагрузки от 12 до 36 км в неделю. Характер этих сдвигов, вероятно, обусловлен тем, что у тренированных лиц происходит более активное освобождение в кровоток из сосудистой стенки активатора плазминогена, который является главным компонентом зуглобулиновой фракции; антитромбина III – основного антикоагулянта и кофактора гепарина; ПДФ, обладающих фибринолитической активностью. Эти компоненты обеспечивают улучшение процессов микроциркуляции, а также поддержание и сохранение жидкостного состояния крови. Однако при объемах физической нагрузки в неделю 36-49 км и более наблюдается уменьшение концентрации антитромбина III, что может свидетельствовать о снижении резервных возможностей сосудистой стенки и уменьшение ее способности поддерживать в кровяном русле необходимую концентрацию антитромбина III. Вероятно, кумулятивные эффекты таких нагрузок при соответствующем увеличении стажа (свыше 5 лет), возраста (свыше 59 лет) могут повлечь за собой развитие различных коагулопатий с нарушением звеньев коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что в дальнейшем может явиться одной из причин физического перенапряжения.

Систематические занятия дозированным бегом при тренировочном стаже более 1 года и объеме физической нагрузке в недельном микроцикле от 12 до 36 км оказывают стабилизирующее влияние и на процессы ПОЛ. Увеличение объема физической нагрузки свыше 36 км в неделю у лиц старшего возраста вызывает снижение парциального напряжения кислорода, уменьшение перекисной резистентности эритроцитов, снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и антитромбина III на фоне относительно высокого уровня в крови малонового диальдегида (МДА), по сравнению с тренированными лицами более молодого возраста. Все это свидетельствует о неадекватности данного режима физической нагрузки для этой возрастной группы.

Большую роль в регуляции агрегатного состояния крови у лиц, адаптированных к дозированному бегу, играет сосудистая стенка. У лиц, занимающихся оздоровительным бегом, повышается антиагрегационная активность сосудистой стенки, что в значительной степени связано с изменением в ней реакции ПОЛ и активности ФАС. В результате проведенных исследований нами установлено, что у здоровых лиц в крови, полученной после проведения манжеточной пробы (окклюзия вен манжеткой от сфигмоманометра на определенное время под постоянным давлением) повышается уровень восстановленного глутатиона. При сравнении параметров, характеризующих ПОЛ и активность ФАС до и после венозной окклюзии статистически значимых различий обнаружено не было. Повышение в крови восстановленного глутатиона у лиц, не занимающихся дозированными физическими нагрузками в виде бега, вероятно, связано со стимуляцией пентозофосфатного пути и

увеличение активности фермента глутатионредуктазы, обеспечивающего усиленное образование и регенерацию глутатиона.

У лиц, выполняющих физическую нагрузку в объеме от 12 до 36 км в неделю, наблюдались характерные сдвиги, свидетельствующие об ограничении и стабилизации процессов ПОЛ и увеличение активности СОД, а также содержания восстановленного глутатиона, что указывает на повышение антиоксидантной защиты. Однако, при больших физических нагрузках бегом (от 60 до 120 км в неделю) имеет место обратный эффект. У людей, систематически выполняющих нагрузку в объеме от 12 до 36 км, наблюдалось повышение концентрации антитромбина III, ПДФ, замедление скорости образования фибринового сгустка после венозной окклюзии. При выполнении же физической нагрузки в объеме от 60 до 120 км в неделю наблюдалось в крови, полученной после венозной окклюзии, увеличение продуктов паракоагуляции и ПДФ, на фоне снижения уровня антитромбина III и концентрации фибриногена. Эти данные дают основание предположить, что у лиц, выполняющих большие физические нагрузки, кумулятивные эффекты физического перенапряжения вызывают повышение процессов ПОЛ и снижение уровня ФАС, а эти сдвиги могут привести к нарушению структурной целостности клеточных мембран, выходу прокоагулянтов из них и развитию в дальнейшем реакций по типу ДВС.

Таким образом, кратковременная физическая нагрузка организма (особенно у не тренированного человека) всегда сопровождается активацией процесса гемостаза и фибринолиза. Правда, надо оговориться, что это еще зависит от сезона года и исходного состояния этих систем. Адаптируемая (тренированность, постоянство физических упражнений, например, оздоровительный бег) после чрезвычайно кратковременной гиперкоагуляции (возникающей сразу же как реакция на нагрузку) сразу же сменяется замедлением свертывания крови, обусловленным ростом уровня антитромбина III, появлением ПДФ, активацией фибринолиза. Надо добавить также, что все это возникает у тренированного человека уже на фоне сниженных показателей гемостаза, поэтому кратковременное его повышение в самом начале не может оказать неблагоприятный исход на ее функцию. Организм в такой ситуации всегда находится в более выгодных условиях перед не тренированным, так как такая гиперкоагуляция происходит на фоне наличия в их крови большого количества антикоагулянтов и ПДФ, что предотвращает возможность развития ДВС. Не случайно, люди занимающиеся оздоровительным бегом (не путать с бегающими на большие расстояния спортсменами) значительно реже страдают не только заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и многих других систем. Это убедительно показано в наших многочисленных работах (В.П. Мищенко и сотрудники, 1990-2000; И.В. Мищенко, 1999-2002; Е.Л. Еремина, В.П. Мищенко, 2002 и других)

6.8. Влияние характера питания на гемостаз

Общеизвестно, что особенности питания играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в генезе которой не последнюю роль играют и процессы гемостаза.

6.8.1. Влияние избыточного калоригенного питания на гемостаз.

Животные жиры повышают свертывание крови и усиливают склонность к тромбообразованию (М.К. Калнинь и соавторы, 1978), кроме того, они вызывают повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов (Verstraite et.al.,1972). А.И. Грицюк(1978) указывает на то, что повышение свертываемости крови и угнетение фибринолиза происходит у практически здоровых людей в зависимости от избыточного питания.

Важное значение имеет не только количество жиров, но и их состав. При потреблении людьми пищи, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты, агрегационная способность тромбоцитов снижается, при потреблении насыщенных жиров – повышается (J.Jakubowski et.al., 1982).

В экспериментах на крысах, а также в наблюдениях на людях показано, что свертывающая активность крови с возрастом повышается. Жиры различной природы у них дают неоднозначный эффект: наиболее выраженное влияние на свертываемость крови оказали сливочное масло и маргарин, тогда как свиной жир вызывал меньшие изменения свертывания крови, а подсолнечное масло даже улучшало некоторые его показатели. Все эти изменения носили взаимосвязанный с возрастом характер (Ю.Г. Григоров и соавторы,1975). Нами (В.П. Мищенко и соавторы, 1980-1985) показано, что избыточное калоригенное питание (содержащее большое количество жиров, белков и углеводов) усиливает процесс гемостаза.

В работах Г.В. Андрсенко и соавторов (1978-1981) исследовано влияние различной квоты белка, в составе противосклеротической диеты на показатель гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Ими установлено, что такая диета оказывала положительное действие как на фибринолитическую систему организма, так и на метаболизм липидов при содержании белка, соответствующего физиологическим потребностям организма. Снижение количества белка в диете положительно влияло на концентрацию фибриногена в крови, вызывая его понижение, и на антикоагулянтное звено, усиливая его, но не влияло на фибринолиз.

Таким образом, при избыточном питании, обусловленном увеличением концентрации в рационе жиров, углеводов и белков происходят активация свертывания крови и угнетение фибринолиза. В любом варианте излишнее потребление продуктов питания, особенно высококалорийных, способствует сгущению крови со всеми вытекающими отсюда последствиями, вплоть до развития патологического процесса. В последние годы все больше появляется данных не только о влиянии избытка калоригенных продуктов на гемостаз, а и целенаправленного их использования для профилактики многих заболеваний, исходя из принадлежности людей к той или иной группе крови (P.J. Adamo et.al.,2001).

6.8.2.Влияние ограниченного питания и полного алиментарного голодания на гемостаз.

В литературе имеются данные о том, что при полном и неполном голодании частота тромбозоблиических осложнений значительно уменьшается, также как и коронарная болезнь, атеросклероз, инфаркт миокарда и другие болезни (D. Einhorn et.al.,1982). При полном и неполном голодании наблюдается снижение свертывающей активности крови в результате увеличения в ней

концентрации гепарина, уменьшении факторов V, VIII, фибриногена, а также возрастании фибринолиза (Ю.Л. Шапиро и сотрудники, 1979).

В работе О.Д. Анашкина (1968) приводятся данные о влиянии полного голодания и рационов пониженной калорийности в условиях гипоксии и полного состояния гемостаза у людей. При рационе питания 600 ккал в сутки гемостаза алиментарном голодании наблюдается отчетливое состояние гипоксии. При рационе 1800-2700 ккал в сутки каких-либо изменений в системе гемостаза обнаружить не удалось. У здоровых людей при гипоксии и повышенной калорийности питания на 8 сутки постельного режима наблюдалось гемостатических реакций. При 15-суточной гипоксии и повышенной калорийности питания у здоровых людей наблюдалось снижение коагулирующей активности крови.

У 14 здоровых мужчин-добровольцев на 10-ый день полного голодания статистически достоверно уменьшалась активность фактора VII в плазме крови, 48- и 72-часовое лишение пищи уменьшало содержание жирных кислот в тромбоцитах.

Нашими исследованиями (В.П. Мищенко и сотрудники, 1980-1984) показано, что ограничение пищевого рациона на 2/3 приводит к существенным сдвигам в показателях свертывания крови у крыс. При ограничении пищевого рациона в этих опытах мы регистрировали снижение коагуляционной и повышение фибринолитической активности крови животных возрастал в крови уровень антиоксидантов и падала агрегационная активность тромбоцитов. Последнее связано с тем, что у данных животных существенно возрастали антиагрегационные свойства сосудов (аорты).

Таким образом, ограничение на 2/3 рациона питания вызывало ослабление коагуляционных показателей, агрегации тромбоцитов, увеличение антиоксидантных свойств крови. Эти сдвиги в крови сопровождались изменениями внешнего вида животных, их поведения. Крысы, естественно, теряли вес: через 3 дня ограничения в питании потеря веса составила 3,5%, через 5 дней - 5,1%, через 10 дней - 8,2%. Обращает на себя внимание шерсть животных стала более тонкой и гладкой, они стали более активными и подвижными.

Все эти изменения свидетельствуют о благоприятном влиянии ограничения питания на организм. Ослабление агрегации тромбоцитов и ряда показателей свертываемости крови вызывают улучшение реологических свойств, а с учетом возрастания ее антиоксидантных свойств - улучшение мембранотропных свойств клеточных мембран, что обеспечивает надежность сохранения крови в живом состоянии, что дает возможность более эффективного осуществления многочисленных функций внутренней среды организма.

Приблизительно такие же результаты получены нами и на морских свинках. И, наконец, мы исследовали некоторые показатели гемостаза у здоровых добровольцев, которые были на полном голодании (одна группа в течение 3-х, другая 5-ти суток). При 3-дневном голодании мы наблюдали в крови удлинение тромбинового времени, падение активности фибриназы, содержание фибриногена. Кроме того, у этих людей в крови возрастал уровень антитромбина III и ПДФ. Все эти показатели свидетельствовали о том, что

3-х суточном полном голодании развиваются гипокоагуляционные изменения в системе гемостаза. В этих экспериментах нами получены еще некоторые интересные факты. Так, голодание приводит к увеличению насыщенности гемоглобина кислородом. Как известно, сродство гемоглобина к кислороду является параметром, величина которого изменяется под влиянием многих факторов, воздействующих на структуру гемоглобина, его конформацию. Эти изменения конформации могут возникать под воздействием факторов внешней среды (состав плазмы крови) и внутренней среды эритроцитов - pH, напряжение углекислого газа, концентрация солей и метаболитов. Кроме того, при ограничении питания мембраны эритроцитов в меньшей степени загружены белками, липидами, углеводами и холестерином, что создает лучшие условия для насыщенности гемоглобина кислородом. Можно полагать, что повышение насыщенности гемоглобина кислородом – это благоприятная реакция для организма, способствующая окислительно-восстановительным процессам и более активному метаболизму в тканях.

Нами обнаружено, что при полном алиментарном голодании показатели красной крови не только не оказались сниженными, но иногда превышали исходный уровень. Высокие цифры эритроцитов и гемоглобина могут свидетельствовать о выходе из кровяных депо в периферическое русло более молодых форменных элементов. 3-5 дневное голодание приводило к повышению электрофоретической подвижности эритроцитов, что может свидетельствовать о возрастании их электрического заряда. Это увеличение препятствует сближению клеток на расстояния, достаточные для образования межклеточных молекулярных связей и агрегации эритроцитов. Наряду с уменьшением прокоагулянтной активности плазмы при 3-дневном голодании наблюдалось снижение коагуляционных параметров эритроцитов, агрегации тромбоцитов. Это, возможно, связано с тем, что уменьшение ПОЛ, наблюдаемое в этот момент, приводит к снижению синтеза агрегирующих субстанций и фосфолипидов внутренней поверхности мембран тромбоцитов.

5-дневное голодание приводило к менее выраженным изменениям в гемостазе, но достоверно вырос в их крови уровень ПДФ и фибринолиз. У этой группы обследуемых также мы наблюдали снижение агрегационных свойств тромбоцитов и увеличение уровня антиоксидантных ферментов (СОД и окисленного глутатиона).

Таким образом, обнаруженные снижения коагуляционных и повышение антиоксидантных свойств крови под влиянием полного алиментарного голодания у людей способствует поддержанию крови в жидком состоянии, снижает риск внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования. Это, несомненно, может играть важную роль в профилактике ряда заболеваний, а также при назначении разгрузочно-диетической терапии.

6.8.3. Влияние витаминов на систему гемостаза

Витамины являются неотъемлемой частью питания. В последние годы их стали рассматривать как вещества сугубо специфического действия. Многоплановое изучение этих важнейших соединений позволило установить, что наиболее общие функции организма, такие как нервно-эндокринная регуляция, гемопоз, иммунобиологические, репаративные и многие другие процессы тесно связаны с обеспеченностью организма витаминами. Их назначают сегодня при большинстве заболеваний и рекомендуют в качестве

пищевых добавок практически здоровым людям. При многих реакциях организма и патологических процессах имеются изменения свертываемости крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Поэтому рекомендации в приеме тех или иных витаминов, с нашей точки зрения, не должны не учитывать этих изменений. Большой вклад в решение этой проблемы внес А.Ш Бышевский и его ученики (1978-1990).

Анализ этих многочисленных и интересных как с точки зрения науки, так и практики данных показывает, что витамин А, введенный в организм через рот в дозе, адекватной лечебной, вызывает снижение свертываемости крови, которое обусловлено ростом уровня в крови антитромбинов и активацией фибринолиза. При продолжительном введении витамина А изменения становятся более выраженными. Это свидетельствует о том, что однократным введением не достигается максимальный эффект. Используя большие дозы витамина А, можно добиться развития значительной гипокоагуляции. Насколько это может быть использовано в клинике свидетельствует тот пример, что ряд состояний, осложняющихся склонностью к гиперкоагуляции, характеризуется А-витаминовой недостаточностью эндогенного характера. Так, например, степень обеспеченности витамином А значительно ниже нормальной у пожилых людей. Нарушен его баланс при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Введение профилактических доз витамина А предупреждает появление признаков гиперкоагуляции не только у людей, но и у экспериментальных животных при отсутствии его в их рационе. Витамин А хотя и является, по-видимому, чрезвычайно мягким средством активации фибринолитического процесса, имеет то преимущество, что его введение можно осуществлять профилактически, не ожидая угрозы тромбоза, а лишь предполагая по клиническим признакам возможности его развития. Длительное использование лечебных, а тем более профилактических доз витамина А не вызывает каких-либо побочных эффектов и положительно сказывается на самочувствии больных с самыми разнообразными состояниями.

Сегодня, между тем, есть прямые указания на то, что отдельным людям необходимо избегать употребление витамина А. Так как кровь первой группы плохо свертывается, то применять витамин А, который получен из рыбьего жира, не желательно, так как он может стимулировать развитие гипокоагуляции. Поэтому лучше людям 0 группы применять пищевые продукты, богатые этим витамином или бета-каротином. Не должны увлекаться этим витамином и лица с группой крови А, так как этот витамин при передозировке выступает как прооксидант и способствует разрушению тканей (особенно сосудов), поэтому рекомендуют этот витамин заменить бета-каротином (P. Adamo et.al., 1996,2001).

Витамин Е по данным большинства авторов на процессы гемостаза не влияет. В экспериментальных исследованиях, правда, имеются ссылки как на повышение, так и понижение реакций гемостаза под влиянием приема этого витамина. Вместе с тем, нужно, очевидно, согласиться со специалистом по этому вопросу А.Ш Бышевским (1978) о необходимости соблюдения осторожности при использовании витамина Е тем людям, у которых имеются осложнения в связи с ростом коагулирующей активности крови. Особенно это, по-видимому, необходимо учесть при наличии атеросклеротических процессов в организме. При этом заболевании имеется явная склонность к

гиперкоагуляции и на фоне ее дополнительное введение витамина Е может усилить коагулирующую активность крови за счет угнетения особенно фибринолитического ее потенциала. Однако все, очевидно, зависит от дозировки витамина. И возможно, в случае необходимости применения витамина Е у кого-либо, пойти по пути увеличения диеты, насыщенной этим витамином, а не применять его в готовом виде как препарат.

Имеются рекомендации о неприемлемости принимать добавки с витамином Е лицам 0 группы крови, так как это может усугублять тенденцию к замедлению свертываемости крови и поэтому таким людям лучше получать его из продуктов. А вот людям с группой крови А наоборот этот витамин очень показан, так как он защищает организм от раковых и сердечных заболеваний, наиболее часто возникающих именно у этих людей (Р. Adamo, 1996, 2001). Эти заболевания всегда сопряжены с активацией процесса гемостаза.

Роль **витамина К** в поддержании коагулирующей активности крови чрезвычайно велика. Витамин К, определяя интенсивность биосинтеза ряда факторов свертывания крови, участвующих в образовании протромбиназы, обеспечивают прочность образующегося сгустка и является одним из важных соединений, влияющих на гемостаз. Особенно важно правильно подходить к проблеме К-витамин-зависимых факторов в период новорожденности.

Витамина К должно быть много в рационе людей, имеющих 0 группу крови (Р. Adamo, 1996, 2001).

Никотиновая кислота (витамин РР) может быть использована (особенно вместе с гепарином) при тромбозах, так как она является хорошим дополнительным средством повышения фибринолитической активности крови, где в этом есть необходимость. Не исключена возможность ее использования для предупреждения внутрисудистого свертывания у лиц преклонного возраста. Склонность же к тромбозам болическим заболеваниям в преклонном возрасте общеизвестна. Единственно, что необходимо учитывать – это индивидуальную переносимость никотиновой кислоты, в остальных случаях даже большие дозы не вызывают отрицательных сдвигов. Это позволяет не опасаться неприятных последствий при продолжительном применении обычных лечебных доз никотиновой кислоты, антикоагулянтный эффект которой хотя и невелик, тем не менее достаточно выражен.

Витамин В₁₂ повышает тромбопластические свойства крови и это требует тщательного контроля за состоянием гемокоагуляции в ходе лечения заболеваний, где витамин В₁₂ показан по многим другим его положительным признакам. По-видимому, прокоагулянтные свойства этого витамина оказывают положительное влияние на организм людей с 0 группой крови. Они по природе мясоеды (именно в мясе много содержится этого витамина) и оно им показано, а тем же кто ест мало мясных продуктов и имеет эту группу крови советуют больше потреблять в качестве добавок витамин В₁₂ (цианкобаламин), а еще лучше съедать побольше пищи, богатой этим витамином (Р. Adamo, 1996). Человек с группой крови А не должен допускать дефицита витамина В₁₂ в своем организме – не только потому, что его диета обеднена данным компонентом (он содержится главным образом в белках животного происхождения, а их такой человек должен потреблять ограниченно), но и потому, что его всасывание в кровь у лиц этой группы особенно затруднено

из-за отсутствия “внутреннего фактора” в слизистой желудка. У лиц пожилого возраста же дефицит этого витамина может привести к сенильной деменции (старческому слабоумию) и другим неврологическим нарушениям. Поэтому лицам с группой крови А надо больше потреблять с пищей носителей этого витамина через цельные зерна злаков, сою, рыбу и яйца (P. Adamo, 1996, 2001).

Витамины В₁ и В₂ существенного значения для свертывания крови не имеют, за исключением того, что витамин В₂ может в фармакологических дозах вызывать гиперкоагуляцию.

Витамин В₆ может оказывать разнонаправленные, но несущественные влияния на гемостаз. Однако надо соблюдать осторожность при использовании этого витамина в терапии состояний, при которых склонность к тромбозам является частым спутником. Но этот витамин показан лицам с 0 группой крови. Он в сочетании с витамином В₁₂ и соответствующей диетой, а также программой физических упражнений, может помочь лицам этой группы крови при депрессии. Это же касается и людей с группой крови А (P. Adamo, 1996-2001).

Витамин С при в/в введении и, в меньшей степени, при пероральном использовании стимулирует процесс гемокоагуляции на фоне состояний, характеризующихся С-гиповитаминозом. Аскорбиновая кислота не влияет на гемостаз, а лишь нормализует уровень факторов, отклоняющихся от нормального значения (фибриногена, протромбина). Большие же дозы витамина С могут заметно снизить свертывающую активность крови, в отдельных случаях это происходит и при обычных лечебных дозах витамина. Полезными добавками витамина С могут особенно воспользоваться лица с группой А, которые чаще других имеют проблемы в пищеварительном тракте из-за низкой кислотности желудочного сока. Нитриты (химические соединения, образующиеся в мясе при его копчении, вялении, консервировании, сушке и засолке) могут представлять для этих людей большую проблему. Витамин С препятствует этой реакции как антиоксидант (хотя этих продуктов лица данной группы крови должны избегать). Это же касается и группы крови АВ. Хорошим дополнением этого витамина для данных людей является его получение из ягод шиповника.

Витамин Р может быть использован в плане его влияния на систему гемостаза в условиях патологии, ведущей к нарушению проницаемости сосудистой стенки. От этого витамина зависит резистентность капилляров и он, в определенной степени, может активировать свертывание крови.

Обобщая все эти сведения, необходимо подчеркнуть, что они не вселяют оптимизма и не дают полного удовлетворения с целью возможностей практического применения витаминов в регуляции реакций гемостаза. К этой проблеме надо подходить очень взвешенно и осторожно и помнить, что любой антиоксидант (а это многие витамины) при неправильной дозировке может стать прооксидантом и вместо положительных реакций вызывать прямопротивоположные.

6.9. Гемостаз при нормальной беременности и родах

6.9.1. Противозачаточные препараты и гемостаз

Проблема гемостаза при использовании противозачаточных средств неоднократно уделялось внимание в литературе (Г. Могош, 1979; З.С. Баркаган,

1989-2001; В.П. Балуда и соавторы, 1995). Острота этой проблемы в настоящее время не снята. Обобщая литературные сведения по этому вопросу можно констатировать, что еще в 1963 году специальный комитет, созданный для решения этой проблемы, осуществил детальное исследование на 350 женщинах, применявших пероральные противозачаточные средства. На основании анализа этих исследований были сделаны обобщающие выводы о возможном влиянии таких средств на развитие тромбозов. Установлено, что эстропрогестативные лекарственные препараты ускоряют наступление сосудистых тромбозов и эмболий, повышают смертность и заболеваемость тромбоземболическими осложнениями. Прием противозачаточных средств повышает риск госпитализации женщин в связи с венозными тромбозами, особенно с возрастом.

Каков механизм влияния этих средств на свертываемость крови? Считают, что среди женщин, которые принимают противозачаточные, наиболее часто предрасположены к тромбозу, страдающие артериальной гипертензией, различными сосудистыми заболеваниями, с эндометриозом, неврологическими заболеваниями. Было констатировано, что у женщин с преходящей мозговой ишемией почти наверняка происходят мозговые сосудистые инсульты, если они пользуются пероральными противозачаточными препаратами. До настоящего времени неизвестен точный механизм, при помощи которого противозачаточные средства обуславливают начало тромбогенеза. Есть мнение, что это связано со сниженной резистентностью венозной стенки к травмам, более частая подверженность травмам и повышение уязвимости венозного эндотелия у женщин. Возможно, что первыми механизмами можно объяснить почему тромбозы чаще появляются у женщин с недостаточным весом, у которых защитный жировой слой на бедрах отсутствует и у которых половой акт является ответственным за прижатие бедренной вены к гребенчатому возвышению лонного сращения. Вместе с тем, имеются и прямые указания на то, что при приеме эстропрогестативных препаратов наблюдается повышение числа и хрупкости тромбоцитов, повышение уровня факторов I, V, VII, IX, X, XII, плазминогена, альфа₂-макрोगлобулина и, в целом, свертывания крови. Кроме того, эти препараты вызывают изменение микроциркуляции в результате различной реактивности сосудодетивных препаратов, снижение скорости кровообращения, морфологические и функциональные поражения венозного и артериального эндотелия, изменение протеиновых фракций, повышение уровня фосфолипидов.

Как бы сегодня мы не относились к этой проблеме, неконтролируемый прием оральных гормональных и негормональных контрацептивов может индуцировать возникновение тромбозов и это должен знать не только врач, но и каждая женщина.

6.9.2. Гемостаз при нормальной беременности

Период беременности связан с глубокими нервно-эндокринными и психическими перестройками в организме женщины. Эта перестройка откладывает глубокий отпечаток на ход физиологических процессов, придавая им определенное своеобразие. Система гемостаза также как и другие системы является участником всех этих перестроек. Вместе с тем, несмотря на физиологичность состояния, беременность требует существенного напряжения системы гемостаза. Этой проблеме посвящены как отдельные монографии (М.А. Петрова-Маслякова, М.А. Репина, 1968; М.А. Репина, 1986; Н.С.

Бакшеев, 1975; В.П. Скипетров и Б.И. Кузник, 1973), так и отдельные главы в работах разных авторов.

Мнения исследователей по вопросам изменений в системе гемостаза при беременности самые разноречивые. Анализ литературных данных показывает, что в этих работах имеются указания на развитие при беременности гипер-, гипо- и нормокоагуляции. Наиболее часто встречаются данные о том, что при беременности свертывающая система крови активируется. Эта активация, хотя нередко и не выходит за пределы нормальных физиологических колебаний, тем не менее требует соответствующего пристального внимания со стороны врача.

Начиная с ранних сроков беременности растет концентрация фибриногена (это не вызывает дискуссий у всех исследователей): до 12 недель – на 15 %, с 13-ой по 28 неделю – на 35 %, в последние недели – на 70 % и более. У беременных развивается гиперпротромбинемия, снижается антитромбиновая активность и, по данным многих авторов, имеется депрессия фибринолиза. Даже стрессовые воздействия, обычно ведущие к активации фибринолиза, у беременных женщин сопровождаются его угнетением.

Как можно оценить такую реакцию гемостаза при физиологической беременности? Гиперкоагуляция при физиологическом течении беременности – это одна из приспособительных реакций организма, обеспечивающая быстрый и надежный гемостаз. Агенты, которые активируют образование протромбиназы в этот период – это эндокринные сдвиги, повышенная концентрация катехоламинов.

6.9.3. Система гемостаза во время родов

В период родов изменения реакций гемостаза большинством авторов описаны как однонаправленные. Свертывающая способность крови от начала родов к последовому и раннему послеродовому периодам усиливается. Фибринолитическая активность крови, низкая в начале родового акта, постепенно увеличивается к концу родов, достигая максимума в первые 8-24 часа после родов.

Одним из факторов, определяющих характер изменений гемостаза во время родов – это боль. Максимальные изменения гемокоагуляции происходят в последовый и ранний послеродовый периоды, когда болевая реакция и мышечное напряжение падают. Здесь основной причиной гиперкоагуляции является проникновение тканевых факторов из плаценты и децидуальной оболочки в кровотоки через сосуды плацентарной площадки. Эта их роль подтверждается тем, что после выделения последа или ручного вхождения в полость матки увеличивается тромбопластинемия. Гиперкоагуляционный эффект настолько существенен, что повторное ручное вхождение в полость матки может быть катастрофическим, если оно не проводится на фоне антикоагулянтов. Во время этой максимальной гиперкоагуляции подавляется фибринолиз.

Таким образом, рост свертывающей активности крови у беременных это закономерная реакция, ограничивающая кровопотерю в родах. Продолжающаяся активация гемостаза во время родов – результат мышечного напряжения и болевого фактора. Организм как бы проявляет повышенную готовность к кровопотере. После рождения последа, когда обнажается поверхность,

богатая зияющими сосудами, гиперкоагуляция может перейти за счет проникновения в кровоток тканевых факторов гемостаза в качественно новое состояние, но уже не физиологическое, а патологическое под «именем» ДВС-синдром.

Заключение

За последние десятилетия дальнейшее развитие получили исследования в области изучения тонких механизмов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. В расшифровке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза большую роль играет взаимоотношение между простаглицлином (сосудистая стенка) и тромбоксаном (тромбоциты). В норме существует гомеостатический баланс между эндотелием сосудов и тромбоцитами. Важное значение в коагуляционном гемостазе отводится взаимоотношению его про- и антикоагулянтных звеньев, а также состояние компонентов фибринолиза.

О системе гемостаза сегодня принято говорить как о полиморфном динамическом комплексе, объединяющим различные компоненты (плазменные, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, сосудистые, тканевые, органные). Эти компоненты имеют свои особенности, находясь в той или иной части системы кровообращения. Поэтому в различных ее регионах (органах) гемостаз протекает по-разному. В одних преобладают процессы, направленные на усиление этой реакции (сосуды нижних конечностей), в других – на ее ослабление (простата, поджелудочная железа, щитовидная железа и другие). Это требует соответствующего решения данной проблемы при патологических процессах в этих органах, в случаях оперативных вмешательств в них и других.

В физиологических условиях вся эта мощная система, особенно на грани состояния напряжения организма, составляет часть общей адаптивной и защитной реакции, которая носит неспецифический характер. Она отвечает на большинство из них постоянством и первенством развития гиперкоагуляции, которая может, впоследствии, способствовать развитию вторичной гипокоагуляции. Целесообразность гиперкоагуляции при многих физиологических реакциях, находящихся на грани напряжения, заключается в том, что она воспринимается организмом как сигнал о возможном повреждении. Развитие же гипокоагуляции – это следствие чрезмерной активации непрерывно протекающего внутрисосудистого свертывания крови. Это непрерывное свертывание крови является одним из механизмов сохранения ее жидкого состояния, особенно в условиях, предъявляющих повышенное требование к системам обеспечения жизни. При чрезмерных воздействиях извне, наличии патологических изменений в тканях и органах, которые вызывают ослабление антикоагулянтного звена системы гемостаза, непрерывность свертывания крови может утратить свое физиологическое значение и перерасти в реакцию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, со всеми вытекающими отсюда последствиями. С этих позиций данная реакция – это следствие накопления количественных сдвигов в системе гемостаза, которые приводят к новому состоянию. Главная область развития всех этих нарушений – это микроциркуляторное русло. Скопление в нем сгустков крови, агрегатов форменных элементов может быть и локальным, что ведет к развитию нарушения функций того органа или ткани, где это происходит.

Мы обращаем внимание на то, что эта система достаточно регулируется физиологическими методами и приемами (рациональное питание, питание в соответствии с группами крови, физическая активность тренирующего характера и другие), которые могут и должны найти широкое применение не только в клинической медицине. Ими может руководствоваться каждый человек, ведя здоровый образ жизни.

Список основной литературы

1. Альфонсов В.В. Роль метаболических процессов в регуляции системы гемостаза: Автор.дисс. д.м.н., Фрунзе. 1978.- 35 с.
2. Анашкин О.Д. Функциональное состояние свертывающей системы крови у собак после 22-суточного полета на искусственном спутнике земли "Космос-110". Косм.биол. и медицина.1968, №2, С.26-30.
3. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). М.1979.- 352с.
4. Андреев Г.В., Карабасова М.А., Лютова Л.В и др. Методы исследования фибринолитической системы крови. М.: Изд-во Московского ун-та.1981.- 132 с.
5. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л. 1977.-155 с.
6. Бакшеев Н.С. Маточные кровотечения в акушерстве. Киев. 1975. -463 с..
7. Балуда В.П. Система гемостаза и гомеостаз.- В кн.: Гомеостаз. М.,1981.- С.461-486.
8. Балуда В.П.,Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиология гемостаза. М. 1995.-244с.
9. Балуда В.П., Исабасва В.А., Пономарева Т.А., Адамчик А.С. Биологические ритмы системы гемостаза человека. Фрунзе. 1978.- 196 с.
10. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.:Медицина.- 1989.-527 с.
11. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М: Ньюдиамед АО.-1998.-50 с.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.:Ньюдиамед АО. 1999.-244 с.
13. Баркаган З.С. ,Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.М.:Ньюдиамед. 2001.-296 с.
14. Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза у детей. М.: Медицина. 1993.- 176с.
15. Бирка Н.В. Механизм восстанавливающего действия плазмينا при повреждении почек, вызванных переливанием несовместимой крови: Автореф. дисс.к.м.н. Львов,1984.-20 с.
16. Биохимические компоненты свертывания крови (А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов, С.Л. Галян и др.), Свердловск: Изд-во Уральского ун-та. 1990. – 212 с.
17. Бышевский А.Ш. Витамины и гемокоагуляция. Свердловск: Средне-Уральское книжное изд-во. 1978. – 125 с.
18. Бышевский А.Ш. ,Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакции напряжения. Свердловск. Средне-Уральское книжное изд-во, 1986.-176 с.
19. Богачева Н.В., Гарсия Д.Н., Верин А.Д. Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия// Биохимия.2002.,Т.67.-вып.1.,-С.88-98.
20. Болотников И.А., Соловьев Ю.В. Гематология птиц. Ленинград: Наука. 1980.- 116 с.
21. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология.-1980.№8.- С.48-52.
22. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке// Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М. Наука. 1981.- С.23-33.

23. Веснина Л.Э. Состояние свободнорадикального окисления липидов, гемокоагулирующей и фибринолитической активности эритроцитов и плазмы при интоксикации фторидом натрия // Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины и гигиены. Полтава. 1993.-С.12.
24. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза.: Автор.дисс. д.м.н. Чита.-1997.-40 с.
25. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние интерлейкина-1 на свертываемость крови и фибринолиз// Гематология и трансфузиология.-1999.-т.2..№2.-С.27-30.
26. Витковский Ю. А., Федорова А.И. Состояние защитных систем при гипертензиях и ишемической болезни сердца. Чита.-1998.-88 с.
27. Воскресенский О.Н. Значение системности биологического ингибирования перекисления липидов в атерогенезе// Биоантиокислители.М. 1975.- С.121-125.
28. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы.-К.: Здоровье.1982.-117 с.
29. Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита// Стоматология.-1991. №4.-С.5-10.
30. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови.- М.:Медицина.1981.-288 с.
31. Глазунова Г.А. Степень влияния тромбоцитов на общий баланс свертывания плазмы у разных позвоночных животных. В сб.: Тромбоциты. Куйбышев.1973.-С.31-34.
32. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. Томск.1971.-254 с.
33. Гончаренко Л.Л. Роль эритроцитов в регуляции свертывания крови и фибринолиза у различных животных и человека: Автор.дисс.к.б.н. Харьков.1979.-22 с.
34. Григоров Ю.Г., Коркушко О.В., Ненова Л.Н. Влияние жирового компонента пищи на систему свертывания крови при физиологическом старении.// Вопросы питания. 1975.№3.-С.44-48.
35. Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека:Автор.дис.к.м.н., Львов.1986.-16 с.
36. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии. Киев.Здоровья.2000.- 186с.
37. Грицюк А.И. Лекарственные средства и свертываемость крови. Киев.Здоровья.1978.-176 с.
38. Грицюк А.И, Амосова Е.И., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. Киев. Здоровья.1994.-256 с.
39. Гришко Ю.М. Міщенко І.В. Вплив гострої неповної ішемії головного мозку на гемокоагуляційні властивості тканин різних органів в умовах годування тварин вітамінами-антиоксидантами// Актуальні проблеми клінічної і теоретичної медицини. Тези Міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених. 27-29.09.2001. Дніпропетровськ.-С.23-23.
40. Губка П.И. Оптимальные тренировочные режимы в оздоровительном беге для мужчин различных профессиональных групп: Автор. дисс.к.п.н. Москва.1988.-22 с.
41. Добровольский А.Б., Титасва Е.В. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции ее основных компонентов// Биохимия.2002.,-Т.67.,-вып.1.-С.116-126.

42. Дранник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. Киев. Здоровья..1987.-184 с.
43. Дугина Т.Н., Киселева Е.В., Чистов И.В. и др. Рецепторы семейства PAR – связующее звено процессов свертывания крови и воспаления// Биохимия.2002.-Т.67.,-вып.1.,-С.77-87.
44. Ельчанинова Т.И. Сравнительное изучение динамических функций тромбоцитов у лабораторных животных и человека// В сб. 6-ая научная сессия по эволюционной физиологии, посвященное 90-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели. Л. 1972.- С.68-69.
45. Еремина Е.Л. Влияние различных функциональных состояний мышечной ткани на свертывание крови и фибринолиз: Автор. дисс. к.м.н..Киев. 1982.-21 с.
46. Ерьомина О.Л. Клініко-фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань: Автор. дис.д.м.н.. Дніпропетровськ. 1994.- 48 с.
47. Жила В.В., Кушнirik Ю.И. Местный фибринолиз почек. Киев. Наукова думка. 1986.-168 с.
48. Жуковская Е.С. Изменение процессов свертывания крови под влиянием мышечной деятельности// В сб.: Теория и практика физической культуры. 1966.-№10.-С.38-42.
49. Зазыкина Д.С. Взаимодействие коагулирующих факторов плазмы, форменных элементов и тканей сердечно-сосудистой системы в регуляции свертывания крови, фибринолиза и диагностика скрытой гиперкоагуляции у людей: Автор. дисс. к.м.н..Киев.1979.-26 с.
50. Зайдлер Я.И., Дулецкая Р.А. О некоторых особенностях свертывания крови у лягушек// Физиологич. Журнал СССР. 1961.Т.47.№3.-С.336-339.
51. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные (разведение, содержание, использование в эксперименте). Киев. Здоровья. 1983.-383 с.
52. Запорожець Т.М. Комплекс пептидних фрагментів гемоглобіну: роль в регуляції системи крові: Автор.дис.д.м.н..Київ. 2002.-38 с.
53. Звягольская И.Н. Состояние микроциркуляторного гемостаза у здоровых людей в различные сезоны года: Автор. дисс. к. б. н., Харьков.1985.-16 с.
54. Зубаиров Д.М. Свертываемость крови. Казань. Изд-во университета. 1966.-317 с.
55. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М.:Медицина.1978.-176 с.
56. Зубаиров Д.М. Взаимодействие протромбина с клеточными поверхностями// В сб.: Физиология и патология гемостаза. Материалы международного симпозиума. Симферополь-Полтава.1994.-С.16-17.
57. Зубаиров Д.М., Попова Л.Г. Контактная фаза свертывания крови у птиц (кур, уток, голубей)// В сб.: Современные методы исследования в клинике и эксперименте. Казань.1969.-С.48-50.
58. Инчина В.И. Влияние гиподинамии на гемокоагулирующие свойства сосудистой стенки и миокарда// Кардиология.1978.-Т.18.-№.-С.126-129.
59. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптации к природной гипоксии.-Л.:Наука,1983.-152 с.
60. Калмыкова И.Б. Некоторые показатели свертывающей системы крови у собак и белых крыс линии "Вистар"// В сб.: Проблемы гематологии и трансфизиологии. Ташкент.1972.Т.4.-С.46-48.

61. Калнинь М.А., Гринберг А.А. Динамика колебаний фибринолитической активности артериальной крови под влиянием физической нагрузки у крыс. // В сб.: Биохимия патологических процессов. Рига.1978.-С.42-46.
62. Кайдашев І.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів – цитомединів// Фізіол. Журнал.-1994.-№1.-С.51-63.
63. Кайдашев І.П. Вплив поверхневих глікопротеїдів еритроцитів на взаємодію їх мембран з нейтрофільними лейкоцитами та лімфоцитами: Автор.дис.к.м.н. Київ. 1995.-24 с.
64. Кайдашев І.П. Регуляторний природний пептидний комплекс нирок: отримання, фізико-хімічні властивості, зв'язок з головним комплексом гістосумісності, імунобіологічні ефекти та розробка фармакологічної речовини: Дис. д.м.н., Київ.1997.-257 с.
65. Кайдашев І.П., Куценко Л.О., Беркало Л.В. Вплив пептидного комплексу підшлункової залози на прооксидантно-антиоксидантну систему// Проблеми екології та медицини. 2001.- Т.5,-№3-4.-С.53-55.
66. 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.
67. Корнесва Л.А. Свертывание крови и фибринолиз у лягушки// В сб.: 60е совещание по эволюционной физиологии, посвященное 90-летию со дня рождения акад.Л.А. Орбели. Ленинград.,1972.-С.68-69.
68. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М.:Наука.1975.-486 с.
69. Кудряшов Б.А.,Андреевко Г.В., Улитина П.Д. Тромботропин и протромбокиназа у морских рыб// В кн.: Научные доклады высшей школы. Биол. науки. 1958.-№3.- С.98-101.
70. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита, "Поиск",2001.- 284 с.
71. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: "Медицина".1989.-320 с.
72. Кузник Б.И., Ельчанинова Т.И., Корнесва Л.А. и др. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и система свертывания крови у человека и различных животных// В кн.: Вопросы нервно-гуморальной регуляции процессов свертывания крови в условиях нормы и патологии. Чита.1971.- С.130-142.
73. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Русяев В.Ф. Электровазограмма и выход тканевых факторов свертывания крови из сосудистой стенки// Доклады АН СССР.1968.-№182.-С.478-481.
74. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Кучук В.М и др. Филогенез системы свертывания// В кн.: 6-ое научное совещание и симпозиум по эволюционной физиологии, посвященные 90-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели. Л.1972.-С.116-117.
75. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. С-Пб. "Наука".1998.-310 с.
76. Кузник Б.И., Пинелли И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии. С-Пб."Эскулап".1999.-142 с.
77. Кузник Б.И., Русяев В.Ф. О роли форменных элементов и сосудистой стенки в процессе свертывания крови// Проблемы гематологии.1974.-№3.- С.50-56.

78. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Медицина. 1974.-308 с.
79. Лаврова Л.А. Свертывающая система крови птиц в норме и при недостатке витаминов А и К в организме: Автор. дисс. канд.м.н..Москва.1970.-21 с.
80. Ланкин В.З., Ферментативное перекисное окисление липидов// Украинский биохимический журнал, 1984.-№3.-С.317-331.
81. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Котелевцев Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз/ Кардиология.-1976.-№2.-С.23-30.
82. Лашенко С.Л. Влияние сезонов года и погодных факторов на состояние системы гемостаза и иммуногенеза: Автор. дис. к.м.н., Томск.1986.-15 с.
83. Лобань Г.А. Особенности свертывания крови у здоровых и больных атеросклерозом людей различной групповой принадлежности по системе АВ0: Автор.дис.к.м.н. Львов,1982.-22 с.
84. Лобань-Черета Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови: Автор.дис.д.м.н., Харьков.-1992.-33 с.
85. Люсов В.А., Катышкина Н.И., Соболева В.Н. и др. Состояние гемостаза у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции// В кн.: Физиология и патология гемостаза. Полтава.1991.-С.17-18.
86. Малевич Л.П. Клеточные механизмы регуляции системы гемостаза: Автор. дисс.д.м.н. Ленинград.1985.-40 с.
87. Марков Х.М. О биорегулирующей системе L-аргинин-окись –азота// Кардиология.-1996.-№3.-С.34-39.
88. Маркосян А.А. Физиология свертывания крови. М.: Медицина. 1966.- 464 с.
89. Маркосян А.А. Онтогенез системы свертывания крови. Л.: Наука. 1968.-187 с.
90. Мищенко В.П. Экспериментальные гемолитические состояния и свертываемость крови.: Автор. дисс.к.м.н. Новосибирск.-1966.-16 с.
91. Мищенко В.П. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор процесса свертывания крови и фибринолиза.: Автор.дисс.д.м.н., Новосибирск.-1973.-26 с.
92. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. Полтава.1998.-164 с.
93. Мищенко В.П. 25-летний опыт изучения физиологии и патологии гемостаза в Украинской медицинской стоматологической академии//Проблемы экологии та медицини.2000.-т.4.-№1.-С.56-60.
94. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Расин М.С. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Полтава.1989.-55 с.
95. Міщенко В.П., Гришко Ю.М., І.В. Міщенко, Коковська О.В. Асиметрія гемостазу в нормі та при порушеннях мозкового кровообігу// Фізіол. журн.2002,Т.48..№2.-С.74-75.
96. Мищенко И.В. Тромбоцитоактивные свойства почек в норме и при активации перекисного окисления липидов: Автор.дисс.к.м.н., Львов.1990.-16 с.
97. 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.
98. Міщенко І.В., Міщенко В.П., Петренко В.А., Сорокіна С.І. Антиокислювальні та гемокоагуляційні особливості гомогенатів різних органів у лабораторних

тварин та людини// Вісник проблем біології і медицини.2002.-№3.-С.27-31.

Морозов В.Г., Хавинсон В.Х Влияние веществ, выделенных из гипоталамуса, на иммуногенез и морфологический состав крови// Эксперим. хирургия и анестезиология. 1973.№1.-С.19-22.

Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Бухарест. 1979.- 576 с.

Монастирський В.А. Коагуляційна система і роль її розладів в патогенезі уражень структури і функцій паренхіматозних органів. Дис. док.мед.наук. Львів.1972.-321 с.

Монастирський В.А. Тромбин-плазминовая система организма, ее биологическая роль и значение ее расстройств при патологии// Проблемы гематол и трансфузиологии.-1979.-№7.-С.19-23.

Монастирський В.А. Біологічна коагулологія(ціто-гісто-гемокоагулологія) // Проблеми екології та медицини.-2000.-№1.-С.51-55.

Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця// Фізіол. Журнал.-1997.-Т.43.-№1-2.-С.3-18.

Моргун З.К. Функциональные свойства системы свертывания крови в зависимости от особенностей психофизиологического статуса человека: Автор. дис. к.б.н., Симферополь.-1993.-18 с.

Муляр Л.А. Влияние ограниченного питания и дозированного голодания на свертывание крови и перекисное окисление липидов:Автор.дис.к.м.н., Львов.1984.- 16 с.

Наумов А.Д. Новые данные о роли интактных эритроцитов в процессе свертывания крови // В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Киев. 1969.-С.119-120.

Никитин Ю.П., Оборина Ю.Н. Кислые мукополисахариды артериальной стенки, возраст и атеросклероз// Архив патологии.1968.-т.30.-№11.-С.3-6.

Новікова С.С. Антиоксиданти у комплексному лікуванні гострого герпетичного стоматиту у дітей: Автор.дис.к.м.н. Полтава.1996.-24 с.

Новосельцева Т.В. Влияние фтора на свертывание крови и перекисное окисление липидов: Автор.дис.к.м.н. Киев.1982.-21 с.

Павленко Г.П. Вільнорадикальні, антиокислювальні та гемокоагуляційні процеси в нормі, при експериментальній патології серця та їх лімітування пептидним біорегулятором : Автор.дис.к.м.н. Харків.1993.-20 с.

Парфенова Е.В.,Плеханова О.С., Ткачук В.А. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов в ангиогенезе// Биохимия.2002.-Т.67. вып.1.- С.139-156.

Петров –Маслаков М.А., Репина М.А. Беременность и свертывающая система крови.Л.: Медицина.1968.-231 с.

Поглазов Б.Ф. Регуляторная функция актина клеток// Известия АН СССР. Серия биология.-1983.-№3.-С.667-677.

Попова В.Е. Свертываемость крови и активность тромбоцитарных факторов у человека и некоторых животных: Автор.дис.к.б.н.,Иркутск.1973.-24 с.

Проскуряков С.Я., Коноплянников А.Г., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Биология окиси азота// Успехи соврем. биологии.-1999.-Т.119.-№4.- С.380-395.

117. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы// Бюлл. эксп. биол. и медицины.-1997.-Т.123,35.-С.484-490.
118. Репина М.А. Кровотечения в акушерской практике. М.:Медицина.1986.-176 с.
119. Савушкин А.В.,Русяев В.Ф. Методика измерения мембранного потенциала эритроцита лягушки// В сб.: Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии. Чита.1971.-С.118-119.
120. Савушкин А.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов и процесс свертывания крови: Автор. дисс.к.м.н. Иркутск.1973.- 21 с.
121. Свиридкина Л.П. Состояние гемокоагуляции, микроциркуляции и биоэлектрической активности миокарда при экспериментальной гиподинамии: Автор. дис.к.м.н. Казань.1979.- 28 с.
122. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М.:Медицина.1987.-288 с.
123. Силенко Ю.И. Тромбоцитозактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека : Автор.дис.к.м.н. Львов.1988 .-16 с.
124. Скипетров В.П. Тканевая система свертывания и тромбогеморрагический синдром в хирургии. Саранск. Изд-во Мордовского ун-та.1978.-113 с.
125. Скипетров В.П.,Власов А.П., Гольшенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбогеморрагический синдром в хирургии. Саранск. Изд-во "Красный Октябрь".1999.-232 с.
126. Скипетров В.П.,Кузник Б.И. Акушерский тромбогеморрагический синдром. Иркутск. Восточно-Сибирское книжное изд-во.1973.-310 с.
127. Соколенко В.Н. Роль полипептидов слюнной железы в регуляции свободнорадикального окисления, физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у животных: Автор.дис.к.б.н.. Симферополь.1994. – 16 с.
128. Сорокина С.И. Антиагрегационная активность тканей сердца различных животных и человека: Автор.дис.к.м.н. Киев.1986.-18 с.
129. Ткач О.О. Асиметрія гемокоагуляційних і фібринолітичних властивостей в парних органах у щурів// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.2002.,-Т.2.,-вип.1.,-С.33-35.
130. Ткаченко Е.В. Влияние пептидного комплекса гемоглобина на свертывание крови и фибринолиз// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2002.,-Т.2.-вип.1.-С.35-38.
131. Физиология системы гемостаза (В.П.Балуда, М.В. Балуда и др.) М.:1995. – 215 с.
132. Физиология и патология системы гемостаза//Тезисы Всес.конф. Отв.редактор В.А. Макаров.Полтава.1991.- 251 с.
133. Физиология и патология гемостаза// Тезисы Международного симпозиума. Отв.редактор В.П. Мищенко. Симферополь-Полтава.1994.- 71 с.
134. Филатова Л.М. Влияние ограничения двигательной активности, ускорений и условий космического полета на систему гемокоагуляции человека: Автор.дис.к.м.н. Москва.1978.-16 с.

- Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем крови (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автор.дис.к.б.н. Симферополь.1996.-22 с.
- Чазов Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. М.: Медицина.1966.-263 с.
- Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль.1976.-367 с.
- Шапиро Ю.Л., Наумова Т.А. Цитохимическая характеристика нейтрофилов после длительного полного алиментарного голодания// Проблемы гематол и перелив.крови.1979.-Т.24.-№9.- С.37-45.
- Цебржинский О.И. Влияние фторида натрия на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма животных и человека: Автор.дис.к.б.н.. Симферополь.1992.-17 с.
- Цебржинский О.И. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз животных в норме и при различных воздействиях: Автор.дис.д.б.н. Белгород.2001.-32 с.
- Якимова Е.А. Сезонные особенности реакции системы гемостаза на физическую нагрузку: Автор.дис.к.б.н. Ульяновск.2002.-22 с.
- 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.
- Adamo P.J.,Whitney C. The individualized Diet Solution to Staying Healthy, Living Longer and Achieving Your Ideal Weight.-N.Y.: "G.P.Putnam's Sons",1996.-406 s.
- Adamo P.J., Whitney C. The Individualized Prescription for Maximizing Health, Metabolism, and Vitality in Every Stage of Your Life.-N.Y.:"G.P.Putnam's Sons",2001.- 464 p.
- Astrup T. The biological significance of fibrinolysis// Lancet.1956.-№1.- P.565-566.
- Astrup T. Assay and context of tissue thromboplastin different organs// Thromb. Diath. Haemor.1965.-V.14,-№3-4.-P.401-403.
- Astrup T., Nissen V.,Rasmussen J. Effects of preparation of heparin and heparatin sulfate on fibrinolysis// Arch. Biochem. Biophys.1966.-V.113,-№57.-P.634-640.
- Blood platelet function and medicinal chemistry//Ed. Lasslo A. – Elsevier Biomedical.-N/Y/.-1984.-235 s.
- Bennett B., Ratnoff O.D. Changes in antihemophilic factor (AHF, factor VIII) procoagulant activity and AHF- like antigen in normal pregnancy, following exercise and pneumoencephalography// J. Lab. And Clin. Med. 1972.V.80.-№2.-P.256-263.
- Butenas S.,Mann K. Blood coagulation//Биохимия.2002.-Т.67.-№1.-С.5-15.
- Colman R. Disorders of Thrombin Formation.-N.Y.-1983.-,240 p.
- Constantine J/ Aggregation of guineapig platelets by adenosine diphosphate// Nature.-1966.-V.210.-№5032.-P.162-164.
- Derian C.K.,Damiano B.P.,D'Andrea M.R., Andrads-Gordon P. Thrombin regulation of cell function through protease-activated receptors: implications for therapeutic intervention//Биохимия.2002.-Т.67.-№1.-С.66-76.
- Egeberg O. The effect of exercise on the blood coagulation system// Scand.J.Clin.1963.-V.15.-№1.-P.8-13.

155. Einhorn D., Young J.B., Landsberg L. Hypotensive effect of fasting: possible involvement of the sympathetic nervous system and endogenous opiates// *Science*, 1982.-V.217.-№4561.-P.727-729.
156. Gafthey P., Belkin-Uiwn S. Fibrinolysis. Current Fundamental and Clinical Concepts. N.Y., 1978.-231 p.
157. Hackett E., Hann C. Erythrocytes and the liquefying of clotted amphibian blood in vitro// *Nature*, 1964.-V.204.-№4958.-590-594 p.
158. Hedlin A., Monkhouse F., Milojevic S. A comparative study of fibrinolytic activity in human, rat, rabbit and dog blood// *Can.J.Physiol.and Pharmacol.*1972.-V.50.-№1,-P.11-16.
159. Heilbrunn L.V. The dynamics of living protoplasm.-N.Y.: Acad.Press.-1956.-279 p.
160. Jakubowski J.A., Ardlie N.G., Morgan F.J., Chesterman C.N. Further observations on the effects of dietary fatty acid composition on platelet reactivity and blood coagulation in man and the influence of methodology on findings.- *Atherosclerosis*.1982.-V.41.-№2-3.-P.285-293.
161. Jordan R. Antithrombin in vertebrate species: conservation of the heparin-dependent anticoagulant mechanism// *Arch. Biochem.and Biophys.*1983.-V.227.-№2.-P.587-595.
162. Lalaurie M., Berlan J., Crouzet V. Technique d'étude chez le rat de substances modifiant l'agregation plaquettaire// *Trav.Soc. Pharm.Montpellier.*1973.-V.33.-№3.-P.383-387.
163. Lechler E., Gross K. Blutkoagulation und wundheilung bei den Wirbellosen// *Thromb.Diath.Haemor.*1962.-V.3.-№3.-P.355-358.
164. Le Menn R., Penick G. Blood coagulation defect in hibernating squirrels// *Am.J.Physiol.*1963.-V.205.-№5.- P.985-992.
165. Mc Kay D. Participation of components of the Blood Coagulation System in the Inflammatory Response// *Am.J.Pathol.* 1972.-V.67.-№1.-P.181-192.
166. Mason R., Read M. Platelet response to six agglutinating agents: species similarities and differences// *Exptl/and Molec.Pathol.*1967.-V.6.-№3.-P.370-381.
167. Ofosu F.A. The blood platelet as a model for regulating blood coagulation on cell surfaces and its consequences// *Биохимия*.-2002.-Т.67.-№1.-С.56-65.
168. Platelet function and metabolism (ed. Holmsen H.).-Chemical Rubber Company Press.-Florida.-1986.- 232 p.
169. Perani G., Ranieri M.G., Pedini G. Effecte di uno sforzo fisico acuto di diversa intensita sull'aggregazione piastrinica indotta da ADF// *G.Clin.med.*1979.-V.60.-№4.-P.288-293.
170. Protein C and related protein (Ed.Berdna P.M.)- Churchill Livinostone.-London.-1981.-232 p.
171. Raby C. Coagulations intravasculaires disseminées et localisées.-Paris.1970.- 217 p.
172. Rex J., Frextag G. Zur phylogenese der Haemostase// *Folia Haematol.*1970.-V.93.-№3.-P.294.
173. Ur A. The blood coagulation curve of some mammals// *Res.Vet.Sci.*,1974.-V.16.-№2.-P.204-207.
174. Versraete M. The effect of lipids on platelets, blood coagulation and fibrinolysis// *Acta cardiol.*,1972.-V.15.-№3.-P.37-47.
175. Vitkovsky Y. Interleukins modulate procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic properties of lymphocytes// *Thrombosis and Haemostasis. Suppl.*-1997.-V.12.-№1.-P.111-113.