

Ростовский государственный
медицинский университет

Воробьев В.Б.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Издательский дом «Проф-Пресс»
Ростов-на-Дону
2004

ББК 67.04
В 75

Автор выражает свою благодарность за помощь
в оформлении иллюстративного материала
Колпакову Дмитрию Сергеевичу
и Негиевич Яне Александровне.

Воробьев В.Б.
Роль нарушений гемостаза в атерогенезе. Монография. Ростов н/Д.: Издательский дом «Проф-Пресс», 2004. — 256 с.; цветн. вкл.
В 75

Воробьев Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №3 Ростовского государственного медицинского университета, член-корреспондент Российской Академии Естествознания.

Воробьев Владимир Борисович более 30 лет своей научной деятельности посвятил изучению проблем гемостазиологии. Им опубликовано более 120 научных трудов, включая монографию «Физиология гемостаза», изданную в 2004 году. Он является автором 7 изобретений. Владимир Борисович за изобретательскую деятельность награжден почетным знаком «Изобретатель СССР».

Монография «Роль нарушений гемостаза в атерогенезе» является научным трудом, в котором автор впервые подробно излагает свои материалы прижизненного исследования трансрегионарного и трансортанного гемостаза у больных, страдающих самыми начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей.

Данная монография рассчитана на широкий круг читателей, включая как врачей, так и студентов медицинских учреждений.

ISBN 5-94582-152-7

ББК 67.04

© Воробьев В.Б., 2004.

© Издательский дом «Проф-Пресс», оформ., 2004,

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИРЕГИОНАРНОГО И ТРАНСРЕГИОНАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТЫ И ЕЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ

Глава 1

Введение. Материалы и методы исследований. Обзор литературы

В последние годы во всем мире получили широкое распространение методы исследования гемостаза, с целью диагностики и своевременного назначения патогенетической терапии разнообразных заболеваний. Однако практически более 90% отечественной и зарубежной литературы по гемостазиологии посвящены обсуждению сведений, полученных при исследовании крови, забранной из вен верхних конечностей больных или здоровых людей. В то же время, как можно опираться на полученные таким образом данные, если патологические процессы локализованы не в руках, а, например, в сердце, легких, печени, почках или в ногах?

В данных случаях ученые прибегают к сравнению с экспериментальными данными, основываясь на результатах исследований крови, забранной у животных из соответствующих регионарных вен или артерий.

Однако интерпретировать эти данные следует с большой осторожностью, так как например, у собак фибринолитическая активность крови в несколько раз превышает таковую у человека (Кудряшов Б.А., 1975, Андреенко Г.В., 1979).

Кроме того, имеются данные о том, что у крыс, по сравнению с людьми, физиологические реакции свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем протекают с существенными различиями (Nobukata H., et al., 1999).

Одновременно с этим следует подчеркнуть тот факт, что, изучая в 2002 году с помощью тромбоэластографии состояние гемостаза (во время оперативных вмешательств у людей), – как в артериальной, так и в венозной крови (изъятой из легочной артерии), – Frumento R.J. с соавторами выявили многочисленные регионарные отличия гемостазиологических реакций.

То есть, скорее всего, мы имеем дело не только с выраженным видовыми различиями гемостаза у людей и животных, но и с уникальными механизмами гемокоагуляции, осуществлямыми в различных сосудистых регионах больного или здорового человека. Причем именно у здоровых людей и у больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей эти трансрегионарные и внутрирегионарные механизмы гемостаза до сих пор были практически не изучены!

Таким образом, чтобы осмыслить патологические изменения в различных сосудистых регионах, нам необходимо было вначале изучить физиологическое состояние гемостаза в этих же регионах не только (и не столько) у здоровых животных, но в первую очередь – у практически здоровых людей.

Принимая во внимание все вышеизложенное, мы изучили состояние гемостаза в нескольких основных сосудистых регионах у 86 практически здоровых людей. Результаты указанных исследований изложены нами в монографии «Физиология гемостаза» (Воробьев В.Б., 2004).

В то же время, по данным, опубликованным в 2000 году Огановым Р.Г. и Масленниковой Г.Я. (Кардиология № 6.2000. с.4-8), сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти населения большинства развитых стран Европы, составляя до 40% всех случаев смерти в этом регионе нашей планеты. В России данные болезни составляют более 50% всех случаев смерти. Причем главным этиологическим фактором, обуславливающим появление и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, является атеросклероз.

Наряду с вышеизложенным, следует отметить и тот факт, что в мировой научной литературе, в течение последних лет,

самым активным образом пропагандируется так называемая «тромбогенная теория атерогенеза». Данная теория имеет множество как ее приверженцев, так и критиков. Однако следует особо подчеркнуть и то, что подавляющее число современных исследований, на которых базируется данная теория, основано на изучении гемостаза в крови, полученной из кубитальной вены больных, страдающих атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. А ведь, кровь, изъятая из любой вены верхней конечности, может нести только весьма ограниченную по достоверности информацию об атеросклеротических процессах, происходящих в артериальном дереве!

В то же время исследования гемостаза, при моделировании атеросклеротических процессов в различных сосудистых регионах, проводятся только у животных, хотя достаточно давно известны выраженные видовые различия гемостаза животных и людей.

Таким образом, для любого ученого, исследующего механизмы возникновения и дальнейшего развития атеросклероза, представляет значительный интерес прижизненное изучение гемостазиологических механизмов атерогенеза в различных сосудистых регионах человека.

Принимая во внимание все вышеизложенное, мы изучили состояние гемостаза в различных сосудистых регионах у 31 больного с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее крупных ветвей, без ишемического синдрома, в возрасте от 32 до 64 лет.

Для этого нами проводился забор крови из кубитальных, почечных, печеночных, подвздошных вен, из аорты и ее магистральных ветвей.

Взятие крови из кубитальных вен проводилось стандартными методами. Изъятие крови из остальных сосудов проводились селективно, с помощью специальных рентгеноконтрастных ангиографических катетеров фирмы KIFA (Швеция) и CORDIS (США), в стерильных условиях операционных. Для исключения влияния медикаментозных препаратов на гемостаз премедикация не проводилась. Катетеризация сосудов осуществлялась по методу Сельдингера трансфемораль-

ным доступом под местной анестезией 0,25% раствором новокаина. Исследование проводилось на специально реконструированном для ангиографических целей рентгеновском аппарате TUR-1001 (ГДР). Под контролем электроннооптического усилителя катетер, после входа в бедренную артерию или вену, продвигался в различные сосудистые регионы. Режимы работы рентгеновского аппарата были следующие: напряжение 60-70 кВ, сила тока 0,4-1,0 мА, время включения аппарата от 1,5 до 3,0 минут, с кожной дозой рентгеновского облучения равной 0,48-1,0 R.

Контроль селективной катетеризации осуществлялся пробными введениями контрастного вещества (верографин 76% от 3,0 до 5,0 мл в каждое устье) с одновременной видеозаписью на видеомагнитофон SIRECORD X фирмы SIEMENS (ФРГ). Удостоверившись, что катетер находится в нужном устье сосуда, проводился забор крови. Первые 3,0-4,0 мл забранной из катетера крови удалялись для полного исключения остатков контраста в пробах. Кровь помещалась в пробирки с консервантом (3,8% лимоннокислый натрий) в соотношении: 9 частей крови и 1 часть консерванта. После помещения крови в пробирку с консервантом пробирка закрывалась полиэтиленовой пробкой и переворачивалась для перемешивания ее содержимого с частотой – одно перемешивание в течение двух секунд, в количестве десяти раз. Этот режим перемешивания позволял, с одной стороны, оптимально контактировать крови с ее стабилизатором, а с другой стороны, не позволяя осуществляться образованию пены. Последний момент крайне важен, так как при образовании пены происходит автоматическая активизация многочисленных факторов гемостаза. В первую очередь осуществляется активизация фактора Хагемана – фактора «контакта», запускающего не только разнообразные механизмы гемостаза, но и провоцирующего активизацию калькреин-кининовой системы (Иванов Е.П., 1983). Для атравматизации форменных элементов крови пробирки предварительно покрывались внутри силиконовой пленкой.

С целью контроля за электрической деятельностью сердца (ЭКГ, частота сердечных сокращений), состоянием гемо-

динамики (прямые измерения артериального и венозного давления, а также газового состояния крови) использовалась следующая функциональная аппаратура: MINGOGRAF-34 фирмы SIEMENS-ELEMA (ФРГ-Швеция), 6-канальный осциллограф OPD 101 фирмы TESLA (ЧССР), биомониторная система RET (ГДР), 2-канальный осциллограф с дискретной памятью ОС 2П-01 (СССР), газоанализатор AVL-940 (Австрия) и оксигемометр 0-57 М (СССР).

Термином «гемостаз» обозначаются те биологические и биохимические процессы, которые, с одной стороны, участвуют в поддержании целостности сосудистых стенок кровеносных сосудов и жидкого состояния крови, а с другой – обеспечивают предупреждение и купирование кровотечений (Балуда В.П. и др., 1980). Следовательно, для комплексной оценки состояния гемостаза необходимо исследование его плазменных и клеточных факторов и факторов сосудистой стенки, участвующих в реакциях свертывания, противосвертывания и фибринолиза. А также необходимо изучение тех компонентов гемостаза, которые активно взаимодействуют со стенкой сосуда, оказывая на нее как позитивное, так и негативное влияние. Именно данное основополагающее суждение о гемостазе обусловило выбор следующих методов его исследования.

В первую очередь мы выбрали тромбоэластографию, так как «этот объективный метод дает не только суммарное представление о характере любой фазы свертывания крови, но и указывает на состояние антикоагулирующих и лизирующих свойств крови» (Чазов Е.И., 1966). Следует отметить, что по прошествии, со временем этой публикации, многих лет до сих пор многочисленные авторы так же указывают на уникальные свойства тромбоэластографии как универсального метода оценки функционального состояния гемостаза (Ti LK., et al., 2002, Нернер D.L., et al., 2002, Abrahams J.M., et al., 2002).

Запись тромбоэластограмм проводилась на двух синхронно настроенных тромбоэластографах ТРОМБ-2 (СССР). Тромбоэластограммы записывались с цельной кровью, с нативной плазмой и с бестромбоцитарной плазмой. Расшифровка тромбоэластограмм осуществлялась с учетом струк-

турной и временной коагуляции по Раби К. (1974), при использовании фазового анализа по Карпович П.Н. (1966), с учетом показателей тромбоэластограмм, описанных Чазовым Е.И. (1966) и Балудой В.П. и др., (1980). Следует подчеркнуть тот факт, что описанные этими авторами, и в первую очередь Раби К. (в 1974 году), приемы дифференцированной тромбоэластографии и на сегодняшний день помогают универсально ориентироваться во множестве сложных нарушений гемостаза (Frumento R.J., et al., 2002).

Кроме того, для более глубокой оценки кинетики свертывания и противосвертывания крови мы применяли собственный тромбоэластографический метод оценки этих процессов (Воробьев В.Б., 1996), включающий в себя следующие приемы:

1. определение потенциальной кинетической активности тромбоцитов;
2. определение антикинетической активности эритроцитов;
3. определение фактической кинетической активности тромбоцитов;
4. определение общей активности неферментативного фибринолиза;
5. определение тромбоцитарно-плазменной активности неферментативного фибринолиза;
6. определение потенциальной (тромбоцит-эритроцит-независимой) активности неферментативного фибринолиза;
7. определение тромбоцитарной активности неферментативного фибринолиза;
8. определение эритроцитарной активности неферментативного фибринолиза;
9. определение фактической плазменной (тромбоцит-эритроцит-независимой) активности неферментативного фибринолиза.

Так как текучесть крови в значительной степени зависит от агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов; фибриногена, его комплексов, дериватов и продуктов

деградации фибрина-фибриногена; активности тромбоксанов, уровня циклических нуклеотидов и бета-2-микроглобулина, а также связана с перекисным окислением липидов (Баркан З.С., 1980, Вершин В.Н. и др., 1982, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985), то это обусловило выбор перечисленных ниже методик.

Количество тромбоцитов определялось с помощью электронного счетчика фирмы «Пикаскел» (Венгрия). Количественное исследование тромбоцитов было обусловлено многими причинами. Так, например, по данным Riddell D.R. и Owen J.S. (1999), количество тромбоцитов в организме здорового человека составляет приблизительно 1000 миллиардов клеток. Тромбоциты постоянно осуществляют контроль за целостностью эндотелиального покрова сосудов. Повреждение этого покрова инициирует их скопление и адгезию в местах повреждений (те же авторы). В циркулирующей крови тромбоциты чаще представлены в виде безъядерных дисков. Примечательно, что объем тромбоцита составляет всего лишь 1/14 часть объема эритроцита. Кроме своих многочисленных гемостазиологических действий кровяные пластинки принимают участие и во множестве других самых различных процессах жизнедеятельности организма (Peerschke E.J., Ghebrehiwet B., 2001). Количество спонтанных тромбоцитарных агрегатов определяли методом Wu K., Hoak J. (1976) на электронном счетчике фирмы «Пикаскел». Целесообразность изучения содержания спонтанных тромбоцитарных агрегатов была в первую очередь обусловлена тем, что в процессе агрегации кровяные пластинки экскретируют из себя большое количество крайне агрессивных веществ. Так, например взаимодействие фактора фон Виллебранда с тромбоцитами приводит к увеличению в них содержания ионов Ca^{++} и активизирует синтез тромбоксана A-2 (Kermode J.C., et al., 1999), который является не только мощным тромбофилическим фактором, но и одним из самых сильных вазоконстрикторов (Chevalier D., et al., 2001).

АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов мы изучали по методу Born O'Brain (1962). Данный подход к изучению индуцированной агрегации кровяных пластинок был

обусловлен тем, что именно аденоzinдинифосфат является универсальным инициатором процессов агрегации тромбоцитов (Foster C.J., et al., 2001). Кроме того, по данным Mahaut-Smith M.P., et al., опубликованным в 2000 году, именно аденоzinдинифосфат осуществляет процессы активизации тромбоцитов через их три аденоzinинфосфат-зависимых рецептора: P2X (1), P2I (1) и P2T (AC). Кроме того, мы приняли во внимание и тот факт, что аденоzinдинифосфат является еще и паракриновым медиатором, который активизирует тромбоциты для того, чтобы их поверхности стали «липкими» (Cusack N.J., Hourani S.M., 2000).

Количество эритроцитарных агрегатов определяли по Динтенфас (1962). Активность гидроперекисей липидов определялась по Гаврилову В.Б. и Мишкорудной М.И. (1983). Изучение гидроперекисей липидов было обусловлено не только тем фактом, что они являются свидетелями финального этапа арахидонового каскада, но тем, что они, как и другие реактивные (синглетные) формы кислорода – ROS – стимулируют деятельность многочисленных киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000).

Активность тромбоксанов определялась собственным приоритетным методом (заявка на изобретение №3854788/14). Примечательно, что синтезируемые тромбоцитами тромбоксаны, в дальнейшем, в свою очередь – инициируют процессы «скопления» тромбоцитов (Leese P.T., et al., 2000, Soslau G., et al., 2000), что в свою очередь ведет к вязкому метаморфозу тромбоцитов (Rosskopf D., 1999). Именно поэтому мы решили изучить активность тромбоксанов в различных сосудистых регионах практически здоровых людей.

Определение бета-2-микроглобулина, миоглобина, цАМФ, цГМФ мы осуществляли с помощью радионуклеидных наборов. Необходимость исследования этих веществ была обусловлена в частности тем, что, по данным Woods M. и его коллег, опубликованным в 2000 году, цАМФ является ключевым регулятором многочисленных физиологических процессов. Согласно данным этих же ученых, оказалось, что цитокин является прямым активатором аденилатциклазы – фермента, необходимого для синтеза цАМФ. Одновременно

с этим цитокин является и активатором фосфодиэстеразы. Эти же авторы выявили, что воздействие цитокина на человеческие сосудистые клетки в гладких мышцах ведет к увеличению синтеза данными клетками эндотелина-1 и к экспрессии мРНК. Наряду с этим, мы должны были учитывать и тот факт, что синтезируемый, преимущественно в печени, тромбопоэтин (фактор, регулирующий процессы синтеза тромбоцитов) также является цитокином (Фред Дж. Шиффм, 2000). Примечательно, что одновременно с этим тромбопоэтин является ярким представителем гемопоэтического семейства «факторов роста» (Mijkawa Y., et al., 2001). В то же время исследование цГМФ было в значительной степени обусловлено тем, что данное вещество является в значительной степени маркером образования оксида азота и простациклина. Именно эти физиологические антиагреганты, вырабатываемые эндотелиоцитами в результате своей деятельности, увеличивают содержание цГМФ. Здесь следует особо отметить, что как оксид азота, так и простациклин обладают максимальным сосудорасширяющим эффектом, осуществляемым путем взаимодействия с гладкомышечными клетками сосудов с помощью ингибирования фосфодиэстераз. И, наконец, следует подчеркнуть, что именно данные реакции также ингибируют образование тромбоксанов (Geiger J., 2001). Таким образом, взаимосвязь указанных ранее механизмов взаимодействия описанных факторов обусловила необходимость их комплексного исследования.

Активность фибриназы изучалась нами по методике Buluk K., в модификации Андреенко Г.В. и Алтуховой С.Н. (1976). Тромбиновое время определялось по Szirmai E. Гепарин плазмы изучался по Баркагану З.С. и Баркагану Л.З. (1973). Наш интерес к гепарину был обусловлен не только тем, что он является главным прямым антикоагулантом и прямым antagonистом тромбина. Одновременно с этими функциями гепарин обладает свойством подавлять процессы активного скопления тромбоцитов (Ahmad S., et al., 2000) и что еще более важно обладает свойствами связывать и непосредственно регулировать биоактивность факторов роста и таких цитокинов, как, например, основной фактор роста фиброблас-

тов и гамма-интерферон (Salek-Ardakani S., et al., 2000). Антитромбин-3 изучался нами методом Hensen A., Loeliger E.A. в модификации Бишевского К.М. (1980). Наш интерес к антитромбину-3 был обусловлен не только его прямым антигеническим взаимодействием с тромбином, но и другим его уникальным свойством. Так, согласно данным Uchiba M. и Okajima K., опубликованным в 2000 году, – антитромбин-3 взаимодействуя с гепарином, стимулирует генерацию простациклина в эндотелиальных клетках. И кроме того, эти же авторы доказали уникальный противовоспалительный эффект антитромбина-3, который в результате взаимодействия с протеином-C осуществляет ингибирование эндотелиального воспаления вызванного цитокинами.

Как известно, тромбин, взаимодействуя с молекулами фибриногена, отщепляет от них фибринопептиды с образованием многочисленных дериватов фибриногена (Lougovskoi E.V., Gogolinskaya G.K., 1999, Bark N., et al., 1999). Таким образом, исследование как фибринопептидов, так и дериватов фибриногена весьма необходимо для понимания физиологии процессов свертывания крови. Количественное определение бета-фибриногена, гепарин-фибриногена, фибрин-мономеров и растворимого фибрина осуществлялось по собственным приоритетным методикам (авторские свидетельства на изобретения: №1182399, №1367693, заявки на изобретения: №3852342/14, №3848974/14). Фибриноген после его выделения тромбином определялся по Лоури. Необходимость исследования фибриногена была обусловлена не только тем его общезвестным основным качеством – являясь основой для образования фибриновых сгустков, но и другими его специфическими функциями, играющими значительную роль в поддержании равновесия как гемостаза, так и гомеостаза. Примечательно, что, по данным Smiley S.T., et al., (2001), фибриноген обладает уникальным свойством индуцировать синтез воспалительных белков в макрофагах и хемоатрактантов в моноцитах. Кроме того, фибриноген (по данным тех же авторов) активизирует моноциты для синтеза хемокинов. Одновременно с этим (Smiley S.T., et al., 2001), выходя за пределы сосудистого русла, фибриноген стимули-

рует экспрессию хемокинов макрофагами. Весьма интересным является и тот факт, что фибриноген, взаимодействуя с тромбоцитарным рецептором – интегрином – alpha IIb beta, инициирует реорганизацию цитоскелета тромбоцитов для осуществления дальнейших процессов «вязкого метаморфоза» (Shiraga M., et al., 1999). И, наконец, что так же весьма примечательно, – в 2001 году были получены данные, о том, что фибриноген интенсивно регулирует содержание мРНК фибронектина в фибробластах (Pereira M., Simpson-Haidaris P.J.). Это еще раз подтвердило необходимость проведений исследований содержания у здоровых людей как фибриногена, так и фибронектинов.

Продукты деградации фиброна-фибриногена выделялись по Nanningo L.B., Guest M.M. (1967) и в дальнейшем определялись количественно по Лоури. Фракции продуктов деградации фиброна-фибриногена определялись с помощью гельэлектрофореза в полиакриловом геле, против соответствующих молекулярных маркеров.

Принимая во внимание роль фибронектинов и их комплексов в сохранении целостности сосудистых оболочек, с одной стороны, и, напротив, их активное влияние на факторы гемостаза – с другой стороны, а также учитывая их способности создавать комплексы с факторами гемостаза (Зинкевич О.Д. и др., 1986, Котелянский В.Э. и др., 1987, Васильев С.А. и др., 1987, Чулкова Т.М., Панасюк А.Ф., 1987, Бабаев В.Р. и др., 1988, Жадкевич М.М. и др., 1988, Абакумова О.Ю. и др., 1989, Юранек И.О. и др., 1989, Васильева Е.В. и др., 1991, Васильев С.А. и др., 1992, Каррыева Б.Ч. и др., 1992), – мы посчитали необходимым изучить содержание фибронектинов и их комплексов, а также исследовать литическую активность фибронектинов и их комплексов с факторами гемостаза. Кроме указанных данных, это решение было обусловлено и другими фактами. В 2000 году стало известно, что фибронектин является многофункциональным гликопротеидом с молекулярной массой M=530 кт/молей (Pelta J., et al.). Несколько ранее – в 1999 году Corbett S.A. и Schwarzbauer J.E. доказали, что инкорпорация фибронектина в фибриноген значительно улучшает процессы ретракции фибринового сгустка. Кроме того, Rao

W.H. с соавторами в 2000 году выявили эффект стимуляции Т-лимфоцитов фибронектином для дальнейшей активизации интегрина. Согласно данным Wu M.H. и его сотрудников (2001) интегрин является опосредованной эндотелиальной (cellextracellular) матричной спайкой, которая играет критическую роль в поддержании герметичности капиллярных стен. В то же время следует отметить и тот факт, что интегрин специфично взаимодействует (при внеклеточном закреплении домена к матричному фибронектину) с витронектином, интенсивно влияя при этом на функции барьера капиллярного эндотелия (те же авторы). Примечательно, что несколько ранее – в 2000 году Constantin G. с соавторами обнаружил то, что хемокины активизируют деятельность интегрина для процессов взаимодействия (адгезии) лимфоцитов с эндотелиоцитами. Тогда же в 2000 году Nagase H. с соавторами опубликовал данные о том, что хемокины осуществляют процессы накопления (положительного хемотаксиса) – эозинофилов.

Выделение фибронектинов осуществлялось нами методом Васильева С.А. и соавт. (1987). Выделенные фибронектины и их комплексы определялись количественно с использованием метода Лоури, а их литическая активность определялась на стандартных фибриновых пластинах (метод создания фибриновых пластинок описан Грицюк А.И., 1969).

Как известно, физиологическое регулирование фибринолиза играет крайне важную роль в контроле за состоянием гемостаза (Fareed J., et al., 1999). Поэтому детальное изучение деятельности фибринолитической системы у практически здоровых людей имеет большое научное значение. Фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции плазмы определялась по Kowalski E., Korek M., Niewiarowski S.J. (метод описан Грицюк А.И., 1969). Данная методика позволяет оценить потенциальную фибринолитическую активность плазмы, так как эуглобулиновая фракция плазмы не содержит ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов (Грицюк А.И., 1969). Методика применялась в виде микропараллельного варианта. Общая фибринолитическая активность плазмы, плазмин, антиплазмины, активаторы плазминогена и ингибиторы

активации плазминогена определялись по Astrup T., Kowalski E., Lassen M., в модификации Грицюк А.И. (1969). Изучение плазминовой активности было обусловлено не только его ведущей ролью в системе ферментативного фибринолиза. Наряду с этими данными в последние годы появились и новые факты об иных весьма своеобразных свойствах данного фермента. Так, например, стало ясно, что плазмин инициирует активность матричных металлопротеиназ. Примечательно, что главные ферменты, ответственные за матричное разложение, именно матричные металлопротеиназы. Физиология этих ферментов весьма сложна, и их активность регулируется на многих уровнях. Так, например, преобразовывающий фактор роста – tgt-бета – обладает свойством уменьшать экспрессию матричных металлопротеиназ (McLennan S.V., et al., 2000). Кроме того, в 1999 году выяснилось, что и плазмин и плазминоген принимают активное участие, как в процессах заживления тканей, так и в процессах переномоделирования самых различных, ранее поврежденных, тканей (Kang H.M., et al.). Изучение активаторов плазминогена также не основывалось только на их участии в процессах фибринолиза. Несколько позже, в 2001 году Uematsu T. с коллегами описали факт участия активатора плазминогена в процессах инициации активности фактора роста гепатоцитов. Исследование ингибиторов активатора плазминогена также было обусловлено, не только влиянием этих факторов на гемостаз. Напротив, их исследование обосновывалось совершенно другим и весьма необычным фактом – эти вещества обладают свойством ингибировать апоптоз моноцитов (Ritchie H., Fragooyannis A., 2000). Исследование фибринолитической активности дериватов и комплексов фибриногена, а также продуктов деградации фибрин-фибриногена (способы их выделения описаны ранее) осуществлялось также на стандартных фибриновых пластинах.

Вариационно-статистическая обработка материала проведена с применением непараметрического метода Вилкоксона-Мана-Уитни.

Глава 2

Состояние артериального гемостаза у больных с начальными атеросклеротическими изменениями, без развития ишемического синдрома

Первым фактом, согласно полученным нами данным, подтверждающим тромбогенную теорию атерогенеза, являлось наличие в артериальной крови процесса активного тромбообразования. На это указывало резкое увеличение константы «*g/k*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной артериальной кровью, по сравнению с аналогичными показателями на графиках тромбоэластограмм, записанных с кровью, изъятой из иных сосудистых регионов. В свете указанного феномена, мы, несомненно, должны были обратиться к ряду крайне важных фактов, изложенных в современных литературных источниках, освещдающих роль избыточного образования тромбина в атерогенезе.

Так вот, как оказалось, тромбин является не только одним из ключевых ферментов свертывающей системы крови, но и обладает другими многочисленными свойствами. В частности, при взаимодействии тромбина с фибриногеном образуются фибрин-мономеры, растворимый фибрин и бета-фибриноген. В дальнейшем, при взаимодействии тромбина с фибриназой (XIII-тым фактором свертывания крови), происходит перевод этого вещества в активное состояние. Образовавшийся при этом фактор XIIIa принимает самое активное участие в процессах полимеризации фибрин-мономеров, растворимого фибрина и бета-фибриногена (Кудряшов Б.А., 1975, Балуда В.П. и др., 1980, Иванов Е.П., 1983, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Дудаев В.А. и др., 1988, Дибанова Г.А. и др., 1990).

Кроме того, тромбин инактивирует липопротеиновую липазу, что замедляет гидролиз жиров и ведет к развитию гипербеталипопротеидемии. Контактируя с рецепторами тромбоцитов, тромбин активизирует АТФ-азу кровяных пластинок, вызывая при этом распад АТФ и образование адено-зинифосфата. Реагируя с рецепторно-взаимосвязанным, с тромбоцитами, фибриногеном, тромбин превращает его в фибриновые структуры, интимно связанные с наружной мембраной тромбоцитов. Образование внутри тромбоцитов адено-зинифосфата и появление на поверхности кровяных пластинок фибриновых молекул способствует вязкому метаморфозу тромбоцитов. Во время этого вязкого метаморфоза кровяных пластинок из тромбоцитов в окружающую среду выбрасываются многочисленные биологически активные вещества. Например, такие, как серотонин, катехоламины, бета-тромбоглобулин, антигепариновый фактор, тромбоксаны и фибронектины.

Отдельно следует обратить внимание нашего читателя и на то, что в момент рецепторного контакта с кровяными пластинками тромбин перестраивает их мембранные липиды, вызывая повышение текучести липидного слоя плазматической мембраны тромбоцитов, что непосредственно обеспечивает распластывание тромбоцитов на поврежденных зонах сосудистого эндотелия (Громадский Н.И., 1974, Балуда В.П. и др., 1980, Block H.U. et.al., 1984, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Викторов А.В. и др., 1988). Примечательно и то, что активизация тромбином тромбоцитов приводит к своеобразным изменениям в молекулярном слое поверхностных зон кровяных пластинок, за счет чего в них и происходит увеличение содержания селектина (Macey M.G., et al., 1999).

Наряду с этим, в 1999 году Mercer-Jones M.A. с соавторами опубликовали свою работу, в которой доказывается, что именно селектины провоцируют процессы прикрепления нейтрофилов к эндотелию, а хемокины регулируют это действие селектинов. Интересен и тот факт, что селектин осуществляет функцию рецептора спайки (склеивания) лейкоцитов с эндотелиальными клетками и с тромбоцитами. Одновременно с этим, селектин отвечает, как за процессы

активизации тромбоцитов, так и за процессы активизации тромбомодулина (Sakamaki F., et al., 2000).

Кроме того, в результате взаимодействия тромбина с тромбоцитами, кровяные пластинки начинают активно синтезировать сосудистый эндотелиальный фактор роста, который осуществляет дифференацию и пролиферацию эндотелиоцитов (Weltermann A., et al., 1999), вызывая экспрессию мРНК в специфических эндотелиальных рецепторах (Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E., 1999).

Имеются также данные, указывающие на активное участие тромбина в инициации синтеза цитокинов, в частности интерлейкина-6 (Shimizu T., et al., 1999). Те же авторы описали факт стимуляции тромбином секреции лимфокина в окружающую среду. В 2000 году Ludwicka-Bradley A. с соавторами опубликовали данные, указывающие на стимулирующую роль тромбина в процессах экспрессии интерлейкина-8 в фибробластах легких. Примечательно, что тромбин, кроме прочего, стимулирует синтез внеклеточного матричного белка — тенаскина-С в фибробластах легких, одновременно с этим стимулируя продукцию в них мРНК (Toukina E., et al., 2001). Взаимодействуя с моноцитами, тромбин активизирует в них синтез ДНК и хемотактического пептида MCP-1 (Grandaliano G., et al., 2000), при этом тромбин активно защищает моноциты от апоптоза (Ritchie H., Fragoynnis A., 2000).

Взаимодействуя с лейкоцитами, тромбин вызывает в них синтез и дальнейшую экспрессию лейкотриенов — мощных вазоконстрикторов, стимуляторов хемотаксиса и хемокинеза, факторов стимуляции выброса из лейкоцитов их лизосомальных ферментов, факторов, инициации адгезии лейкоцитов к эндотелию, факторов обеспечивающих повышение проницаемости сосудов за счет расширения межэндотелиальных пространств, факторов активизации микровезикулярного транспорта и антагонистов синтеза простациклина. Причем в результате физиологического разрушения лейкотриенов образуются агрессивные продукты перекисного окисления, обладающие не только мощным вазоконстрикторным эффектом, но и активной способностью разрушать эндотелиальные клетки (Bisgaard H. et.al., 1984, Dembinska-Kiek A. et.al., 1984,

Cannon P.J., 1984, Forster W., 1984, Ponicke K., Forster W., 1984, Votava Z., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Габриелян Э.С. и др., 1990, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Coffey M.J., et. al., 1999, Nakao A., et al., 1999, Thivierge M., et al., 2000, Haribadu B., et al., 2000, Kuhns D.B., et al., 2001). Примечательно, что гликозилиз мембранных фосфолипида фосфолипазой-2 является ключевым шагом в продукции лейкотриенов (Cho W., 2000).

Кроме своего активного участия в системе гемостаза, тромбин обладает еще и свойствами кофактора многих других систем и даже обладает гормоноподобными свойствами. Так, например, осуществляя действие, схожее с действием клеточных гормонов, он провоцирует рост и клеточное деление фибробластов, повышает их синтетическую активность в том числе, в виде продукции оксипролина и гликозаминогликанов (Малежик Л.П., 1983). Под воздействием тромбина многократно увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{++} , способствующего эффектам вазоконстрикции и подъему артериального давления (Мерzon K.A., 1987, Гурковская А.В. и др., 1988, Балыкина Е.В. и др., 1991, Феоктистов И.А. и др., 1991, Бурый В.А. и др., 1992). Тромбин активизирует синтез кальдомодулинзависимой Ca^{++} протеинкиназы и протеинкиназы «С», являющихся мессенджерами адреналина и ангиотензина (Федоров Н.А. и др., 1990). Одновременно с этим, тромбин значительно усиливает сократительные эффекты ацетилхолина, который, влияя на ретикулярное ядро покрышки среднего мозга, участвует в тригерных механизмах атерогенеза (Панченко А.Л., 1983, Данилов Г.Е., Ибатов А.Д., 1991). Примечательно и то, что, по данным, опубликованным в 2000 году Maragoudakis M.E. и его коллеги Tsopanoglou N.E., тромбин является мощнейшим фактором, инициирующим ангиогенез.

В то же время опубликованные в 1999 году исследования Fernandez-Patron C. и его сотрудников показали, что тромбин вызывает как интенсивную, так и весьма быструю секрецию матричных металлопротеиназ, инициирующих протеолитический распад сосудистой внеклеточной матрицы. Кроме того, следует учитывать и тот факт, что тромбин, вза-

имодействуя с фибробластами, инициирует их митотические процессы путем активизации Ca^{++} системы (Usha R. Pendurthi, et al., 2002), а также усиливает продукцию эндотелиального фактора роста (Sarker K.P., et al., 1999). И действительно, в артериальном русле наших больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, мы находили подтверждение повышенной митотической активности тромбина. Так, в частности, уровень бета-2-микроглобулина в артериальной крови наших больных достигал почти 2,4 нг/л.

С учетом вышеизложенных феноменов, нам особо следует отметить и тот факт, что у обследуемых нами больных чувствительность специфических центров протромбина к воздействию тканевого тромбопластина, в результате которого и происходит образование активных молекул тромбина, увеличивалась на 29%, по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых людей. Этим, в частности, можно объяснить такое значительное увеличение содержания молекул активного тромбина в артериальной крови у наших больных.

Иными словами, одной из причин, вызвавших артериальную гипертромбинемию у больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением, как аорты, так и ее магистральных ветвей, было появление в артериальном русле избыточного количества тканевого тромбопластина, который мог выделяться в окружающую среду только при разрушении каких-либо тканевых структур. В данной ситуации, появление в артериальном русле избыточного количества тканевого тромбопластина мы расценивали, однозначно, как феномен разрушения эндотелиоцитов.

Одновременно с этим у обследуемых больных мы обнаружили резкое замедление (в 1,4 раза) времени образования активного плазменного тромбопластина на тромбоэластограммах, записанных с бестромбоцитарной артериальной плазмой. Иными словами, несмотря на явную тромбофилическую тенденцию, выявленную в артериальной крови у наших пациентов, — плазменный тромбопластин буквально исчезал (вымывался) из артериального русла! Куда же направлялись молекулы этого активного фактора свертывания крови? Ответ

может заключаться в следующем. Согласно полученным нами данным и литературным фактам, плазменный тромбопластин активно поглощался как макрофагами, так и эндотелиоцитами артериального звена сосудистого русла больных с начальными атеросклеротическими изменениями. Для чего все это происходило? Все это происходило именно для запуска и дальнейшего развития атерогенеза (Basi DL, et al, 2003, Bea F, et al, 2003, Cui MZ, et al, 2003). Данный факт подтверждался и тем, что в крови, изъятой из других сосудистых регионов больных с начальными проявлениями атерогенеза, — время образования плазменного тромбопластина не только не удлинялось, но и, напротив, существенно укорачивалось.

Процесс активного и избыточного образования тромбина сопровождался ускорением полимеризации фибриновых нитей ($k = 12,9 \pm 0,5$ мм, при норме в артериальной крови — $17,9 \pm 0,5$ мм, $P < 0,05$). За счет чего же это происходило?

Так вот, при анализе результатов исследования чувствительности лизиновых и аргининовых центров фибриногена, изъятого из артериальной крови, к воздействию молекул экзогенного тромбина мы получили ответ на указанный вопрос, — данная чувствительность лизиновых и аргининовых центров фибриногена, к воздействию молекул экзогенного тромбина практически не отличалась от аналогичных показателей у практически здоровых людей.

Однако, продолжив наши исследования, мы получили совершенно уникальные результаты! Эти результаты возникли вследствие следующего приема — блокировки лизиновых центров фибриногеновых молекул. Так вот, заблокировав лизиновые центры молекул фибриногена толуидиновым синим, мы получили совершенно четкий ответ на то, как взаимодействуют молекулы тромбина с отдельными структурами фибриногена, находящимися в артериальной крови больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Итак, ферментативное взаимодействие тромбина с молекулами фибриногена в артериальной крови происходило только через взаимодействие аргининовых центров экзогенного тромбина и с аналогичными центрами собственного артериального

фибриногена больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных артерий. Это явление иллюстрировалось повышением чувствительности аргининовых центров фибриногена, изъятого из артериального русла наших пациентов, на 22%.

Иными словами, у больных с начальным атерогенезом имелось отчетливое изменение внутренней структуры молекул фибриногена, находящихся в артериальной крови. Изменение структур фибриногена в значительной степени обуславливает и его иные свойства. Данный фибриноген рецепторно связывается с лейкоцитами. Эти рецепторы находятся на поверхности лейкоцитов. Указанные рецепторы представлены в виде альфа-субъединицы CD 11b/ CD 18. Связывание фибриногена с указанными рецепторами вызывает в лейкоцитах продукцию и дальнейшую экскрецию активных форм кислорода, инициирует так называемый «ресpirаторный взрыв», инициирует их цитотоксичность. А связывание фибриногена с рецепторами нейтрофилов инициирует реакции фагоцитоза, осуществляемые нейтрофилами (Жамбалова Б.А., и др. 2002).

Таким образом, в результате выявленного нами факта мы в значительной степени могли объяснить феномен разрушения эндотелиоцитов, развивающийся в артериальном русле больных с начальным атеросклерозом. Кроме того, у наших больных наблюдалось увеличение динамических свойств сгустка – $Ma=53,4\pm1,9$ мм, при норме в артериальной крови – $49,5\pm1,9$ мм, $P <0,05$). Причем увеличение индекса тромбодинамического потенциала на 40% четко указывало на резкое увеличение контрактильной способности сгустка. Биохимическим подтверждением текущего тромбообразования в артериальной системе наших больных было увеличение в артериальной крови содержания растворимого фибрина в 2,4 раза, по сравнению с аналогичным уровнем у практически здоровых людей. Высокая контрактильность сгустка и фибриновых нитей значительно уменьшает просвет тех сосудов, где эти процессы преимущественно осуществляются, то есть – артериол. Это, в свою очередь, способствует развитию регионарных ишемических синдромов.

В контексте вышеизложенных фактов особо следует отметить и то, что наши больные не отмечали никаких болевых ощущений в изучаемых нами сосудистых регионах. Обладая всей информацией, вполне логично и достаточно достоверно можно объяснить данный факт тем, что в ответ на самую начальную ишемизацию регионов включались определенные компенсаторные механизмы. В результате этих компенсаторных регулирующих реакций запускались ответные корректирующие регионарную ишемию – гемостазиологические механизмы. А именно, в первую очередь следует отметить (как факт запуска таких корректирующих механизмов) активизацию противосвертывающей активности эритроцитов, имеющей место у наших больных в артериальной крови. В частности, антикинетическая активность эритроцитов повышалась в артериальной крови больных с начальными проявлениями атерогенеза до $8,1\pm0,25$ УЕ, тогда как в физиологических условиях этот показатель практически равнялся нулю. И это явление вполне понятно, так как именно от состояния эритроцитов непосредственно зависит транспорт кислорода. Это предположение подтверждалось в первую очередь тем фактом, что после изъятия красных кровяных клеток течение 3 фазы свертывания в нативной артериальной плазме значительно ускорялось за счет резко повышенной тромбоцитарной активности. Иными словами, если убрать тромбоциты из исследуемой пробы, то «Ма» (максимальная амплитуда) на графиках тромбоэластограмм, записанных с бестромбоцитарной плазмой снижается в 2 раза.

Таким образом, мы получили биохимическое, и в определенной степени – клиническое, подтверждение активной роли тромбоцитов в атерогенезе. Одновременно с этим мы выявили повышение чувствительности тромбоцитарных рецепторов к воздействию ионов Ca^{++} , что способствовало активизации тромбоцитарного тромбостенина и, соответственно, инициировало вязкий метаморфоз кровяных пластинок. Кроме того, инициированная тромбиновой агрессией, модификация фосфолипидных мембран тромбоцитов приводила к тому, что их возможность взаимодействовать с молекулами плазминогена приближаясь к нулю!!! Объяснить это явление

можно, с одной стороны, крайне выраженной активизацией 9-го фактора тромбоцитов, а с другой – снижением активности самого плазминогена. Последняя уменьшалась в 1,76 раза в плазме, лишенной всех форменных элементов крови.

К чему же должно было приводить явление подавления чувствительности тромбоцитов к воздействию на них молекул плазминогена и снижение активности самого плазминогена? Ответ достаточно прост – к прекращению участия плазминогена во множестве реакций гемостаза. Следует особо отметить, что одной из важнейших функций плазминогена является то, что он крайне интенсивно ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток (Lee H., et al., 2000). Кроме того, в 1999 году выяснилось, что плазминоген принимает активное участие, как в процессах заживления тканей, так и в процессах перемodelирования самых различных, ранее поврежденных, тканей (Kang H.M., et al.). Иными словами, плазминоген, утрачивая данную способность, не мог адекватно противодействовать агрессивным процессам атерогенеза, происходившим у наших больных, ведь именно активность пролиферации эндотелиальных клеток над зоной атероматозной бляшки и обуславливает ее покрытие эндотелиоцитами и соответственно – завершение атероматоза.

В завершении данного этапа обсуждения изменений функциональной активности тромбоцитов у больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей особо следует отметить, что выявленная нами резкая активизация тромбоцитов в значительной степени осуществлялась за счет почти 2-кратного повышения активности тромбоксанов. Как известно, тромбоксаны являются мощнейшими вазоконстрикторами (Люсов В.А., и др., 1989). Активизация тромбоцитов, происходившая в результате синтеза тромбоксанов и первичной тромбиновой стимуляции в артериальной крови, способствовала появлению в ней абсолютного максимального содержания тромбоцитарных агрегатов ($28,0 \pm 2,7\%$), по сравнению с аналогичными показателями, полученными при изучении крови, изъятой из других сосудистых регионов.

В процессе агрегации кровяных пластинок, кроме синте-

за и секреции из тромбоцитарных гранул тромбоксанов, происходит выброс в окружающую среду тромбоцитарного серотонина. Следует особо подчеркнуть тот факт, что в электронно-плотных гранулах кровяных пластинок хранится около 90% неметаболизированного активного серотонина, содержащегося в организме здорового человека (Междумян А.Г. и др., 1989). Как известно, серотонин является веществом, обладающим выраженным сосудосуживающим свойствами. Иными словами, в результате агрессивного выброса серотонина из тромбоцитов появляется очередная причина мощнейшей вазоконстрикции. Любая избыточная спasticка сосудов ведет к повреждению эндотелиоцитов. Таким образом, серотониновая агрессия играет свою, далеко не последнюю, роль в процессах нарушения целостности эндотелия.

Одновременно с этим, свою негативную роль в нарушении целостности эндотелия играют и гидроперекиси липидов, непосредственно разрушающие эндотелий (Одинкова В.А. и др., 1988). Продукты перекисного окисления липидов не только повышают проницаемость эндотелия, повреждают липидный слой клеточных мембран, но и непосредственно содействуют развитию гиперхолестеринемии (Бровкович В.М. и др., 1987, Скакун П.Н., 1987, Сильвестров В.П. и др., 1991, Следзевская И.К. и др., 1992). В то же время известны факты роли гиперхолестеринемии в процессах увеличения числа альфа-адренорецепторов в аорте кроликов и снижения количества бета-адренорецепторов в сердце крыс (Прусских Г.А. и др., 1989), что также может содействовать механизмам подъема артериального давления. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов может приводить к модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые активно соединяются с холестерином, подвергаются агрегации и захватываются клетками макрофагального типа с последующей трансформацией их в «пенистые» клетки. Данные реакции могут создавать морфологические основы для атерогенеза (Климов А.Н. и др., 1987, Панасенко О.М. и др., 1988, Кузнецов А.С. и др., 1989).

В тоже время следует отметить и то, что активизация перекисного окисления липидов содействует появлению раз-

личных путей формирования сдвигов рН в кислую сторону, вплоть до ацидоза, (Брыгинский С.А. и др., 1988, Одинокова В.А. и др., 1988, Голубева Л.Ю. и др., 1989, Спиричева Н.В. и др., 1989, Магомедов Н.М. и др., 1990). У наших больных количество гидроперекисей липидов в артериальной крови увеличивалось по сравнению с нормой в 1,8 раза. Избыточное образование гидроперекисей липидов являлось следствием интенсификации арахидонового каскада, запускаемого при синтезе тромбоксанов. Интенсивный тромбоксановый синтез должен был истощать арахидоновые резервы тромбоцитов и соответственно снижать их чувствительность к подпороговым дозам АДФ, сохраняя при этом высокую чувствительность к пороговым дозам АДФ.

И, действительно, при индукции артериальных тромбоцитов подпороговыми дозами АДФ максимальная амплитуда агрегации на тромбоцитарных агрегатограммах снижалась с $55,13 \pm 1,08$ условных единиц (нормальная артериальная кровь) до $24,67 \pm 0,62$ условных единиц (артериальная кровь наших больных). Истощение арахидоновых запасов кровяных пластинок, в свою очередь, стимулировало тромбоцитопоэз и, соответственно, у обследуемых нами больных (по сравнению с нормой), – в артериальной крови количество тромбоцитов достигало уровня $419,0 \pm 23,1 \times 10^9$ кровяных пластинок в литре крови.

Почему же происходили данные процессы? На наш взгляд, ведущее место в развитии механизмов тромбогенного атерогенеза принадлежало нарушению ответных (в достаточной степени), корректирующих реакций гемостаза. Так, например уровень активности плазмина в артериальной крови у наших больных практически не отличался от такового у практически здоровых людей. А ведь в ответ на тромбиновую агрессию активность плазмина должна была адекватно повышаться.

В то же время четкими признаками повышения проницаемости эндотелия и его разрушения было появление (отсутствующих в норме в артериальной крови) антиплазминов ($14,7 \pm 1,2 \text{ mm}^2$) и ингибиторов активации плазминогена ($2,3 \pm 0,1 \text{ mm}^2$).

Как уже было неоднократно доказано, к местам поврежденного эндотелия активно устремляются модифицированные липопротеиды низкой и очень низкой плотности, транспортируя туда холестерин. Это, в свою очередь, ведет к формированию атеросклеротических бляшек (Панасенко О.М., и др., 1988). Учитывая ранее изложенные факты, нам особо следует отметить, что именно у наших больных мы постоянно фиксировали атеросклеротические бляшки при ангиографических исследованиях. В то же время следует отдельно подчеркнуть и тот факт, что процессам проникновения низкомолекулярных липопротеидов в сосудистую стенку активно препятствует гепарин (Мазаев А.В., Саргин А.К., 1986). Однако именно в артериальной крови мы отмечали снижение уровня гепарина и его кофактора антитромбина-III – соответственно в 1,75 и в 2,21 раза, по сравнению с аналогичными показателями у практически здоровых людей.

С учетом изложенных фактов, нам, несомненно, следует напомнить нашему читателю о том, что гепарин подавляет синтез фактора роста фибробластов (Tanihara M., et al., 2001). Кроме того, гепарин блокирует взаимодействие XI и IX факторов свертывания крови, активизацию X-го фактора свертывания, протеолитическое действие тромбина на фибриноген (Gurewich V., 1976), блокирует активизацию системы свертывания, предотвращает стимулирующее действие тромбина на тромбоциты и плазминоген, ингибирует коагулопатическое потребление тромбоцитов (Edson J.R., 1974), препятствует образованию протромбина, тромбокиназы и выпадению фибрина (Scharrer I., 1975), вызывает торможение коагуляционного гемостаза (Иашвили Б.П., 1984), блокирует формирование фибрина (Bickel G., 1972).

Одновременно с этим, гепарин в значительной степени обеспечивает дзета-потенциал факторов гемостаза и эндотелия, тем самым препятствуя отложению фибрина и тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток (Рзаев Н.М., 1970). Гепарин блокирует адгезию, обратимую и необратимую агрегацию тромбоцитов (Wessler S., Thye E., 1974, Clagett G.P., Salman E.W., 1975, Лакин К.М., Овнатанова М.С., 1977), уменьшает явление внутрисосудистого стаза, агрега-

цию эритроцитов и интенсивность микротромбообразования (Петрова Т.Р., Вильчинская М.Н., 1984).

Причем, воздействуя на эритроциты и тромбоциты, гепарин не только повышает их дзета-потенциал, но и их электрофоретическую подвижность, что не позволяет этим форменным элементам крови контактировать как друг с другом, так и с сосудистой стенкой и фибриновыми молекулами (Самойлов А.П., Пятова Ж.А., 1973, Шестаков В.А. и др., 1973). Снижая синтез нуклеиновых кислот в тромбоцитах и лейкоцитах (Фельдбаум В.А., 1973), гепарин содействует падению контрактильных свойств этих элементов крови и подавляет их секреторные возможности.

Гепарин не только предупреждает процессы тромбообразования, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и формирование эмболий (Федорова Э.Д., Туманская З.М., 1973, Митрошина А.В., Горбунова З.В., 1975, Cooper J.D. et.al., 1976, Koller F., 1977, Bunjevacki G. et.al., 1979, Мазурик Ф.М. и др., 1983), но и лизирует тромбы и эмболы, осуществляя реканализацию сосудов (Ефетова Т.М., 1973, Common HH. et.al., 1976). Одновременно с этим гепарин «рассасывает» геморрагии и плазморрагии, уменьшает процессы дегенерации тканей (Черкасов И.С., Нахабина Т.П., 1973).

Гепарин обладает мощным антилипидемическим и антисклеротическим действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965), нормализует тонус и упругое напряжение эластических и мышечных артерий и их функциональное состояние, снижает систолическое артериальное давление при артериальных гипертензиях, обладает выраженным коронарорасширяющим и антиангинальным действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965, Кибарскис Х., Сабитова Л., 1965).

Этот антикоагулянт не только содействует стиханию болевого синдрома при ишемической болезни сердца, но и улучшает показатели электрокардиограмм, улучшает фазовую структуру сердечных сокращений, удлиняет сердечный цикл и период изgnания (Гефтер А.И. и др., 1965, Чувикова В.Т., Креминская Н.К., 1967).

Улучшая метаболические процессы в печени (Jordo L.,

Olsson R.O., 1972), изменяя условия тканевого обмена, гепарин повышает устойчивость организма к гипоксии (Сухоруков В.П. и др., 1973). Подавляя образование бета-фибриногена (Красноперов Ф.Т., 1975, Розенфельд М.А. и др., 1981), гепарин препятствует «рыхлому» тромбообразованию и тромбоэмболиям.

В то же время, разрушая жировую пленку, состоящую из макромолекулярных липопротеидов, на поверхности сосудов, гепарин значительно улучшает диффузию кислорода в ткани и органы (Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А., 1973), что снижает явления ацидоза, при котором крайне активно образуется бета-фибриноген.

Гепарин является ведущим ингибитором гиалуронидазы, разрушающей гиалуроновую кислоту (что резко повышает сосудистую проницаемость), одновременно с этим гепарин связывает гистамин, существенно снижая за счет этого эффекта проницаемость сосудов (Струков А.И., Бегларян А.Г., 1963, Шокарева Г.В. и др., 1992). Антитромбиновое действие гепарина осуществляется путем катализации антитромбина-3, инактивирующего тромбин (Башков Г.В., 1990).

Примечательно, что в свою очередь антитромбин-3 является не только ведущим фактором противосвертывающей системы человека.

Следует также отметить и тот факт, что он непосредственно инициирует экскрецию эндотелина-1 (Stangl K. et al., 1999), который, являясь мощным вазоконстриктором, в свою очередь, взаимодействуя с тромбоцитами, вызывает их вязкий метаморфоз (Rosskopf D., 1999), следствием которого является синтез и экскреция таких вазоконстрикторов, как тромбоксаны.

В контексте вышеизложенного нам также особо следует отметить и тот факт, что инсулин взаимодействует со своими рецепторами только в присутствии гепарина. Причем, одновременно с этим, гепарин является фактором восстановления бета-клеток поджелудочной железы (Ульянов А.М. и др., 1987). То есть гепариновый дефицит может приводить к падению уровня ассимиляции глюкозы, и соответственно — к энергетическому голоду тканей.

Кроме того, гепарин, связываясь с CYR61, добивается спайки клеток и вызывает их активное перемещение. В комплексе с CYR61 он усиливает активность фактора роста фибробластов и их пролиферацию. CYR61 является членом CCN белкового семейства. Это ангиогенный фактор, стимулирующий ангиогенез. Он является внеклеточным веществом, ассоциированным с матриксом. Присутствие CYR61 весьма выражено в фибробластах. Его соединение с фибробластами осуществляется с помощью интегрина, а сам процесс соединения интенсивно регулируется матричными металло-протеиназами 1 и 3 (Grzeszkewicz T.M. et al., 2001).

В свете изложенных материалов, нашему читателю будет интересен и тот факт, что гепарин обладает активным коронаорасширяющим действием (Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А., 1973), он является антагонистом альдостерона (Алиев М.А. и др., 1973), активатором ингибиторов каллекреина (Суровикина М.С. и др., 1983) и обладает брадикининразрушающим действием.

Кроме того, что гепарин самым интенсивным образом подавляет активность тромбина (Matsubayashi H., et al., 2000), он также и подавляет активность химаз нейтрофилов (Takao K., et. al., 2001), а связываясь с человеческим хемокином – гепарин ингибирует эндотелиальную пролиферацию клеток и процессы ангиогенеза (Gentilini G., et al., 1999). Наряду с указанными фактами нам, несомненно, следует напомнить и о том, что гепарин является отрицательно заряженным гликозаминогликаном, секretируемым тучными клетками (Forsberg E., et/ al., 1999, Hamphries D.E., et al., 1999). Процессы пролиферации и созревания тучных клеток регулируются интерлейкином-3 (Ito F., et al., 1999).

Примечательно, что именно хемокины связывают гликозаминогликаны на поверхности самых различных клеток (Koortmann W., et al., 1999). В то же время прикрепление самого хемокина к поверхности тучной клетки ингибируется в свою очередь самим гепарином (Patel D.D., et al., 2001). А сами тучные клетки, в свою очередь, активно синтезируют и хемокины, и цитокины, и факторы роста (Yamamoto T., et al., 2001). Следует также отметить и тот факт, что гепарин

в синергизме с эндотелиальным фактором роста вызывает пролиферацию клеток, ингибирует интерлейкин-1 и матричную белковую экспрессию (Hsu J.Y., et al., 1999).

Таким образом, мы вновь обнаруживали главенствующую роль пассивности противосвертывающей системы крови в тромбогенном атерогенезе. Этот факт, по нашему мнению, был также крайне важен по следующей причине. А именно, в результате ответных патофизиологических корректирующих процессов должна была, безусловно, осуществляться (и что, несомненно, происходит в физиологических условиях, согласно нашим приоритетным данным, – Воробьев В.Б., 2004 г.) реакция активизации тромбина синтеза гепарина тучными клетками.

Эта реакция обусловлена связыванием тромбина с его специфическими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов. Данный рецепторный белок называется тромбомодулином и при связывании с тромбином блокирует способность последнего образовывать фибрин-мономеры, но не влияет на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов (Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988).

Как мы уже указывали ранее, при пороговой индукции АДФ агрегационная активность артериальных тромбоцитов значительно повышалась, вплоть до полного исчезновения процессов дезагрегации. Одновременно с этим резко падало количество фибрин-мономеров до $0,34 \pm 0,012$ г/л, при норме в артериальной крови – $0,96 \pm 0,01$ г/л, $P < 0,001$.

Следовательно, тромбин контактировал со своим специфическим эндотелиальным рецептором – тромбомодулином. Дальнейшая передача рецепторного сигнала должна была осуществляться через протеин С, который, в свою очередь, должен был ингибировать тромбинообразование, активизировать фибринолиз и, в конечном итоге, инициировать адекватный синтез гепарина (Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988).

Однако, несмотря на все указанные посылки, снижения тромбинообразования, активизации фибринолиза и, наконец, интенсификации синтеза гепарина не происходило у наших больных.

Иными словами, ответной корректирующей реакции ге-

мостаза на гипертромбинемию у наших больных, с начальным развитием атеросклероза, практически не было. Из высказыванного можно сделать однозначный вывод — одним из ключевых механизмов развития атеросклероза у человека является патология протеина «С». Причем данная патология (согласно нашим приоритетным данным) совершенно не зависит от триггерных механизмов атерогенеза.

В то же время, изучая чувствительность тромбоцитов к воздействию экзогенного гепарина, мы выявили более чем двухкратное повышение активности антигепаринового фактора тромбоцитов — хемокина 4 (PF-4), который стимулирует дифференциацию моноцитов в макрофаги, активизирует нейтрофилы и является мощным митогеном для фибробластов (Petersen F., et al., 1999, Oster S.K., et al., 2000, Scheuerer B., et. al., 2000, Hagedorn M., et al., 2001).

Еще одним подтверждением реакции связывания тромбина с тромбомодулином эндотелия, имеющим место у больных с начальными реакциями атерогенеза, является факт резкого снижения количества антитромбина-III в артериальной крови у наших больных. А ведь именно в момент этой реакции связывания тромбина с тромбомодулином эндотелиоцитов происходит активное ингибирирование антитромбина-III (Башков Г.В., 1990). И, наконец, известно, что протеин «С», взаимодействуя с ингибитором тканевого активатора плазминогена, вычленяет из него (находящийся с ним в комплексе) тканевой активатор плазминогена, что и приводит к повышению последнего в циркулирующей крови. (Коган А.Л., Струков С.М., 1991).

В то же время мы не только не наблюдали увеличения количества активатора плазминогена, но, напротив, регистрировали его снижение в 5 раз в артериальной крови, по сравнению с нормой.

Таким образом, мы получили многочисленные доказательства снижения синтеза протеина «С» в эндотелии артерий больных атеросклерозом на самых ранних этапах его развития. А ведь именно запуск тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы обеспечивает, в том числе, адекватный ответный синтез простациклина.

Однако у больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей синтез простациклина не только не увеличивался, но напротив, резко снижался. Данный факт отчетливо иллюстрировался уменьшением показателя цАМФ/цГМФ в артериальной крови наших пациентов, более чем в 3,3 раза, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем!

С учетом изложенных фактов, нам, несомненно, следовало вновь обратиться к литературным данным. Так вот, как оказалось, основная часть простациклина синтезируется в организме человека в эндотелиоцитах. Сама же простациклин-синтетаза локализуется в эндоплазматической сети эндотелиальных клеток (Spisni E., et al., 2001). Экскретируемый из эндотелиальных клеток в сосудистое русло простациclin выполняет роль мощного вазодилататора (Shimokawa H., 1999, Magness R.R., et al., 2000).

Одновременно со своим сосудорасширяющим эффектом, простациклин обладает довольно разнообразными функциями, включая, например, свойство ингибировать пролиферацию клеток гладких мышц (Okahara K., et al., 1998). По данным Kahn N. и его соавторов, опубликованных в 2001 году, простациclin активно ингибирует процессы скопления тромбоцитов.

Кроме того, простациклин стабилизирует проницаемость эндотелия сосудов, поддерживает нормальный энергообмен в сосудистой стенке, обладает выраженным антисклеротическим эффектом и антихолестериновым действием (Cootto A.K. et.al., 1984, Fitscha P. et.al., 1984, Goos H. et.al., 1984, Mentz P. et.al., 1984, Muller B. et.al., 1984, Smith E.F. et.al., 1984, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985, Смирнов В.Н., Репин В.С., 1985, Целуйко В.И. и др., 1987, Габриелян Э.С. и др., 1988).

Наряду с этим простациклин подавляет пролиферативную активность гладкомышечных клеток артерий, поддерживает нормальный дзета-потенциал эндотелия и форменных элементов крови (Балуда В.П., Лукоянова Т.М., 1981, Зубаиров Д.М., Андрушко Н.А., 1981, Fitzgerald G.A. et.al., 1984, Fitscha P. et.al., 1984, Kovacs I.B., O'Grady J., 1984, Smith D.L. et al., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1988).

В то же время простациклин: стимулирует синтез анта-

гонистов кальциевого насоса, обладает выраженным мемраностабилизирующим действием, понижает чувствительность мембран к ионам Ca^{++} , повышает продолжительность жизни форменных элементов крови и блокирует механизмы их разрушения (Балуда В.П. и др., 1980, De Clerck F., David J.L., 1981, Вашкинель В.К., Петров М.Н., 1982, Fitscha P. et.al., 1984, Goos H. et.al., 1984, Kovacs I.B., O'Grady J., 1984, Mentz P., Pawelski K.E., 1984, Mest H.J., Winkler J., 1984, Muller B. et.al., 1984, Smith E.F. et.al., 1984, Szekeres L. et.al., 1984, Смирнов В.Н., Репин В.С., 1985, Nikolaeva Л.Ф. и др., 1988, Люсов В.А. и др., 1989).

И, наконец, простациклин подавляет центральное пресорное ангиотензина, замедляет освобождение креатинкиназы, осуществляет значительную конкуренцию тромбоксанам (в том числе за счет своего вазодилатационного и гипотензивного действия) и обладает свойством тормозить реакции освобождения лизосомальных энзимов (Мандровская Н.В. и др., 1983, Cannon P.J., 1984, Darius H. et.al., 1984, Ito T. et.al., 1984, Krzeminski T. et.al., 1984, Malomvolgyi B. et.al., 1984, Rampart M. et.al., 1984, Scholkens B.A. et.al., 1984, Sterin-Borda L.J. et.al., 1984, Taube Ch. et.al., 1984, Thiemermann C., Schror K., 1984, Vapaatalo H. et.al., 1984, Ylitalo P. et.al., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Вихерт А.М., 1989, Коломией В.И., Васильев Ю.М., 1989, Люсов В.А. и др., 1989).

Кроме того, мы должны подчеркнуть и тот факт, что протеин «C» является витамин К – зависимым белком (Коган А.Е., Струкова С.М., 1989), а применение викасола больным с Н=III стадии в наших предыдущих работах (Воробьев В.Б., 1979) давало достаточно выраженный положительный клинический эффект в виде уменьшения болевого и застойного синдромов. Следовательно, одним из пусковых механизмов атерогенеза может быть алиментарный дефицит витамина К и/или нарушение его всасывания в желудочно-кишечном тракте, приводящее, из-за указанных процессов, к значительному уменьшению синтеза протеина «C».

Именно это явление подавляет физиологические ответные реакции противосвертывающей системы крови у боль-

ных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях и позволяет осуществляться тромбиновым механизмам атерогенеза.

Крайне важным, на наш взгляд, является то, что тромбин (избыточно образующийся у наших больных) не вызывает нормальной ответной реакции (через тромбомодулин-протеин «C» – зависимые пути) со стороны тучных клеток в виде ответной выработки ими гепарина. При отсутствии этой ответной патофизиологической реакции, тромбин, взаимодействуя непосредственно с перитонеальными тучными клетками, активизирует в них синтез гистамина (Струкова С.М. и др., 1991), что провоцирует спазм регионарных артерий, при повышении их проницаемости (Трубецкой А.В., 1989). Это, в свою очередь, создает предпосылки к плазматическому пропитыванию артериальных стенок и к возможности внедрения в артериальные сосуды атерогенных факторов.

Данные механизмы, в свою очередь, создают предпосылки к формированию синдромов хронической артериальной ишемии в самых различных регионах больных с начальными явлениями атеросклеротического поражения артериальных сосудов.

Причем избыточно синтезируемые, и тромбин и гистамин, в свою очередь, способствуют и супрессии и хемотаксису лейкоцитов, приводя к дальнейшему повреждению эндотелия (Струкова С.М., и др., 1986, Харкевич Д.Д., 1987) и к прогрессу атерогенеза.

Как известно, гепарин непосредственно, и через раздражение каротидного синуса, способствует снижению синтеза и катаболизму фибриногена (Ломазова Х.Д., 1970). Из-за крайне низкого содержания гепарина (вследствие указанных ранее причин) у наших больных в легочном регионе не осуществлялся катаболизм фибриногена, который должен был бы активно осуществляться легкими здорового человека (согласно нашим данным – Воробьев В.Б., 1993, 1995, 2003). Вследствие этого феномена, количество фибриногена в артериальной крови у больных с начальными явлениями атерогенеза, значительно превышало норму, достигая $5,233 \pm 0,067 \text{ г/л}$.

В то же время известно, что фибриноген не только фор-

мирует ковалентные связи между тромбоцитами и эритроцитами, приводя к образованию их спонтанных агрегатов (о чем мы неоднократно говорили ранее), но при активации его фибриногена, фибриназой, устанавливает прочные связи с коллагеном (Левитан Б.Н. и др., 1988), обнажающимся вследствие повреждения эндотелия.

В свете ранее сказанного примечательно, что активность фибриназы в артериальной крови наших больных в 1,6 раза превышала физиологическую. Это позволяло активно участвовать фибриногену в процессах атеросклеротического поражения артерий. И особо следует отметить и тот факт, что количество фибриногена, «при克莱ившегося» к наружным фосфолипидным мембранам тромбоцитов, составляло $4,762 \pm 0,229$ г/л.

Иными словами, активность специфического альфа II_b бета 3 рецептора тромбоцитов, акцептирующего молекулы фибриногена (Judd B.A., et al., 2000), увеличивалась на 55%!

В данном контексте следует особо отметить, что избыточно образующийся в артериальной крови наших больных тромбин не столько реагировал со своими специфическими рецепторами, находящимися на поверхности тромбоцитов, сколько намного интенсивнее взаимодействовал с аргининовыми центрами молекул фибриногена, рецепторно связанных с наружными мембранами кровяных пластинок.

То есть на основе вышеизложенных фактов можно было сделать вывод о существенном источении специфических тромбиновых рецепторов тромбоцитов, в частности, такого важного рецептора, как F11, фосфорилияция которого молекулами тромбина приводит в конечном итоге к активизации секреторных гранул тромбоцитов (Sobocka M.B., et al., 2000).

Соответственно, из вышесказанного можно сделать весьма логичный и достоверный вывод – крайне выраженное раздражение тромбиновыми молекулами рецепторного аппарата тромбоцитов приводило не только к активизации процессов синтеза и экскреции биологически активных веществ из секреторных гранул кровяных пластинок, но и к источению их энергетических и арахидоновых запасов. Этот факт – снижение арахидоновых запасов тромбоцитов, был нами ранее

достоверно подтвержден в виде существенного снижения чувствительности тромбоцитов к подпороговому воздействию АДФ. В данном свете примечателен и тот факт, что у больных с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей чувствительность специфических рецепторов тромбоцитов к взаимодействию с активными молекулами тканевого тромбопластина уменьшалась в 3,1 раза! Что еще раз подтверждало наше предположение об истощении энергетических ресурсов тромбоцитарных рецепторов.

Как известно, контактируя с коллагеном, фибриноген превращается в фибрин с образованием продуктов деградации фибриногена. В физиологических условиях, когда разрушается, и фибриноген, и фибрин, – образуются: низко, средне и высокомолекулярные продукты деградации фибрина или фибриногена. Это происходит вследствие ферментативного действия как тромбина, так и плазмина, а также (что в физиологических условиях – крайне редко) под воздействием неферментативного фибринолиза и агрессивных реакций лизосомальных ферментов.

В то же время нам следует отметить и тот факт, что именно плазмин активно разрушает гликопротеиды наружной оболочки тромбоцитов (de Haan J., van Oeveren W., 1998). В свете вышеизложенного, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что у наших больных количество общих ПДФ в артериальной крови достоверно снижалось до $0,187 \pm 0,01$ г/л.

Отдельно нам следует отметить и тот факт, что при анализе структурного состава ПДФ мы обнаружили повышение содержания ПДФ типа «E» в артериальной крови наших пациентов в 1,4 раза. Данный факт представляется особенно важным в свете данных, полученных Naito M., et al, 2000 Stirk C.M., et al, 2000, и Bootle-Wilbraham C.A., 2001. Согласно этой информации ПДФ типа «E» обладают выраженной митогенной активностью на гладкомышечные клетки, инициируя их активную миграцию в зонные формирования атеросклеротических бляшек, стимулируя при этом пролиферативные процессы в эндотелии и фибробластах.

Однако, наряду с этим процессом, следует отметить и феномен почти четырехкратного увеличения содержания ко-

личества высокомолекулярных «ПДФ-У» в артериальной крови больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей. Этот факт следовало расценивать как проявления избыточного гиперреактивного ответа системы неферментативного фибринолиза на текущий тромбофилический процесс.

В свете выше изложенного примечательно, что уровень содержания гепарин-фибриногена – важнейшего компонента системы неферментативного фибринолиза в артериальной крови наших больных увеличивался в полтора раза по сравнению с аналогичным значением у практически здоровых людей.

На основе этого уникального факта можно сделать однозначный логический вывод о том, что ни тромбин, ни плазмин не оказывали значительного влияния на катаболизм фибриногена в артериальной крови наших больных. И соответственно катаболизм фибриногена у больных с начальными проявлениями атеросклероза осуществлялся именно за счет системы неферментативного фибринолиза. В то же время отщепляющиеся от фибриногена фрагменты «У» способствуют значительному усилению агрегации форменных элементов крови (Белоусов Ю.Б., 1986).

В данном контексте также следует отметить и тот факт, что в крови, выносимой из легких больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей, количество эритроцитарных агрегатов достигало своего максимума – $1,32 \pm 0,07$ ЕД, по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых людей.

Примечательно, что феномен интенсивной агрегации эритроцитов осуществлялся именно в легких у обследуемых нами больных. Это явление подтверждалось и тем фактом, что количество эритроцитарных агрегатов, приносимых в легкие из венозной системы организма обследуемых больных, было значительно меньшим, нежели их количество выделяемым легкими в артериальную кровь. Анализируя данную ситуацию, следует отметить то, что, например, венозная печеночная кровь поставляла в легочной регион всего лишь – $1,196$ ЕД эритроцитарных агрегатов.

Данный прецедент избирательной активизации образова-

ния эритроцитарных агрегатов именно в системе легочной микроциркуляции примечателен еще и тем, что в артериальной крови больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях резко усиливалась антикинетическая активность эритроцитов (по сравнению с аналогичными нормальными показателями).

Иными словами – выявленной нами уникальной антикинетической активности эритроцитов, инициируемой легкими, явно не хватало для адекватной компенсации тромбофилии, развивающейся в артериальном русле больных с начальными атеросклеротическими изменениями как аорты, так и ее магистральных ветвей.

Следует особо отметить, что указанный феномен был впервые описан нами в данной работе у больных с начальными морфологическими проявлениями атеросклеротического повреждения их артериальной системы.

Таким образом, активно и многообразно участвуя в атерогенезе, плазменные, клеточные и тканевые факторы гемостаза вместе с током артериальной крови поступают в различные регионы организма. Что же происходит в этих регионах, в ответ на данное воздействие? Об этих регионарных ответах системы гемостаза мы расскажем далее в следующих главах нашей монографии.

Глава 3 **Состояние внутрипеченочного** **регионарного гемостаза, у больных** **с начальными поражениями,** **их артериальной системы,** **атеросклерозом**

Вполне понятно, что любого исследователя данной проблемы должен интересовать вопрос о том, как и каким образом реагируют сосудистые регионы лиц с начальными ате-

росклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях на гипертромбинемию в артериальной системе.

Примечательно, что наиболее активно на эти воздействия реагирует печень. Так, в крови, полученной из печеночной вены, происходит активное образование протромбина, тромбопластина и тромбина, о чем говорят ускорение 1 и 2 фаз свертывания и увеличение показателя «*r*/k» в 1,2 раза на тромбоэластограммах, записанных с цельной венозной печеночной кровью.

Такие же закономерности наблюдались, и в нативной, и в бестромбоцитарной плазме. Кроме того, существенно возрастила контрактильность сгустка, и в тромбоцитарной, и в бестромбоцитарной плазме, изъятой из печеночной вены наших пациентов. В то же время константа тромбоэластографического индекса «*i*» на тромбоэластографических графиках, записанных с венозной печеночной кровью, превышала аналогичную на ТЭГ, записанных с артериальной кровью больных с начальными атеросклеротическими проявлениями в 1,4 раза. Одновременно с этим, показатель тромбодинамического потенциала «*I*» превышал аналогичный физиологический индекс в 1,64 раза. Наряду с указанными изменениями в печеночной венозной крови у больных с начальными проявлениями атерогенеза, в 1,4 раза увеличивалась (по сравнению с физиологическими уровнями) фактическая кинетическая активность тромбоцитов.

Примечателен и тот факт, что повышение фактической кинетической активности тромбоцитов (ФКАТ) у наших больных происходило именно после прохождения крови через систему печеночной микроциркуляции. Иными словами, у больных с начальными проявлениями атеросклероза печень активно участвовала в инициации фактической кинетической активности тромбоцитов.

В данном свете примечателен и тот факт, что чувствительность тромбоцитарных рецепторов к воздействию активных молекул тканевого тромбопластина увеличивалась на 32,2%. Этот факт приобретает особый вес, если вспомнить о том, что в артериальной крови наших больных чувствительность специфических рецепторов тромбоцитов к взаимо-

действию с активными молекулами тканевого тромбопластина уменьшалась в 3,1 раза! То есть тромбоциты, пройдя через систему микроциркуляции печени, не только восстанавливали энергетическое обеспечение своего рецепторного аппарата, но и с избытком обеспечивали активность своих специфических рецепторов, реагирующих на взаимодействие активных молекул тканевого тромбопластина.

В то же время чувствительность тромбоцитарных специфических рецепторов к воздействию на них молекул тромбина снижалась, по сравнению с физиологическим уровнем, в 6,62 раза! Кроме того, мы зарегистрировали снижение чувствительности специфических рецепторов тромбоцитов к воздействию ионов Ca^{++} в 1,8 раза! Как известно, именно воздействие ионов Ca^{++} и молекул тромбина на соответствующие рецепторы тромбоцитов ведет к дальнейшей активизации селектина, витронектина и тромбоцитарного тромбостенина. В то же время, согласно данным, опубликованным Tzima E. и его коллег (2000 год), именно поступление ионов Ca^{++} в тромбоциты ведет к изменению в их цитоскелете и к многочисленным разнообразным реакциям, в конечном итоге приводящим к вязкому метаморфозу кровяных пластинок.

Еще раз подчеркиваем, что все указанные выше процессы приводят в дальнейшем к вязкому метаморфозу тромбоцитов. В результате этого метаморфоза из альфа-гранул тромбоцитов поступают в окружающую среду тромбоксаны, адреналин, серотонин и фактор роста. И соответственно, раз Ca^{++} – зависимые и тромбин – зависимые пути вязкого метаморфоза были в значительной степени блокированы, то и, например, синтез тромбоксанов в системе печеночной микроциркуляции должен был снижаться. Однако этого не только не происходило, но напротив – активность тромбоксанов в данном сосудистом регионе превышала свой физиологический уровень в 1,72 раза!

В данной ситуации можно было бы предположить, что активизация вязкого метаморфоза тромбоцитов осуществлялась за счет избыточного взаимодействия кровяных пластинок с молекулами фибриногена. Но в свете указанного предположения особо примечательно то, что количество молекул

фибриногена, рецепторно связанных с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, практически не отличалось от физиологического уровня. То есть активизация вязкого метаморфоза тромбоцитов не осуществлялась за счет избыточного взаимодействия кровяных пластинок с молекулами фибриногена!

Другим предположением, объяснявшим мощный синтез тромбоксанов в системе микроциркуляции печени, могло быть мощное взаимодействие избыточного количества молекул тромбина с аргининовыми центрами молекул фибриногена, рецепторно связанных с кровяными пластинками. Но и это предположение оказалось не верным, так как чувствительность аргининовых центров молекул фибриногена, рецепторно связанных с тромбоцитами, была ниже физиологического уровня в 4,3 раза!

Из всего вышеизложенного следует однозначный вывод — вязкий метаморфоз тромбоцитов происходил в результате изменения структуры их наружных фосфолипидных мембран. Именно благодаря этому они преимущественно воспринимали молекулы тканевого тромбопластина, утратив в значительной степени возможность реагировать с другими индукторами вязкого метаморфоза.

С учетом сказанного, мы обязательно должны еще раз напомнить тот факт, что чувствительность тромбоцитарных рецепторов к воздействию активных молекул тканевого тромбопластина увеличивалась на 32,2%. Указанный факт приобретает первостепенное значение, так как в артериальной крови чувствительность специфических рецепторов тромбоцитов к взаимодействию с активными молекулами тканевого тромбопластина уменьшалась в 3,1 раза! В свете перечисленных ранее фактов, возникает весьма логичный вопрос — почему же таким образом изменились фосфолипидные поверхности тромбоцитов?

Ответом на данный вопрос может послужить следующее явление — у больных с начальным атеросклерозом аорты и ее магистральных ветвей тромбоциты, пройдя через систему печеночной микроциркуляции, становились восприимчивыми к ассоциативным взаимодействием с таким тканевым фактора-

ми гемостаза, как антиплазмины и ингибиторы активации плазминогена. Следует особо подчеркнуть, что у практически здоровых людей на поверхности тромбоцитов, выходящих из системы микроциркуляции печени, полностью отсутствуют как антиплазмины, так и ингибиторы активации плазминогена. Так вот количество, расположенных на фосфолипидных мембранах кровяных пластинок антиплазминов достигало $0,89 \pm 0,251$ мм², а ингибиторов активации плазминогена — $5,273 \pm 0,251$ мм²!!! Данные тканевые факторы гемостаза являются прямыми конкурентами многим факторам системы свертывания крови. Именно данным антагонизмом и следует объяснить факт резкого снижения чувствительности тромбоцитарных рецепторов к многочисленным компонентам гемостаза, о котором мы писали ранее.

В данном контексте особенно интересным является факт резкого нарушения рецепторной чувствительности тромбоцитов к воздействию свободного гепарина (в 3,9 раза по сравнению с нормой), который в результате такового воздействия подавляет работу 4-го фактора тромбоцитов (антигепаринового фактора). В то же время данный факт — почти четырехкратное повышение активности антигепаринового фактора тромбоцитов — хемокина 4 (PF-4), который стимулирует дифференциацию моноцитов в макрофаги, активизирует нейтрофилы и является мощным митогеном для фибробластов (Petersen F., et al., 1999, Oster S.K., et al., 2000, Scheuerer B., et al., 2000, Hagedorn M., et al., 2001), отчетливо указывал на крайне важную роль печени в патофизиологических механизмах атерогенеза!

Продолжая анализировать изменение состояния форменных элементов крови у больных начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, мы должны были отметить и тот весьма важный факт, что эритроциты, пройдя через печень, полностью утрачивали свою антикинетическую активность (АКАЭ). В свете изложенного, следует особо подчеркнуть, что в физиологических условиях, именно в печени, не имеющие антикинетической активности эритроциты артериальной крови приобретают данную активность (АКАЭ = $8,05 \pm 0,11$ УЕ).

Примечательно, что согласно полученным нами данным, артериальная кровь у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в артериальной системе, пройдя через печень, повышает свою тромбопластиновую активность в 1,6 раза. В свете указанного факта особенно интересным является то, что самое мощное повышение тромбопластиновой активности происходит именно в цельной крови, а не в плазме, лишенной всех форменных элементов. И это наше утверждение не является голословным, так как при анализе графиков тромбоэластограмм, записанных с артериальной плазмой, лишенной форменных элементов, у больных с начальными проявлениями атеросклероза, мы выявили, что показатель «*r*» был в 2,3 раза меньшим, по сравнению с аналогичным показателем ТЭГ, записанным с бестромбоцитарной венозной плазмой, изъятой из печеночных вен у тех же больных.

Весьма интересен и тот факт, что после прохождения артериальной крови через систему печеночной микроциркуляции в ее, уже венозной, плазме (лишенной форменных элементов) в 2 раза активизируется образование протромбина.

Таким образом, у больных с начальными атеросклеротическими изменениями, происходящими в аорте и ее магистральных ветвях, печень начинает активно создавать тромбофилическую тенденцию, грозящую организму больных генерализованным тромбообразованием. И, казалось бы, данное генерализованное тромбообразование должно было бы, несомненно, иметь место уже в самом начале развития атеросклероза. Но этого, согласно полученным нами данным, все-таки не происходило! Почему же обследованные нами больные не погибли от тромбозов уже в самом начале атерогенеза? Ответом на указанный вопрос могут послужить следующие факты.

В самом начале атерогенеза и развития выраженной тромбофилической тенденции печень начинает достаточно активно кatabолизировать фибриноген, что в нормальных условиях не проявляется. На процесс данного катаболизма указывает не только снижение фибриногена в 1,31 раза после его прохождения через печеночный регион, но и появление большого

числа низкомолекулярных ПДФ, в 10,5 раз превышающих норму в крови, изъятой из печеночных вен.

Известно, что низкомолекулярные ПДФ могут связываться с форменными элементами крови, фибриногеном и бета-фибриногеном, тормозя агрегацию клеток и полимеризацию фибрина (Белоусов Ю.Б., 1986). Интересно, что количество спонтанных агрегатов эритроцитов в венозной печеночной крови значительно снижалось от $1,44 \pm 0,04$ (в норме) до $1,196 \pm 0,05$ условных единиц (у наших больных), $P < 0,005$. Если бы низкомолекулярные ПДФ действительно блокировали у наших больных спонтанную агрегацию эритроцитов, то они не могли бы активно участвовать в процессах формирования кровяного сгустка, то есть – в 3-й фазе свертывания. И действительно, на ТЭГ, записных с цельной венозной печеночной кровью, 3-я фаза свертывания на 22,7% протекала медленнее, чем в норме. Связываясь с фибрином, низкомолекулярные ПДФ у наших больных замедляли процессы уплотнения фибринового сгустка: 3-я фаза на бестромбоцитарных ТЭГ замедлялась на 45,5%.

Однако взаимодействия низкомолекулярных ПДФ с тромбоцитарными рецепторами больных с начальными проявлениями атеросклероза не происходило! Данное наше утверждение было основано на том, что количество тромбоцитарных спонтанных агрегатов не только не уменьшалось, но и даже увеличивалось, а 3-я фаза на ТЭГ с нативной (тромбоцитарной) плазмой не только не замедлялась, но напротив – ускорялась (хотя и незначительно – на 8,6%). Отсутствие рецепторного взаимодействия тромбоцитов с низкомолекулярными ПДФ объяснялось их повышенной чувствительностью к тромбиновому воздействию (тромбиновое время = $19,0 \pm 0,9$ сек., при норме $25,0 \pm 0,7$ сек., $P < 0,05$). Это явление могло быть возможным только при освобождении определенного количества рецепторов тромбоцитов от фибриногеновых или бета-фибриногеновых молекул, так как именно на данные субстраты и действуют низкомолекулярные ПДФ.

Как мы ранее говорили, количество молекул фибриногена, рецепторно связанных с кровяными пластинками, практически не отличалось от физиологического уровня (умень-

шалось всего лишь на 8%). Зато количество молекул бета-фибриногена, ассоциированных с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, протекающих по системе печеночной микроциркуляции, уменьшалось на 20%.

Однако частичная активизация и относительное освобождение рецепторного аппарата тромбоцитов для молекулярного взаимодействия с тромбином сопровождалось несопоставимым всплеском тромбоксановой активности (почти в 2 раза больше нормы). А как известно, тромбоксаны являются факторами, агрессивно стимулирующими митоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, инициируют воспалительные процессы, стимулируют хемотаксис и хемокинез плазменных фибронектинов человека к его фибробластам и одновременно с этим являются митогенами и стимуляторами пролиферативных процессов, особенно в местах повреждения сосудистой стенки, где они синергично взаимодействуют с липопротеидами низкой плотности и с модифицированными (окисленными) липопротеидами низкой плотности, тем самым непосредственно и мощно участвуют в патофизиологических механизмах атерогенеза (Koda S., et al., 2000, Kohyama T., et al., 2002, Miggan S.M., et al., 2002).

О причинах данного всплеска тромбоксановой активности мы писали ранее. Еще раз напомним нашему читателю, что этими причинами являлись тканевой тромбопластин и другие факторы тканевого гемостаза, антиплазмины и ингибиторы активизации плазминогена. Однако все указанные выше процессы приводили в конечном итоге к явлениям необратимой агрегации кровяных пластинок (степень и скорость дезагрегации на агрегатограммах с индукцией подпороговыми дозами АДФ = 0). Такие метаморфозы не проходили для тромбоцитов бесследно, напротив — они разрушались в печени в огромных количествах. Практически до 35% от количества кровяных пластинок, приносимых артериальной кровью, погибало в печеночном регионе микроциркуляции.

В свою очередь, массовая внутрипеченочная гибель тромбоцитов приводила к освобождению не только тромбокситарного серотонина и адреналина, способствующих, вместе с тромбоксантами, развитию регионарной (внутрипеченочной)

вазоконстрикции. Кроме этого, в процессе разрушения кровяных пластинок, вместе с этими факторами, освобождается и фактор роста тромбоцитов, ответственный за пролиферацию гладкомышечных клеток. А как было доказано еще Чазовым Е.И. в 1983 году, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток фактором роста тромбоцитов является одним из первичных пусковых механизмов развития атеросклероза. То есть, в данной ситуации, имели место самые ранние проявления формирования синдрома хронической абдоминальной ишемии, обусловленной атерогенезом, имеющим место быть у наших больных.

Все эти патологические внутрипеченочные изменения должны были вызвать физиологическую или патофизиологическую ответную реакцию со стороны печени в виде интенсификации синтеза и экскреции гепарина. Однако, вследствие раннее описанных механизмов синтез гепарина печенью снижался в 1,5 раза. Так как описанная ранее ситуация грозила катастрофой данному региону, то единственным механизмом относительной стабилизации внутрипеченочного гемостаза мог бы быть механизм усиления синтеза плазмина и его предшественников. Именно это и происходило в системе печеночной микроциркуляции. Так, синтез плазмина печенью увеличивался в 4 раза, а активаторов плазминогена в 3,4 раза, что соответственно четырехкратно усиливало процессы разрушения фибриногена в этом регионе.

Примечательно, что активаторы плазминогена интенсивно вовлечены в процессы регулирования печеночной регенерации, активируя фактор роста гепатоцитов – HGF (Shimizu M., et al., 2001). Таким образом, активаторы плазминогена, с одной стороны, являясь важнейшими компонентами фибринолитической системы, участвовали в процессах разрушения фибриновых структур, а с другой стороны — синтезируясь в большом количестве в печеночном регионе, осуществляли защиту печени от различных повреждений этого органа. Причем количество молекул активаторов плазминогена, ассоциированных с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, превышало физиологический уровень в венозной печеночной крови в два с половиной раза!

Кроме описанных нами фактов, процессы внутрипеченочного разрушения фибрина-фибриногена проявлялись (в крови из печеночных вен) увеличением содержания бета-фибриногена в 1,44 раза. Следует особо отметить, что это явление создавало, в свою очередь, выраженную тенденцию к развитию рыхлого тромбообразования и тромбоэмболий (Воробьев В.Б. 1995) не только в системе микроциркуляции печени, но и во всех сосудистых регионах обследованных нами больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей.

Как же можно было подтвердить все полученные нами данные? Ответ достаточно прост – путем гистологических исследований печени. Так вот, как оказалась, гипертромбинемия приводила к явлениям отложения фибрина в капиллярах ($2,857 \pm 1,278$ баллов), в венулах ($10,0 \pm 1,633$ баллов) и в венах ($14,762 \pm 1,789$ баллов). Примечательно, что ни в артериалах, ни в артериях печени отложений фибриновых структур нами не выявлено.

Кроме того, при всем разнообразии (а нами выявлено 11 вариантов отложений фибрина) чаще всего встречались следующие варианты: вариант №6 – прикрепленные к поверхности эндотелиоцитов на узкой основе тонкие длинные нити фибрина, свисающие в просвет сосуда ($5,714 \pm 2,556$ баллов); вариант №5 – плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов ($4,762 \pm 1,22$ баллов); вариант №4 – плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов, с выступающими в просвет длинными отростками, выстилающими поверхности сосуда с четко очерченными зонами проникновения в субэндотелиальные слои сосудистой стенки ($8,571 \pm 1,807$ баллов); а также выявлялись отложения фибрина, полностью (вариант №9) покрывающие внутреннюю поверхность сосудистой стенки тонким слоем, глубоко проникающим отдельными зонами в субэндотелиальные зоны. На этом циркуляторно расположенным слое, в просвет сосуда, по направлению к его центру, свисало множество ворсинок, которые достигали $1/3$ диаметра сосуда и

заканчивались тонкими фибриновыми нитями, переходящими в конгломерат, расположенный в центре сосуда. Данный конгломерат был похож на «перепутанный клубок», содержащий внутри себя форменные элементы крови, переплетенные тонкими фибриновыми структурами. Количество таких фибриновых отложений составляло – $4,762 \pm 1,22$ баллов. Гораздо реже встречались фибриновые отложения (вариант №3) в виде множественных тонких нитей, свисающих в просвет сосуда и имеющих циркуляторную тонкую основу, расположенную на всей внутренней поверхности сосуда, с множественными зонами проникновения в субэндотелиальные слои ($1,905 \pm 0,852$ баллов), а также, встречались и достаточно необычные фибриновые отложения (вариант №7) в виде тонкой крупноячеистой сети, переплетающей внутренний просвет сосуда и имеющей отдельные зоны прикрепления к фосфолипидным мембранам эндотелиоцитов, и единичные зоны проникновения в субэндотелиальные слои сосуда ($1,905 \pm 0,85$ баллов).

Однако, если ориентироваться на факты, изложенные при обсуждении изменений гемостаза в системе печеночной микроциркуляции, то количество отложений бета-фибрина должно было бы быть гораздо большим, нежели отложений фибриновых структур. Данное положение основывалось на том факте, о котором мы ранее говорили, – количество молекул фибриногена, рецепторно связанных с кровяными пластинками, по мере прохождения тромбоцитов через систему микроциркуляции печени уменьшалось всего лишь на 8%. Зато количество молекул бета-фибриногена, ассоциированных с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, протекающих по системе печеночной микроциркуляции, уменьшалось на 20%.

Иными словами, при гистологическом изучении системы микроциркуляции печени больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей, нам следовало ожидать феномена мощного отложения молекул «рыхлого» бета-фибрина в данном сосудистом регионе. И данный процесс действительно имел место быть! Так, в капиллярах печени встречались единичные отложения бета-фибрина ($1,667 \pm 0,373$ баллов). В ар-

териолах и в артериях печени количество бета-фибриновых отложений доходило до 13 и более баллов. В венулах печени содержание бета-фибриновых отложений составляло уже $23,333 \pm 2,055$ баллов, а в венах достигало $25,0 \pm 3,253$ баллов!!!

Таким образом, данные морфологических исследований полностью подтверждали те уникальные факты, которые мы выявили при биохимических и инструментальных исследованиях транс-регионарного (внутрипеченочного) гемостаза больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. В то же время, с учетом тех фактов, что бета-фибрин является «рыхлым» и из-за этого — крайне опасным образованием, в частности — в плане развития тромбоэмбологического синдрома, нам следовало изучить варианты его отложений в сосудистом русле печени, у обследуемых нами больных. В результате данного анализа мы обнаружили следующие 10 типов отложений бета-фибрина. Так, нами был зарегистрирован тип отложения бета-фибрина (вариант №2) в виде очень длинной, густой, переплетенной сети, свисающей в просвет сосуда, базирующейся на не большом участке (до 1/10 части) внутренней поверхности сосуда, непосредственно интимно связанной с наружной фосфолипидной поверхностью эндотелиоцитов ($8,333 \pm 1,863$ баллов). Примерно до 10 баллов мы регистрировали (вариант №5) отложения бета-фибрина, свободно находящиеся в просвете сосуда. Эти отложения представляли из себя длинную цепочку не правильной формы, в которую были включены форменные элементы крови. То есть — мы реально фиксировали «рыхлые» тромбоэмбологические структуры. Несколько чаще ($13,333 \pm 2,981$ баллов) встречался (вариант №3) тип отложения бета-фибрина в виде очень длинной, очень редкой, переплетенной сети, свисающей в просвет сосуда, базирующейся на достаточно большом участке (до 1/5 части) внутренней поверхности сосуда, непосредственно интимно связанной с наружной фосфолипидной поверхностью эндотелиоцитов. Весьма часто мы наблюдали (вариант №4) тонкие, «рыхлые», «серповидные» отложения бета-фибрина, расположенные на внутренней поверхности сосуда и

соединенные массивными зонами с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов ($16,667 \pm 2,945$ баллов). И, наконец, наиболее частым типом (вариант №7) бета-фибриновых отложений ($31,667 \pm 2,853$ баллов) были отложения бета-фибриновых структур в виде мощного, густого, переплетенного конгломерата, содержащего в себе плотно «упакованные» форменные элементы крови, прикрепленного достаточно широким и мощным основанием к внутренней части сосудистой стенки, с проникновением в ее субэндотелиальные структуры. Этот конгломерат напоминал форму гриба, свисающего своей длинной ножкой в просвет сосуда. Однако вместо округлой «шляпки» данного грибоподобного образования данная зона была представлена картиной, напоминающей голову «медузы Горгоны» — в виде шара, состоящего из плотно прилегающих друг к другу бета-фибриновых нитей и содержащего внутри себя «спрессованные» форменные элементы крови. А уже из этого шара в просвет сосуда спускались мощные толстые, средней длины, бета-фибриновые ворсины. Вся указанная структура, зачастую, занимала до 1/3-1/2 сосудистого просвета.

Очевидно, что все описанные выше внутрисосудистые отложения фибрина и бета-фибрина должны были существенно влиять на состояние кровотока в системе микроциркуляции печени больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей. Это и имело место быть. Так, интенсивность стаза крови в системе печеночной артерии составляла $8,846 \pm 1,05$ баллов, внутридольковые сосудистые нарушения достигали $12,222 \pm 1,286$ баллов, стаз в воротной вене равнялся $32,692 \pm 1,744$ баллов, а явления стаза в системе печеночной вены доходили до $37,308 \pm 1,558$ баллов!!!

В то же время, как и положено, указанные процессы должны были вызывать соответствующий физиологический или патофизиологический ответ системы гемостаза, направленный на поддержание целостности состояния микроциркуляции как во всем организме, так и в его отдельно взятом регионе — в системе печеночной микроциркуляции. И как оказалось, ведущую роль в восстановлении внутрипеченоч-

ного кровотока у больных начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей осуществляла система внутрирегионарного неферментативного фибринолиза. А уже в данной системе первостепенную значимость имела активность гепарин-фибриногена. Так, по нашим биохимическим данным, в системе печеночной микроциркуляции обследованных нами больных содержание гепарин-фибриногена было в три раза меньшим, нежели у практически здоровых людей. Из этого факта должно следовать очевидное предположение, о том, что огромное количество молекул гепарин-фибриногена задерживалось в системе печеночной микроциркуляции больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей, в том числе и – для разрушения фибриновых и бета-фибриновых внутривеночных отложений. И тем самым, этот феномен должен был в значительной степени улучшать печеночную микроциркуляцию и сохранять жизнь нашим пациентам.

Для того чтобы понять, был или не был в реальности предположенный нами процесс, нам следовало изучить наличие или отсутствие гепарин-фибриногеновых включений в фибриновые и бета-фибриновые отложения, имевшие место быть в системе микроциркуляции печени у наших больных. Так вот, как выяснилось в результате данного исследования – гепарин-фибриногеновые включения в субстраты фибрина и бета-фибрина в артериолах и артериях печени составляли от 5 до 7 баллов, в венулах их количество уже достигало $26,667 \pm 5,088$ баллов, а в венах доходило до своего катастрофического максимума – $30,0 \pm 4,967$ баллов!!! Примечателен и тот факт, что наибольшее количество весьма агрессивных молекул гепарин-фибриногена ($30,0 \pm 4,583$ баллов) осаждалось на фибриновых и бета-фибриновых структурах, представлявших из себя очень густую сеть, интимно связанную с эндотелием сосуда, покрывающую всю внутреннюю поверхность сосуда достаточно толстой (до 1/10 просвета сосуда), циркуляторной оболочкой и имеющей в центре сосуда свои конгломеративные образования, включающие в себя почти свободно расположенные форменные элементы крови и множественные округлые зоны, лишенные любых

структур (картина напоминает воздушное тесто). Это был вариант под номером 5. Несколько реже, при варианте под номером 1, нам удавалось обнаружить внедрения гепарин-фибриногена ($26,667 \pm 3,727$ баллов) в структуры, состоящие из множества форменных элементов, находящихся свободно в просвете исследуемого сосуда, связанные между собой и покрытые снаружи молекулами фибрина или бета-фибрина. И, наконец, мы выявили ($13,333 \pm 2,981$ баллов) вариант №3, гепарин-фибриногеновые включения в фибриновые или бета-фибриновые образования, содержащие отдельные клетки крови, полностью покрывающие тонким слоем поверхность этих отдельных клеток и связанные тонкой ножкой с поверхностью эндотелиальных структур.

Описанный выше, внутрипеченочный патофизиологический ответ на внутрирегионарную гипертромбинемию несомненно давал свой позитивный результат. И как видно из ранее представленных гистологических наблюдений, этот позитивный результат реализовывался в виде разрушения как фибриновых, так и бета-фибриновых структур. Причем указанные процессы неферментативного разрушения фибриновых и бета-фибриновых образований начинались именно с внедрения молекул гепарин-фибриногена в крупные структуры, затем мы наблюдали те же процессы внедрения в средние структуры молекул фибрина и бета-фибрина, и, наконец, – мы фиксировали самые финальные моменты разрушения фибриновых и бета-фибриновых молекул, обволакивающих отдельные форменные элементы крови. Однако общеизвестным является и тот факт, что факторы неферментативного фибринолиза не только разрушают фибриновые и бета-фибриновые образования, но и множество других структур. В частности, таковыми структурами, подверженными гепарин-фибриногеновой агрессии, являются эндотелиальные и субэндотелиальные зоны сосудистых стенок.

С учетом выше изложенного, нам, несомненно, следовало оценить влияние факторов неферментативного фибринолиза на состояние системы микроциркуляции печени больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева.

Так вот, как оказалось, мощная активизация внутрипеченочной системы неферментативного фибринолиза инициировала крайне выраженное расширение пространств Диссе ($35,769 \pm 1,691$ баллов), плазморрагий ($31,2 \pm 1,657$ баллов), обусловило процессы интенсивного плазматического пропитывания в системе воротной вены ($17,308 \pm 1,508$ баллов) и еще более глубокого плазматического пропитывания в системе печеночной вены ($21,539 \pm 1,634$ баллов). Причем равномерность процессов внутридольковых сосудистых нарушений, выявленных нами, в системе микроциркуляции печени составила $12,222 \pm 1,286$ баллов.

Таким образом, полученные нами данные исследований внутрипеченочного гемостаза, с применением биохимических и инструментальных методик, получили свое достоверное подтверждение при гистологическом исследовании системы печеночной микроциркуляции больных, страдающих начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей.

Суммируя все вышеизложенные факты, мы сделали однозначный вывод – в системе микроциркуляции печени обследуемых нами больных имел место феномен внутрисосудистого отложения фибриновых и бета-фибриновых молекул, который частично компенсировался внутрипеченочной активизацией системы неферментативного фибринолиза. Именно данная патофизиологическая коррекция грядущей внутрирегионарной гемостазиологической катастрофы, вела к внедрению молекул гепарин-фибриногена в фибриновые и бета-фибриновые структуры, с их дальнейшим разрушением. Последние патофизиологические реакции не только частично восстанавливали кровоток в системе внутрипеченочной микроциркуляции, но и повреждали сосудистое русло печени.

В свете вышеизложенного следует отметить тот факт, что согласно современным литературным данным, весьма достоверным маркером перечисленных выше процессов является ПДФ типа «Д» (Prisco D., et al., 2000, Bates S.M., et al., 2001, Dempfle C.E., et al., 2001, Horan J.I., et al., 2001).

Так вот, как оказалось, содержание этого свидетеля указанных гемостазиологических внутрипеченочных изменений

у наших больных увеличивалось в венозной печеночной крови в 1,644 раза!

Иными словами, мы в очередной раз получили весьма достоверное подтверждение имевшегося регионарного внутрипеченочного ДВС-синдрома, переходящего в тромбогеморрагических процесс на уровне системы микроциркуляции печени больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей.

Глава 4

Состояние внутрипочечного регионарного гемостаза у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом

В свете ранее описанных нами процессов весьма интересным является и тот факт, что у наших больных почки практически не участвовали в катаболизме фибриногена, несмотря на интенсивное поступление в их систему микроциркуляции избыточного количества молекул активного тромбина. На это указывало практически одинаковое содержание фибриногена как входящего с артериальной кровью в почки, так и выходящего из почек с венозной кровью. Как известно, тромбин инактивирует липопротеиновую липазу, что замедляет гидролиз жиров и ведет к развитию гипербеталиппротеидемии. Контактируя с рецепторами тромбоцитов, тромбин активизирует АТФ-азу кровяных пластинок, вызывая при этом распад АТФ и образование аденоzinифосфата. Реагируя с рецепторно – взаимосвязанным с тромбоцитами фибриногеном, тромбин превращает его в фибриновые структуры, интимно связанные с наружной мембраной тром-

боцитов. Образование внутри тромбоцитов аденоzinинфосфата и появление на поверхности кровяных пластинок фибриновых молекул способствует вязкому метаморфозу тромбоцитов. Во время этого метаморфоза из тромбоцитов в окружающую среду выбрасываются серотонин, катехоламины, бета-тромбоглобулин, антигепариновый фактор, тромбоксаны и фибронектины. В момент рецепторного контакта с кровяными пластинками тромбин перестраивает их мембранные липиды, вызывая повышение текучести липидного слоя плазматической мембранны тромбоцитов, что обеспечивает распластывание тромбоцитов на поврежденных зонах сосудистого эндотелия (Громадский Н.И., 1974, Балуда В.П. и др., 1980, Block H.U. et.al., 1984, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Викторов А.В. и др., 1988).

Кроме того, в результате взаимодействия тромбина с тромбоцитами кровяные пластинки начинают активно синтезировать сосудистый эндотелиальный фактор роста, который осуществляет дифференциацию и пролиферацию эндотелиоцитов (Weltermann A., et al., 1999), вызывая экспрессию мРНК в специфических эндотелиальных рецепторах (Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E., 1999). Имеются также данные, указывающие на активное участие тромбина в иницииации синтеза цитокинов, в частности интерлейкина-6 (Shimizu T., et al., 1999). Кроме того, тромбин стимулирует продукцию реактивных (синглетных) форм кислорода (Madamanchi N.R., et al., 2001), которые в свою очередь стимулируют действия киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000), а также инициируют процессы апоптоза (Reiff D.A., et al., 2001).

В то же время весьма примечательно то, что константа тромбоэластографического индекса «i» в венозной цельной крови, вытекающей из почек больных с начальными атеросклеротическими изменениями, превышала аналогичную у здоровых людей в 1,5 раза, в тромбоцитарной плазме – в 1,7 раза, а в бестромбоцитарной плазме – в 2 раза! Иными словами, плазма, лишенная форменных элементов, выделенная из венозной системы почек больных с самыми начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее ма-

гистральных ветвях, обладала самым высоким уровнем тромбоэластографического индекса.

Из этого факта следует то, что тромбоциты, пройдя из артериальной системы через почечную систему микроциркуляции, существенно утрачивали свою способность для дальнейшего осуществления вязкого метаморфоза, и одновременно с этим, снижали свою роль в осуществлениях кинетических процессов свертывания. Данные положения четко подтверждались и тем фактом, что фактическая кинетическая активность тромбоцитов в крови, изъятой из почечных вен у наших больных, была в 2,1 раза меньшей, чем в аналогичной крови у практически здоровых людей. Указанный результат нашего исследования можно было объяснить только одним механизмом. Этим механизмом являлось уменьшение арахидонового резерва тромбоцитов в процессе их следования через систему микроциркуляторного русла почек. На это явление указывало, в частности, снижение угловой константы, измеренной на графиках тромбоцитарных агрегатограмм (записанных с почечной венозной плазмой), инициированных подпороговой индукцией АДФ, – в 1,54 раза, по сравнению с аналогичным показателем на агрегатограммах, записанных с артериальной плазмой, поступающей в систему почечной микроциркуляции больных с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей. Примечательно и то, что угловая константа, измеренная на графиках тромбоцитарных агрегатограмм, инициированных подпороговой индукцией АДФ, записанных с венозной почечной тромбоцитарной плазмой, у обследуемых нами больных, – в 1,2 раза была меньшей, чем аналогичный показатель, в той же плазме, у практически здоровых людей.

Это также свидетельствовало о снижении арахидонового резерва тромбоцитов, прошедших через систему почечной микроциркуляции больных с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей. В данном свете также примечателен выявленный нами факт более чем трехкратного снижения чувствительности специфических рецепторов тромбоцитов к воздействию молекул

тромбина! Одновременно с этим, чувствительность аргининовых центров молекул фибриногена, рецепторно связанных с тромбоцитами, к взаимодействию с аналогичными аргининовыми центрами молекул тромбина уменьшалась в 1,753 раза! Иными словами, тромбоциты, прошедшие через систему почечной микроциркуляции больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, утрачивали в значительной степени свои энергетические (рецепторные) и арахидоновые (расположенные в альфа-гранулах) ресурсы.

В то же время чувствительность кровяных пластинок к взаимодействию с ионами Ca^{++} и активными молекулами тканевого тромбопластина практически не отличалась от нормы. Если сопоставить указанные факты с явлениями увеличения в 2,31 раза содержания в венозной почечной крови тромбоцитарных агрегатов и учесть феномен повышения в 4,21 раза активности тромбоксанов в системе почечной микроциркуляции, то можно сделать однозначный вывод. А именно, в системе почечной микроциркуляции больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, имел место феномен крайне выраженного воздействия избыточного количества активных тромбиновых молекул на тромбоциты, с дальнейшей стимуляцией их вязкого метаморфоза и выделения из кровяных пластинок множества биологически активных веществ. Такими веществами должны были быть не только тромбоксаны (факт резкого повышения их активности мы уже описали), но и, например, — серотонин, содержащийся в тех же активизированных гипертромбинемии альфа-гранулах. Причем, согласно полученным Междумян А.Г. и соавторами (еще в 1989 году) данным, количество неметаболизированного (активного) серотонина в альфа-гранулах тромбоцитов составляет до 90% от всего количества серотонина, имеющегося в организме человека.

С учетом ранее изложенных весьма примечательных фактов, отражающих необычайные изменения внутрипочечного гемостаза наших больных, нам следовало бы обратиться к литературным данным, объясняющим указанные изме-

нения. Это, с одной стороны, а с другой — нам следовало бы объяснить роль указанных регионарных (внутрипочечных) и трансрегионарных изменений гемостаза в осуществлении патофизиологических процессов атерогенеза. Это мы постараемся и сделаем далее.

Так, развивающееся в результате внутрирегионарной гипертромбинемии избыточное образование серотонина должно можно активизировать синтез простагландин F-2-альфа (Кубатиев А.А., Андреев С.В., 1981). Данный простагландин обладает выраженным вазоконстрикторным действием и одновременно с этим является стимулятором воспалительных процессов (Мусил Я., 1985). Кроме того, простагландин F-2-альфа является активнейшим стимулятором продукции норадреналина и ацетилхолина (Абоскулиева Л.И. и др., 1987). В то же время этот агент обладает выраженным свойством повышать сократительные эффекты норадреналина и, что примечательно — высокоизбирательно провоцирует спазм ренальных артерий (Bredy-Dobreva G., Zafirov D., 1984). Одновременно с этим, образующийся ацетилхолин не только повышает сосудистую проницаемость, но и оказывает интенсивный сократительный эффект на поврежденные сосуды (Зеймаль Э.В., Шелковников С.А., 1989, Пуговкин А.П. и др., 1992).

Чем же могло провоцироваться повреждение артериального дерева у наших больных? Это явление могло осуществляться самыми различными механизмами, но в первую очередь — гидроперекисями липидов, образующимися при распаде тромбоксанов. В указанном аспекте следует подчеркнуть, что количество гидроперекисей липидов, образующихся в системе микроциркуляции почек наших больных, превышало физиологический уровень в 1,8 раза! В свете указанных фактов мы, несомненно, должны были вновь обратиться к литературным источникам.

Так вот, как оказалось, — продукты перекисного окисления липидов не только повышают проницаемость эндотелия, повреждают липидный слой клеточных мембран, но и непосредственно содействуют развитию гиперхолестеринемии (Бровкович В.М. и др., 1987, Скаун П.Н., 1987, Сильвестров В.П. и др., 1991, Следзевская И.К. и др., 1992). В то

же время известны факты роли гиперхолестеринемии в процессах увеличения числа альфа-адренорецепторов в аорте кроликов и снижения количества бета-адренорецепторов в сердце крыс (Прусских Г.А. и др., 1989), что также может содействовать механизмам подъема артериального давления. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов может приводить к модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые активно соединяются с холестерином, подвергаются агрегации и захватываются клетками макрофагального типа с последующей трансформацией их в «пенистые» клетки. Данные реакции могут создавать морфологические основы для атерогенеза (Климов А.Н. и др., 1987, Панасенко О.М. и др., 1988, Кузнецов А.С. и др., 1989).

Активизация перекисного окисления липидов содействует появлению различных путей формирования сдвигов рН в кислую сторону (вплоть до ацидоза), включая и механизм подавления активности креатинфосфокиназы (Брыгинский С.А. и др., 1988, Однокрова В.А. и др., 1988, Голубева Л.Ю. и др., 1989, Спиричева Н.В. и др., 1989, Магомедов Н.М. и др., 1990). Как мы уже ранее описывали в нашей монографии (Воробьев В.Б., 2004 г.), максимальные предпосылки для развития ацидоза формируются в венозной крови, оттекающей от конечностей здоровых людей, именно там мы обнаруживали значительное количество «избыточных» кислот. В венозной кубитальной крови количество этих веществ составляло $-2,915 \pm 0,254$ молей, а в крови из общей подвздошной вены было $-3,1 \pm 0,4$ молей. Лынев Г.О. с соавторами, исследуя кислородтранспортную функцию крови у больных с вазоренальной гипертензией, выявили явления значительной кислородной недостаточности. Причиной этого явления могло быть снижение сродства гемоглобина к кислороду из-за развития ацидоза (Бадальян Г.О., Епископоян Н.Г., 1983). Митохондриальные структуры сердца в ответ на кислородную недостаточность повышают свою активность, что ведет к усилинию сократительной активности мышечных волокон сердца (Фролов Е.А. и др., 1986), что может содействовать процессам повышения артериального давления.

Кроме того продукты перекисного окисления липидов

не только повышают проницаемость эндотелия, повреждают липидный слой клеточных мембран, но и непосредственно содействуют развитию гиперхолестеринемии (Бровкович В.М. и др., 1987, Скакун П.Н., 1987, Сильвестров В.П. и др., 1991, Следзевская И.К. и др., 1992). В то же время известны факты роли гиперхолестеринемии в процессах увеличения числа альфа-адренорецепторов в аорте кроликов и снижения количества бета-адренорецепторов в сердце крыс (Прусских Г.А. и др., 1989), что также может содействовать механизмам подъема артериального давления.

Одновременно с вышеизложенными фактами нам особо хотелось подчеркнуть и то, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов может приводить к модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые активно соединяются с холестерином, подвергаются агрегации, и захватываются клетками макрофагального типа с последующей трансформацией их в «пенистые» клетки. И что, особенно примечательно, данные реакции могут создавать морфологические основы для атерогенеза (Климов А.Н. и др., 1987, Панасенко О.М. и др., 1988, Кузнецов А.С. и др., 1989).

Таким образом, развившееся у наших больных, явление повышенной проницаемости артериальных сосудов, должно было активно содействовать поступлению в их структуры митогенных и атерогенных факторов плазмы и ее клеточных элементов. Все эти процессы в свою очередь должны были запускать очередные механизмы атерогенеза.

Мы уже указывали ранее, что процессы вязкого метаморфоза тромбоцитов, активно происходившие в системе почечной микроциркуляции больных, страдающих начальным повреждением аорты и ее магистральных ветвей, должны были приводить (и действительно – приводили) к освобождению содержимого альфа-гранул кровяных пластинок в окружающую среду.

Как мы уже ранее говорили, таким активным веществом, освобождающимся из тромбоцитов в систему микроциркуляции почек наших больных, являлся серотонин. Как известно, серотонин активно взаимодействует с лейкоцитами, участвуя в процессах их положительного хемотаксиса, хе-

мокинезиса, экскреции их лизосомальных ферментов и в активизации фагоцитоза (Дормидонтов Е.Н. и др., 1981, Тернер-Уорвик М., 1982, Мусил Я., 1985). Во время фагоцитоза (например, — фибриновых структур) лейкоциты генерируют в высокой степени активные формы кислорода: супероксид анион радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород. Данные активные формы кислорода могут оказывать повреждающее действие на клеточные мембранны, в частности путем стимуляции процессов перекисного окисления липидов (Ланкин В.З. и др., 1985, Голиков А.П. и др., 1989, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Неверов Н.И. и др., 1992, Погромов А.П. и др., 1992). Примечательно, что макрофаги во время фагоцитоза на 80% интенсивнее выделяют активные формы кислорода и на 250% больше диеновых коньюгатов. При такой интенсивности процессов перекисного окисления липидов, адгезивность макрофагов к стеклу возрастает в 2 раза (Колосова Н.Г., Шишкина Л.Н., 1989). Данная активизация перекисного окисления липидов, в свою очередь, приводит к накоплению гидроперекисей липидов (Рудык Б.И., Сабадашин Р.А., 1991), которые могут разрушать клеточные мембранны, повреждать эндотелий аорты и артериальных сосудов (Биленко М.В. и др., 1989). Соответственно, все указанные выше механизмы также могли играть существенную роль в повреждении артериальной судистой системы наших больных и в активизации процессов атеросклеротического повреждения аорты и ее магистральных ветвей.

Проводя дальнейший анализ изменений гемостаза в почечном регионе у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях, мы обнаружили еще один факт, подтверждающий уменьшение арахидонового резерва тромбоцитов, прошедших через систему почечной микроциркуляции. Так, при сравнении показателей тромбодинамического потенциала «I», при изучении графиков тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой у наших больных из ренальных артерий, с аналогичными показателями тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из почечных вен, мы

получили следующие данные. На графиках тромбоэластограмм, записанных с артериальной плазмой, показатель тромбодинамического потенциала $I = 14,3 \pm 1,1$ УЕ, а на графиках тромбоэластограмм, записанных с венозной почечной тромбоцитарной плазмой $I = 19,3 \pm 1,2$ УЕ ($P < 0,01$). О чем же свидетельствует данный процесс? О том, что тромбоциты, проходя через систему почечной микроциркуляции, начинают расходовать свои арахидоновые резервы для внутрипочечного синтеза тромбоксанов. И действительно, в артериальной крови, поступающей в почки, активность тромбоксанов составляла всего лишь $66,64 \pm 5,3$ УЕ, а в венозной крови, вытекающей из почек, равнялась $81,121 \pm 7,31$ УЕ ($P < 0,005$). А ведь известно, что именно тромбоксаны играют ключевую роль в атерогенезе (Shiokoshi T., et. al., 2002).

С учетом вышесказанного, особо примечательно, что в результате осуществляющихся внутри почек указанных ранее процессов, фактическая кинетическая активность тромбоцитов в венозной почечной крови падала в 1,8 раза, по сравнению с аналогичной активностью тромбоцитов, поступающих в систему почечной микроциркуляции с артериальной кровью. То есть тромбоциты, синтезировав и выделив в окружающую среду тромбоксаны, в крови, вытекающей из почек, частично утрачивали свою возможность к дальнейшим процессам вязкого метаморфоза.

Спрашивается насколько выраженным был процесс уменьшения арахидонового резерва тромбоцитов? Являлся ли он катастрофическим? И, наконец, чем грозило уменьшение арахидонового резерва тромбоцитов, выходящих из почек с венозной кровью, всему организму?

Для того чтобы ответить на данный вопрос, мы провели анализ потенциальной кинетической активности тромбоцитов, в артериальной крови и в венозной крови как у больных с начальными атеросклеротическими изменениями аорты и ее магистральных ветвей, так и у практически здоровых людей.

Как оказалось, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов, прошедших через систему почечной микроциркуляции (из ренальных артерий в ренальные вены), снижа-

лась всего лишь на 8 процентов, при этом, она практически не отличалась от таковой у здоровых людей. Следовательно, из вышеизложенного можно сделать достоверный вывод – тромбоциты, проходя через почки у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях, достаточно активно тратили свои арахидоновые резервы как для синтеза и экскреции тромбоксанов, так и для осуществления вязкого метаморфоза. Однако эти процессы не были катастрофическими. И соответственно, тромбоциты, выносимые венозной кровью из почек, могли продолжать свое активное участие в дальнейших процессах свертывания крови.

Одновременно с этим, примечателен и тот факт, что процессы образования тромбина у больных с начинающимся атеросклеротическим процессом в самих почках протекали даже существенно активнее, чем в артериальной крови. Это явление происходило при обязательном присутствии тромбоцитов (сравнительный анализ графиков тромбоэластограмм, полученных с тромбоцитарной плазмой крови, поступающей и истекающей из почек). Таким образом, у внимательного исследователя при чтении выше изложенного материала, несомненно, должен был возникнуть вопрос о роли избыточного образования активных молекул тромбина в атерогенезе, имеющем место быть у наших больных. Ответом на указанный вопрос могут послужить следующие факты: тромбин инактивирует липопротеиновую липазу, что замедляет гидролиз жиров и ведет к развитию гипербеталиппротеидемии.

Контактируя с рецепторами тромбоцитов, тромбин активизирует АТФ-азу кровяных пластинок, вызывая при этом распад АТФ и образование аденоzinифосфата. Реагируя с рецепторно – взаимосвязанным с тромбоцитами фибриногеном, тромбин превращает его в фибриновые структуры, интимно связанные с наружной мембраной тромбоцитов. Образование внутри тромбоцитов аденоzinифосфата и появление на поверхности кровяных пластинок фибриновых молекул способствует вязкому метаморфозу тромбоцитов. Во время этого метаморфоза из тромбоцитов в окружающую

среду выбрасываются серотонин, катехоламины, бета-тромбоглобулин, антигепариновый фактор, тромбоксаны и фибронектины. В момент рецепторного контакта с кровяными пластинками тромбин перестраивает их мембранные липиды, вызывая повышение текучести липидного слоя плазматической мембраны тромбоцитов, что обеспечивает распластывание тромбоцитов на поврежденных зонах сосудистого эндотелия (Громадский Н.И., 1974, Балуда В.П. и др., 1980, Block H.U. et.al., 1984, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Викторов А.В. и др., 1988).

Примечательно, что активизация тромбином тромбоцитов приводит к изменениям в молекулах поверхности кровяных пластинок, за счет чего в них происходит увеличение содержания селектина (Macey M.G., et al., 1999). В 1999 году Mercer-Jones M.A. с соавторами опубликовали свою работу, в которой доказывается, что именно селектины провоцируют процессы приkleивания нейтрофилов к эндотелию, а хемокины регулируют это действие селектинов. Интересен и тот факт, что селектин осуществляет функцию рецептора спайки (склеивания) лейкоцитов с эндотелиальными клетками и с тромбоцитами. Одновременно с этим селектин отвечает как за процессы активизации тромбоцитов, так и за процессы активизации тромбомодулина (Sakamaki F., et al., 2000).

Кроме того, в результате взаимодействия тромбина с тромбоцитами, кровяные пластинки начинают активно синтезировать сосудистый эндотелиальный фактор роста, который осуществляет дифференциацию и пролиферацию эндотелиоцитов (Weltermann A., et al., 1999), вызывая экспрессию мРНК в специфических эндотелиальных рецепторах (Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E., 1999). Имеются также данные, указывающие на активное участие тромбина в инициации синтеза цитокинов, в частности интерлейкина-6 (Shimizu T., et al., 1999). Те же авторы описали факт стимуляции тромбином секреции лимфокина в окружающую среду. В 2000 году Ludwicka-Bradley A. с соавторами опубликовали данные, указывающие на стимулирующую роль тромбина в процессах экспрессии интерлейкина-8 в фиброб-

ластах легких. Примечательно, что тромбин кроме прочего, стимулирует синтез внеклеточного матричного белка — тенаскина-С в фибробластах легких, одновременно с этим стимулируя продукцию в них мРНК (Toukina E., et al., 2001). Взаимодействуя с моноцитами, тромбин активизирует в них синтез ДНК и хемотактического пептида MCP-1 (Grandaliano G., et al., 2000), при этом тромбин активно защищает моноциты от апоптоза (Ritchie H., Fragoyannis A., 2000).

Взаимодействуя с лейкоцитами, тромбин вызывает в них синтез и дальнейшую экскрецию лейкотриенов — мощных вазоконстрикторов, стимуляторов хемотаксиса и хемокинезиса, факторов стимуляции выброса из лейкоцитов их лизосомальных ферментов, факторов инициации адгезии лейкоцитов к эндотелию, факторов, обеспечивающих повышение проницаемости сосудов за счет расширения межэндотелиальных пространств, факторов активизации микровезикулярного транспорта и антагонистов синтеза простатиклина.

Причем в результате физиологического разрушения лейкотриенов образуются агрессивные продукты перекисного окисления, обладающие не только мощным вазоконстрикторным эффектом, но и активной способностью разрушать эндотелиальные клетки (Bisgaard H. et.al., 1984, Dembinska-Kiek A. et.al., 1984, Cannon P.J., 1984, Forster W., 1984, Ponick K., Forster W., 1984, Votava Z., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Габриелян Э.С. и др., 1990, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Coffey M.J., et. al., 1999, Nakao A., et al., 1999, Thivierge M., et al., 2000, Haribadu B., et al., 2000, Kuhns D.B., et al., 2001). В свете выше перечисленных фактов особо примечательно, что гликолиз мембранныго фосфолипида фосфолипазой-2 является ключевым шагом в продукции лейкотриенов (Cho W., 2000).

Тромбин имеет свои специфические рецепторы не только на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, но также и в наружных мембранах эндотелиоцитов, фибробластов и тучных клеток. Связываясь с тучными клетками костного мозга, тромбин стимулирует данные клеточные структуры для секреции гистамина. Рецепторно взаимодействуя с тучными клетками перитонеальной оболочки, тромбин активизирует их

для синтеза гепарина. Связываясь с макрофагами, он инициирует их пролиферацию. Взаимодействуя с рецепторным аппаратом эндотелиоцитов (с тромбомодулином, расположенным в эндотелиоцитарных мембранах), тромбин активизирует систему противосвертывания крови, инициируя активизацию синтеза гепарина. Рецепторно взаимодействуя с протеином «С» тромбин переводит его в активное состояние. Следствием этих процессов является инактивация факторов Va, VIIIa, ингибитора тканевого активатора плазминогена и освобождение из сосудистых структур профибринолитических ферментов. В то же время взаимодействуя с почками, каротидным синусом и венами, тромбин рефлекторно активизирует противосвертывающую систему крови. Одновременно с этим, поглощаясь эндотелием, он провоцирует в эндотелиоцитах процессы синтеза и экскреции простатиклина (Кудряшов Б.А., 1975, Струкова С.М. и др., 1986, Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988, Коган А.Е., Струкова С.М., 1989, Умарова Б.А. и др., 1989, Башков Г.В., 1990, Коган А.Е., Струкова С.М., 1991, Струкова С.М. и др., 1991). Кроме того, тромбин стимулирует продукцию реактивных (синглетных) форм кислорода (Madamanchi N.R., et al., 2001), которые в свою очередь, стимулируют действия киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000), а так же инициируют процессы апоптоза (Reiff D.A., et al., 2001). Апоптоз – это физиологический процесс смерти клетки, встречающийся в основном у многоклеточных организмов (Piliponsky A.M., Levi-Schaffer F., 2000).

Кроме активного участия в системе гемостаза, тромбин обладает еще и свойствами кофактора многих других систем и даже обладает гормоноподобными свойствами. Так, например, осуществляя действие, схожее с действием клеточных гормонов, он провоцирует рост и клеточное деление фибробластов, повышает их синтетическую активность в том числе в виде продукции оксипролина и гликозаминогликанов (Малежик Л.П., 1983). Под воздействием тромбина многократно увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{++} , способствующего эффектам вазоконстрикции и подъему артериального давления (Мерзон К.А., 1987, Гурковская А.В.

и др., 1988, Балыкина Е.В. и др., 1991, Феоктистов И.А. и др., 1991, Бурый В.А. и др., 1992). Тромбин активизирует синтез кальдомодулинзависимой Ca⁺⁺ протеинкиназы и протеинкиназы «С» – являющихся месинджерами адреналина и ангиотензина (Федоров Н.А. и др., 1990). Одновременно с этим, тромбин значительно усиливает сократительные эффекты ацетилхолина, который, влияя на ретикулярное ядро покрышки среднего мозга, участвует в тригерных механизмах атерогенеза (Панченко А.Л., 1983, Данилов Г.Е., Ибатов А.Д., 1991).

Существует и обратное действие тромбина на артериальное давление – взаимодействуя с рецепторами эндотелиоцитов, он инициирует в них синтез эндотелиального фактора расслабления (эндогенного нитрата), снижая прессорную функцию артериальных сосудов (Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., 1989, Тараненко В.М. и др., 1989, Манухина Е.Б., 1990, Федоров Н.А. и др., 1990). Примечательно, что эндотелиальный фактор расслабления – оксид азота, обладает не только сосудорасширяющим эффектом, но и мощным физиологическим антиагрегантным действием (Geiger J., 2001). Одновременно с этими эффектами оксид азота выражено подавляет процессы скопления тромбоцитов и их активизацию (O'Donnell V.B., et al., 2000., Freedman J.E., et al., 2000). Кроме того, оксид азота стимулирует в тромбоцитах синтез циклического гуанин монофосфата – цГМФ (Durian M.G., et al., 2000), ингибируя, в значительной степени за счет этого, процессы адгезии, агрегации и депонирования тромбоцитов (Ramamurthi A., Lewis R.S., 2000). В больших концентрациях оксид азота активно участвует в противовоспалительных процессах – уничтожая микроорганизмы, в низких концентрациях он расслабляет гладкие мышцы. Оксид азота вырабатывается с помощью NO-синтетазы, которая обнаружена не только в эндотелиальных клетках, но и в эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах, тучных и гладкомышечных клетках, а также в неадренергических и нехолинергических нейронах (ten Hacken N.H., et al., 1999). В 2001 году Forsythe P. с соавторами подтвердил тот факт, что тучные клетки синтезируют оксид азота, а Tirosh O. со своими коллегами до-

казали в том же 2001 году, что оксид азота является физиологическим ингибитором митохондриального дыхания.

Однако, продолжая обсуждение полученных нами данных, при исследовании внутрирегионарного почечного гемостаза больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, мы, несомненно, должны были отметить следующие факты. Так, примечательно, что полный процесс свертывания цельной крови в системе почечной микроциркуляции протекал в 1,4 раза интенсивнее, нежели в цельной артериальной крови, изъятой из ренальных артерий у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях. При этом, течение первой фазы свертывания в венозной почечной крови было быстрее в 1,74 раза, второй фазы свертывания было быстрее в 1,2 раза, а третьей фазы свертывания – в 1,3 раза, по сравнению с аналогичными процессами в артериальной крови, изъятой из ренальных артерий. Иными словами, хотя весь процесс свертывания в системе почечной микроциркуляции у обследуемых нами больных значительно возрастал по мере прохождения крови из ренальных артерий в ренальные вены, но его самая активная часть осуществлялась, в большей степени, за счет внутрипочечного интенсивного образования и выделения в систему почечной микроциркуляции тканевого тромбопластина.

Почему же в системе почечной микроциркуляции наших больных происходило активное выделение из почечных тканей тканевого тромбопластина? Ответом на этот вопрос может послужить следующий факт. Как известно, тромбоксаны являются коротко живущими факторами. Их избыточное образование в системе почечной микроциркуляции у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях (описанное нами ранее) должно было сопровождаться и их избыточным распадом. При данном распаде образуются гидроперекиси липидов. Данные факторы обладают крайне агрессивной активностью и разрушают самые различные структуры, включая эндотелиоциты.

Так вот, активность гидроперекисей липидов в венозной почечной крови у наших больных превышала аналогичную в артериальной крови, приносимой ренальными артериями в почки, – в 2,1 раза! Иными словами, система почечной микроциркуляции у больных с начальными атеросклеротическими проявлениями атеросклероза аорты и ее магистральных ветвей активно уничтожалась гидроперекисями липидов. Именно из-за этих процессов деструкции эндотелиоцитов почечного микроциркуляторного русла в свободно текущую кровь из данной системы выделялись тканевые факторы гемостаза, в частности – тканевой тромбопластин, о факте появления которого в венозной почечной крови мы писали ранее. Но данный процесс разрушения эндотелиоцитов в системе почечной микроциркуляции, не ограничивается выделением только тканевого тромбопластина. Напротив, в венозную почечную кровь из разрушенных эндотелиоцитов выбрасывалось и весьма значительное количество ингибиторов активаторов плазминогена. Так, если сравнить их содержание в артериальной крови, приносимой в почки наших больных, с их уровнем в венозной крови, выносимой из почек, то окажется, что в системе почечной микроциркуляции их было в 1,8 раз больше, нежели в крови, изъятой из ренальных артерий.

В то же время следует подчеркнуть, что именно тромбоциты в почечном регионе (но никак не фибриноген или эритроциты) являлись главной мишенью воздействия тромбина. Это явление приводило к увеличению тромбоцитарных агрегатов в 2,3 раза (по сравнению с нормой). Причем данный процесс сопровождался увеличением тромбоксановой активности в венозной почечной плазме наших больных в 4,2 раза, по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых людей. Все это сказывалось и на жизнестойкости тромбоцитов. Так, 29% кровяных пластинок разрушалось в почечном регионе, выбрасывая из себя не только мощнейшие вазоконстрикторы (такие, как серотонин или тромбоксаны), но и фактор роста. Последний, активизируя пролиферацию гладкомышечных клеток, активно включается в

атерогенез, способствуя развитию атеросклеротических изменений в артериях почек.

Как и во всех предыдущих случаях, когда мы описывали изменения гемостаза в других регионах, ответной реакции на имеющуюся внутрипочечную тромбофилию в виде активизации гепаринового синтеза в почечном регионе у наших больных не происходило! Единственным механизмом адекватного ответа почек на угрозу внутрирегионарного тромбоза в данной ситуации могла стать интенсификация синтеза урокиназы (т.е. внутрипочечного активатора плазминогена). Следствием этих реакций должно было стать повышение содержания плазмина. Так действительно и происходило уровень плазмина в венозной почечной крови поднимался в 5,3 раза, по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых людей. Это являлось максимальным подъемом синтеза плазмина, по сравнению со всеми изученными нами регионами у исследуемых больных с начальными проявлениями атерогенеза (для сравнения – в печеночных венах плазмин увеличивался только в 4 раза). Все это, в совокупности, оказывало крайне не благоприятное влияние на внутрипочечную микроциркуляцию. В блокировании микроциркуляторного звена почек играли свою роль и конгломераты тромбоцитарных агрегатов. Так, согласно полученным нами данным, до 29% тромбоцитарных агрегатов, оставалось в микроциркуляторном русле почек, практически закупоривая его.

В свете ранее сказанного, по нашему мнению, также крайне важным является и тот факт, что несмотря на то, что в почках не происходит катаболизма фибриногена, его дериваты, приносимые артериальной кровью, большей частью оставались в почках наших пациентов, принимая участие в дальнейшем блокировании ренального микроциркуляторного звена. И яркой иллюстрацией данного процесса может служить тот факт, что в микроциркуляторном русле почек – бета-фибриногена остается 38%, фибрин-мономеров – 63,2%, а растворимого фибрин – 80%. Ситуация воистину граничащая с катастрофой. В данном случае для сохранения жизне-

деятельности и нормального функционирования почкам категорически не хватало активизации синтеза плазмина. Вероятно, именно из-за этого они начинали потреблять гепарин-фибриноген для осуществления процессов внутрипочечного лизирования факторов гемостаза, нарушающих их микроциркуляцию. При осуществлении этого ответного патофизиологического корректирующего процесса потреблялось до 46% гепарин-фибриногена, приносимого в почки с артериальной кровью.

Однако существенных сдвигов во внутрипочечном гемостазе в лучшую сторону (при включении этого патофизиологического механизма коррекции) у наших больных не наблюдалось. Так, количество образуемых низкомолекулярных ПДФ не только не увеличивалось, но практически не отличалось от нормальных физиологических показателей. Единственным механизмом, который сохранял, в определенной степени, нормальную, или почти нормальную, жизнедеятельность почек был механизм активного эндотелиального синтеза почками антитромбина-III. Его уровень у больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, хотя и был ниже нормального, но при этом был на 47% большим, чем аналогичный в приносимой к почкам артериальной крови.

Примечательно и то, что и данной реакции вполне хватало для того, чтобы увеличить в системе почечной микроциркуляции антикинетическую активность эритроцитов в 3,6 раза. И, скорее всего, именно этой реакции, опять же хватило, чтобы инициировать умеренные процессы дезагрегации тромбоцитов в системе почечной микроциркуляции наших больных. Об этом, в частности, свидетельствовало появление данных процессов дезагрегации тромбоцитов на графиках тромбоцитарных агрегатограмм, записанных с тромбоцитарной венозной почечной плазмой, инициированных подпороговой индукцией АДФ. Так, например, степень дезагрегации на тромбоцитарных агрегатограммах, инициированных подпороговыми дозами АДФ, записанных с венозной почечной плазмой у наших больных, составляла – $8,333 \pm 0,34$ УЕ, тогда как аналогичный показатель на тром-

боцитарных агрегатограммах, инициированных подпороговыми дозами АДФ, записанных с артериальной тромбоцитарной плазмой, равнялся – НУЛЮ!

Кроме вышеизложенного, следует так же отметить, что резкая активизация синтеза плазмина ($85,1 \pm 3,5$ мм²) в системе почечной микроциркуляции должна была способствовать не только процессам разблокирования данного регионального микроциркуляторного русла, но и провоцировать процессы разрушения эндотелиоцитов этой сосудистой системы. Разрушению микроциркуляторного русла почек также могли содействовать и гидроперекиси липидов. Данное предположение основывалось на том, что количество гидроперекисей липидов в венозной ренальной крови наших больных не только в 2,1 раза превышало аналогичный физиологический уровень, но и было абсолютно максимальным, по сравнению с его содержанием в крови, полученной из всех других исследованных нами сосудистых регионов. А именно, в венозной крови, изъятой из почечных вен больных с начальными атеросклеротическими изменениями артериальной системы, уровень гидроперекисей липидов достигал $3,388 \pm 0,038$ дневовых коньюгатов!

Таким образом, согласно перечисленным выше фактам, в почках наших больных имелись реальные причины для возможного разрушения системы ренальной микроциркуляции. И данное разрушение действительно происходило. Это достоверно доказывалось тем, что в венозной ренальной крови появлялись тканевые факторы гемостаза, отсутствующие в аналогичных пробах крови у практически здоровых людей. Так, содержание антиплазминов, выносимых с венозной кровью из почек больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей, достигало $3,7 \pm 0,1$ мм², а ингибиторов активации плазминогена – $4,1 \pm 0,1$ мм²!

Так как же можно было подтвердить все полученные нами данные, свидетельствующие не только о процессах внутрипочечной тромбофилии, но и разрушении определенной части ренальной системы микроциркуляции? Ответ достаточно прост – путем гистологических исследований почек

больных, страдающим начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. В результате данного исследования мы обнаружили следующие весьма примечательные факты.

Так вот, как оказалась, — гипертромбинемия приводила к явлениям отложения фибринов в почечных капиллярах ($3,75 \pm 1,053$ баллов), в венулах ($8,125 \pm 1,236$ баллов), в венах ($2,5 \pm 0,75$ баллов), а в артериолах и артериях — до $5,0 \pm 1,73$ баллов. При всем разнообразии, чаще всего встречались следующие варианты фибриновых отложений: вариант №6 — прикрепленные к поверхности эндотелиоцитов на узкой основе тонкие длинные нити фибрина, свисающие в просвет сосуда ($1,875 \pm 0,527$ баллов), вариант №2 — фибриновые отложения ($2,5 \pm 0,968$ баллов) в виде волнообразных, умеренно широких, достаточно плотно прилегающих друг к другу отложений, циркуляторно расположенных на внутренней поверхности сосуда, с широким и не очень толстым основанием, «серповидно» занимающим до половины его внутреннего диаметра. Картина (в поперечном срезе сосуда) напоминает толстые и не очень высокие, растянутые меха такого музыкального инструмента, как баян или русская гармонь. Практически так же часто, как и вариант №2, мы регистрировали отложения фибрина типа №8. А именно, это были фибриновые отложения в виде очень высоких, достигающих почти центра сосуда, волнообразных, широких, достаточно плотно прилегающих друг к другу отложений, циркуляторно расположенных на внутренней поверхности сосуда, с широким и очень толстым основанием, занимающим всю внутреннюю часть сосуда. Причем это основание полностью прикреплено не только ко всем к фосфолипидным мембранам эндотелиоцитов, выстилающим внутреннюю поверхность сосуда, но и диффузно проникает в сами эндотелиоциты и в субэндотелиальные зоны. Данная фибриновая структура является однородной и не содержала в себе форменных элементов крови. При этом, в центре значительноуженного фибриновым отложением сосуда также полностью отсутствовали какие-либо форменные элементы крови. Значительно чаще встречался вариант №9 ($4,375 \pm 1,059$ баллов), представ-

ляющий из себя отложения фибрина, полностью покрывающие внутреннюю поверхность сосудистой стенки тонким слоем, глубоко проникающим отдельными зонами в субэндотелиальные зоны. На этом циркуляторно расположенным слое, в просвет сосуда, по направлению к его центру, свисало множество ворсинок, которые достигали $1/3$ диаметра сосуда и заканчивались тонкими фибриновыми нитями, переходящими в конгломерат, расположенный в центре сосуда. Данный конгломерат был похож на «перепутанный клубок», содержащий внутри себя форменные элементы крови, переплетенные тонкими фибриновыми структурами. Но самым частым типом отложения фибрина мы зарегистрировали 4-й вариант — его частота достигала $14,375 \pm 2,696$ баллов. Это были плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов, с выступающими в просвет длинными отростками, выстилающими поверхности сосуда, с четко очерченными зонами проникновения в субэндотелиальные слои сосудистой стенки.

Проанализировав все вышеизложенные факты и сопоставив их с результатами биохимического и инструментального исследования внутривеночного гемостаза больных, страдающих начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей, мы должны были сделать весьма логичное заключение. А именно, все эти процессы должны были существенно влиять на систему ренальной микроциркуляции наших пациентов.

И действительно интенсивность реологических нарушений как в корковом слое, так и в мозговом веществе почек наших больных достигала более 11 баллов. Это явление осуществлялось на фоне крайне выраженного застоя крови (до 35 баллов). Причем интенсивность застоя крови в ренальных венулах составляла $32,632 \pm 1,332$ баллов, а в сосудах клубочков повышалась уже до — $33,684 \pm 1,459$ баллов! Все перечисленные выше процессы, в том числе содействовали стазу плазмы как в почечных венулах ($2,105 \pm 0,614$ баллов), так и в сосудах клубочков ($4,211 \pm 0,748$ баллов). Эти же процессы инициировали стаз и самой цельной крови (свыше 23 баллов)

как в ренальных венулах так и в сосудах клубочков. И особо следует подчеркнуть тот факт, что все указанные изменения ренального гемостаза в конечном итоге приводили к появлению тромбов в артериолах ($2,105\pm0,893$ баллов), в сосудах почечных клубочков ($4,211\pm1,042$ баллов) и больше всего в венулах почек ($5,623\pm1,094$ баллов). А «сладж-феномен» достигал в системе микроциркуляции почек – $13,158\pm1,079$ баллов!

Примечательно, что бета-фибриновых отложений ни в капиллярах, ни в венулах, ни в венах, ни в артериолах, ни в артериях почек больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей, – мы не обнаружили! Одновременно с этим, мы не выявили ни одного эмбола как в ренальных артериях, так и в сосудах почечных клубочков. Зато мощность гепарин-фибриногеновых включений в фибриновые структуры, заполняющие сосуды почек наших больных, превысила все мыслимые и не мыслимые пределы! Так, количество гепарин-фибриногеновых включений в фибриновые структуры 6-го типа составляла $13,333\pm1,886$ баллов. Вариант №6 – это включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые структуры, представленные в мелком сосуде в виде плотного конгломерата обычно треугольной формы. Концы данного образования интимно спаяны (на не больших участках) с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов. Особо примечательным фактом является то, что в углах этого треугольного конгломерата находятся не разрушенные клетки крови. Чаще всего это одиночные эритроциты. Таким образом, эта картина регистрирует практически почти финальный процесс, разрушения гепарин-фибриногеновыми молекулами смешенного фибриново-эритроцитарного сгустка, находящегося в просвете сосуда малого диаметра. Еще чаще встречался вариант 9-го типа – $40,0\pm5,657$ баллов. Данный тип был представлен включениями молекул гепарин-фибриногена в фибриновые структуры, расположенные на отдельных клетках крови. Эти включения были гомогенно внедрены в фибриновые структуры, интимно связанные с фосфолипидными поверхностями отдельной клетки крови. Таковое включение представля-

ет из себя «серповидное» образование, расположенное непосредственно на наружной мемbrane клетки. Чаще всего такими клетками являлись эритроциты. Таким образом, данная картина регистрировала практически близкий к финалу процесс разрушения гепарин-фибриногеновыми молекулами смешенного фибриново-эритроцитарного отложения. Еще более часто мы обнаруживали эти включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые структуры 1-го типа – $66,667\pm9,428$ баллов (это были включения молекул гепарин-фибриногена в структуры, состоящие из множества форменных элементов, находящихся свободно в просвете исследуемого сосуда, связанные между собой и покрытые снаружи молекулами фибринова). И, наконец, чаще всего мы обнаруживали вариант 3-го типа (это включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые образования, содержащие отдельные клетки крови, полностью покрывающие тонким слоем поверхность этих отдельных клеток и связанные тонкой ножкой с поверхностью эндотелиальных структур). Интенсивность данных внедрений молекул гепарин-фибриногена достигала – $106,667\pm8,219$ баллов!!!

Был ли данный процесс не обычен? Нет ни коем образом! Ведь по нашим данным с артериальной кровью в систему микроциркуляции почек приносилось гепарин-фибриногена $0,425\pm0,035$ г/л, а с венозной почечной кровью выносилось $0,23\pm0,057$ г/л этого мощного агрессора. То есть системой микроциркуляции почек для осуществления процессов разрушения фибриновых структур тратилось практически до половины молекул гепарин-фибриногена, приносимых в данный регион с артериальной кровью. И, несомненно, такое большое количество крайне активного вещества, разрушающего не только фибриновые структуры, но и фосфолипидные мембранны клеток, не могло не воздействовать на паренхиму почек больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей.

Как и было предположено, так и действительно происходило! А именно, действие гепарин-фибриногеновых агрессоров инициировало крайне мощный отек стромы мозгового вещества почек ($22,632\pm1,018$ баллов), инициировало плав-

моррагии в строму пирамид ($16,842 \pm 1,126$ баллов), вызывало катастрофическое явление плазмоморрагий в полость Шоумлянского ($25,79 \pm 1,126$ баллов), а также инициировало кровоизлияния в полость Шоумлянского ($11,053 \pm 1,334$ баллов) и в строму пирамид ($8,421 \pm 1,182$ баллов). Все выше указанные процессы в конечном итоге приводили не только к разрушениям стенок венул почек ($2,105 \pm 0,614$ баллов), но и даже – к мелкофокусным некрозам ($4,737 \pm 1,045$ баллов).

Иными словами, мы в очередной раз получили весьма достоверное подтверждение имевшегося регионарного внутривеночного ДВС-синдрома, переходящего в тромбогеморрагический процесс на уровне системы микроциркуляции почек больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей. И далее, из вышеизложенного можно было сделать однозначный вывод о том, что выносимые из почек с венозной кровью тканевые факторы гемостаза, пройдя через нижнюю полую вену и правые отделы сердца, приносились в легкие больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы, где и запускали в очередной раз тромбин – обусловленные механизмы атерогенеза.

Глава 5

Состояние гемостаза в микроциркуляторном регионе верхних конечностей у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом

Оценивая показатели тромбоэластограмм, записанных с венозной кубитальной кровью, следует отметить, что большинство из них не несли той важной патогенетической ин-

формации о развитии атеросклеротического процесса в организме обследованных больных, описанной нами ранее при исследовании гемостаза в иных регионах наших пациентов, страдавших начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Этот факт представляется нам особенно важным в свете того, что до сих пор большинство исследователей патологии гемостаза опираются на данные, полученные при изучении гемокоагуляции именно этой же венозной кубитальной крови.

Однако при более детальном рассмотрении показателей ТЭГ можно было также выявить существенную триггерную роль в развитии атеросклероза механизмов активации синтеза тромбина в системе микроциркуляции верхних конечностей. А ведь именно по данным, опубликованным в 2000 году Maragoudakis M.E. и его коллеги Tsopanoglou N.E., тромбин является мощнейшим фактором, инициирующим ангиогенез.

Причем мишенью тромбинового воздействия вновь служили тромбоциты. Так, например, только на ТЭГ с тромбоцитарной плазмой показатель « g/k » превышал нормальный в 1,65 раза. Одновременно с этим, восприимчивость тромбоцитов и ионам Ca^{++} повышалась на 18%, а чувствительность кровяных пластинок, прошедших через систему микроциркуляции верхних конечностей, к воздействию активных молекул тканевого тромбопластина (по сравнению с аналогичной чувствительностью у артериальной крови) увеличивалась уже в 1,63 раза! Таковые изменения мы вновь расценили, как очередной эффект гипертромбинемии.

На чем же основывались наши предположения? В первую очередь, на данных, полученных нами из самых современных литературных источников. Так вот, как удалось нам выяснить, согласно информации, опубликованной Phillips D.R., et al. (2001), тромбин обладает свойством активизировать тромбоцитарный интегрин, который в свою очередь инициирует фибриноген и фактор фон Виллебранда для участия в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбоциты являются легко доступными мишениями для тромбопоэтина, который также интенсивно регулирует процессы агрегации тромбоцитов и активность их гранулярного аппарата, иници-

ированные тромбином (Kojima H., et al., 2001). Для связывания с тромбином тромбоциты имеют на своей поверхности специфический гликопротеидный рецептор – (GP) Ib-IX комплекс (Li CQ., et al., 2001).

Кроме того, на поверхности тромбоцитов имеется и общий гликопротеидный рецептор для тромбина и фактора фон Виллебранда – (GP) Ib/IX/V (Rivera J., et al., 2000). Следует также отметить, что тромбоциты обычно циркулируют в крови как дисковидные «отдыхающие» клетки, которые становятся критическими компонентами тромбообразования только после того, как специфические рецепторы на оболочках тромбоцитов взаимодействуют с их лигандами то есть – агонистами (Ofosu F.A., et al., 2000). В то же время по данным, опубликованным Sobocka M.B., et al., (2000), тромбин, взаимодействуя с тромбоцитарным рецептором «F11», осуществляет фосфорилиацию этого рецептора, что в дальнейшем приводит к активизации секреторных гранул тромбоцитов. Активизируя мембранные рецепторы тромбоцитов, тромбин стимулирует фосфатидилинозитол. В свою очередь это ведет к активации цитозольного С++ в тромбоцитах (Elovitz M.A., et al., 2000). Кроме того, взаимодействие тромбина и фактора фон Виллебранда с тромбоцитами вызывают увеличение в тромбоцитах внутриклеточной свободной концентрации ионов Ca++, что приводит к инициации процессов образования тромбоксана A-2 из арахидоновых кислот (Kermode J.C., et al., 1999). Дальнейшее взаимодействие как тромбина, так и образовавшихся тромбоксанов с тромбоцитами ведет к стимуляции системы кальдомодулина и фосфорилиации тирозина – эндоплазматических белков тромбоцитов, что, в конечном счете, приводит к вязкому метаморфозу тромбоцитов (Rosskopf D., 1999).

В то же время, с учетом вышеизложенных данных, мы должны обратить внимание нашего читателя на то, что графики тромбоэластограмм, записанных как с цельной кровью, так и с бестромбоцитарной плазмой, не отражали такой активности взаимодействия тромбина с эритроцитами и плазменными компонентами коагуляционной системы, которая регистрировалась нами в других регионах больных с началь-

ным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. Причем нам следует обязательно обратить внимание читателя на то, что, наряду с выше указанными оригинальными изменениями гемостаза, именно кровяные пластинки, пройдя через систему микроциркуляции верхних конечностей, приобретали (по сравнению с таковыми свойствами кровяных пластинок, изъятых из артериального дерева наших больных), повышали активность своего 4-го фактора в 2,43 раза. Антигепариновый фактор тромбоцитов №4 – (PF-4) – схс – хемокин обладает сильными антиangiогенными свойствами. Было доказано, что PF-4 ингибирует ангиогенез, связываясь непосредственно с факторами роста фибробластов (FGF-2), ингибируя их димеризацию и блокируя FGF-2, связанный с эндотелиоцитами (Hagedorn M., et al., 2001). Антигепариновый фактор тромбоцитов – хемокин 4 (PF-4) – стимулирует дифференциацию моноцитов в макрофаги (Oster S.K., et al., 2000) и активизирует человеческие нейтрофилы (Petersen F., et al., 1999) для дальнейшего участия в атерогенезе.

Кроме того, хемокин 4 (PF-4) стимулирует дифференциацию моноцитов в макрофаги (Scheuerer B., et al., 2000) и тем самым принимает самое активное участие в атеросклеротическом поражении аорты и ее магистральных ветвей, имеющее место быть у наших больных.

Однако, возвращаясь к описанию изменений гемостаза, зафиксированных нами, особо следует отметить, что именно из-за своей высокой чувствительности к тромбиновому воздействию, тромбоциты, в венозной кубитальной крови, почти в два раза активизировали синтез тромбоксанов. В данном контексте, нам в том числе, следует подчеркнуть и тот факт, что тромбоксаны (Kermode J.C., et al., 1999) являются не только мощными тромбофилическими факторами, но и одними из самых сильных вазоконстрикторов (Chevalier D., et al., 2001), а ведь именно вазоконстрикция приводит к разрушению, ранее поврежденных фосфолипидных мембран эндотелиоцитов.

Так вот, как и положено, в результате физиологического распада тромбоксанов (а время их жизни обычно не пре-

вышает 30 секунд) должны были образовываться гидроперекиси липидов. Данный процесс действительно имел место, был очень интенсивным и соответственно сопровождался повышением активности гидроперекисей липидов до рекордной (по сравнению с другими регионами) отметки – $3,22 \pm 0,065$ диеновых коньюгатов. Как известно, гидроперекиси липидов не только разрушают фосфолипидные мембранны эндотелиоцитов, способствуя тем самым развитию дальнейших механизмов атерогенеза, но и окисляют липопротеиды низкой и очень низкой плотности. Примечательно, что количество таких окисленных, модифицированных и крайне атерогенных липопротеидов низкой и очень низкой плотности, увеличивалось, в венозной крови, изъятой из кубитальных вен больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, – в два с лишним раза!

Какова же роль окисленных, модифицированных липопротеидов, низкой и очень низкой плотности, в атерогенезе? Ответом на данный вопрос могут послужить следующие литературные данные. Так, согласно информации, опубликованной в 2002 году Zhou X и von Eckardstein A., липопротеиды низкой плотности обладают атерогенным эффектом, а макрофаги, загруженные липопротеидами низкой плотности принимают самое активное участие в атерогенезе. Несколько ранее в 2000 году Koba S. с соавторами доказали то, что липопротеиды низкой плотности и окисленные липопротеиды низкой плотности являются митогенами для гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Эти же авторы опубликовали данные о том, что тромбоксан А-2 является не только митогеном, но и стимулятором пролиферативных процессов, синергично взаимодействуя как с обычными липопротеидами низкой плотности, так и с окисленными липопротеидами низкой плотности, в процессах пролиферации и в митогенных эффектах, особенно в местах повреждений сосудистой стенки.

В то же время нам необходимо сообщить читателю и тот факт, что липопротеидами низкой плотности сенсибилизируют рецепторы тромбоцитов для их дальнейшего взаимодействия с тромбином, коллагеном и другими физиологически-

ми агонистами (Hackeng CM, et al., 1999,2000). Наряду с этим, в 1999 году Hakala J.K. с соавторами доказали, что одно из первых событий в атерогенезе – модификация липопротеидов низкой плотности (LDL) в микрочастицы. Данный процесс происходит в артериальной стенке, со следующим формированием соединенных между собой капелек липидов. Накапливаются данные частицы в фосфатидилхолине. Следует также отметить и информацию, опубликованную в 1999 году Skepper J.N. с соавторами. Эти ученые доказали, что окисленные липопротеиды низкой плотности инициируют процессы апоптоза как в моноцитах, так и в макрофагах. В том же 1999 году Wang X. с соавторами опубликовали данные, иллюстрирующие критическую роль окисленных липопротеидов низкой плотности в образовании пенистых клеток из макрофагов. Несколько позже, в 2000 году, Klucken J. с коллегами опубликовали данные, свидетельствующие о поглощении макрофагами липопротеидов низкой плотности. Поглощение макрофагами липопротеидов низкой плотности превращает эти форменные элементы в «пенистые клетки». Кроме того, эти же авторы доказали то, что, напротив, липопротеиды высокой плотности активизируют выход холестерина из макрофагов.

Таким образом, заканчивая обсуждение данного фрагмента нашего исследования, мы должны сделать следующий однозначный вывод – венозная система верхних конечностей отправляла, внутри своей крови, в сосудистый легочной регион и далее, через пульмонарную систему микроциркуляции – в артериальное русло наших больных не только, огромное количество факторов, разрушающих эндотелиоциты, но и множество молекул, окисленных, и тем самым, модифицированных липопротеидов низкой и очень низкой плотности, являющихся важнейшим субстратом для дальнейшего формирования атеросклеротических бляшек как в аорте, так и в ее магистральных ветвях.

Несомненно, что, возникшая в результате гипертромбинемии, резкая активизация синтеза тромбоксанов и крайне выраженная агрессия гидроперекисей липидов в системе микроциркуляции верхних конечностей должна была сказы-

ваться и на функциональном состоянии эритроцитов. Как известно, эритроциты не имеют на своей поверхности специфических рецепторов, способных связывать тромбин (Умарова Б.А. и др., 1989). Однако в составе эритроцитарных мембран находится тромбопластин, обладающий высокой активностью (Ашкнази И.Я., Ярошевский А.Я., 1964, Кудряшов Б.А., 1975), который освобождается из этих мембран под воздействием продуктов перекисного окисления липидов (Мищенко В.Н., 1981). При этом продукты перекисного окисления липидов активизируют фосфолипазу А-2, которая осуществляет гидролиз фосфолипидных структур внешней мембранны эритроцитов (Акалаев Р.Н. и др., 1992).

Все это позволяет эритроцитарному тромбопластину вступать в ферментные реакции с протромбином крови, следствием чего является образование тромбина. Образовавшийся практически внутри поврежденной внешней мембранны тромбин осуществляет процессы полимеризации фибрина. И как финальное следствие этих процессов является образование между эритроцитами фибриновых нитей или «мостиков». И действительно, данное явление отчетливо регистрировалось на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной венозной кровью, изъятой из кубитальных вен больных с начальными атеросклеротическими изменениями их артериальной системы. Так, у обследованных нами больных константа тромбоэластографического индекса «i» на графиках тромбоэластограмм, записанных с венозной кубитальной кровью, превышала аналогичную константу на графиках ТЭГ с венозной кровью, изъятой из вен верхних конечностей у практически здоровых людей – в 1,36 раза.

В дополнение указанному факту, особо следует подчеркнуть то, что показатель тромбодинамического потенциала «I» на графиках тромбоэластограмм, записанных с венозной кубитальной кровью больных с начальным атеросклерозом аорты и ее магистральных ветвей, превышал аналогичную константу на графиках ТЭГ с венозной кровью, изъятой из вен верхних конечностей у практически здоровых людей – в 2,6 раза!

С учетом вышеизложенных фактов, нам следует отдель-

но остановиться и на роли фибриногена и его дериватов в процессах атерогенеза. Так, мы должны напомнить нашему читателю о том, что фибриноген синтезируется в ретикулоэндотелиальной системе печени. Это явление было доказано в 1953 году Schulz F.H. Известно, что тромбоциты обладают способностью транспортировать на своей поверхности молекулы фибриногена (Кузник Б.И., Скипетров В.П., 1977), имея для этого специфические рецепторы. Причем адсорбция фибриногена тромбоцитами значительно повышает агрегатообразование кровяных пластинок (Иванов Е.П., 1983). Весьма важным является и тот факт, что фибриноген обладает уникальным свойством индуцировать синтез воспалительных белков в макрофагах и хемоатрактантов в моноцитах (Smiley S.T., et al., 2001). Кроме того, фибриноген (по данным тех же авторов) активизирует моноциты для синтеза хемокинов. Одновременно с этим (Smiley S.T., et al., 2001), выходя за пределы сосудистого русла, фибриноген стимулирует экспрессию хемокинов макрофагами. Весьма интересным является и то, что фибриноген, взаимодействуя с тромбоцитарным рецептором – интегрином – alpha IIb beta, инициирует реорганизацию цитоскелета тромбоцитов для осуществления дальнейших процессов «вязкого метаморфоза» (Shiraga M., et al., 1999). В процессе агрегации и вязкого метаморфоза тромбоциты синтезируют внутри себя из арахидоновых кислот тромбоксаны, которые немедленно после синтеза экскретируются в окружающую среду (Heptinstall S., 1984, Шалаев С.В., 1989, Габриелян Э.С. и др., 1990, Федоров Н.А. и др., 1990, Воробьев В.Б. и др., 1996, Фред Дж. Шиффм. 2000, Soslau G., et al., 2000, Fabre J.E., et al., 2001).

В то же время следует особо отметить, что самым главным фактором, инициирующим в тромбоцитах синтез из арахидоновых кислот тромбоксанов, является тромбин (Block H.U. et. al., 1984, Викторов А.В. и др., 1988, Федоров Н.А. и др., 1990, Rosskopf D., 1999, Huang Y.Q., et al., 2000). По данным Phillips D.R., et al. (2001), тромбин обладает свойством активизировать тромбоцитарный интегрин, который в свою очередь инициируют фибриноген и фактор фон Вил-

лебранда для участия в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбоциты являются легко доступными мишениями для тромбопоэтина, который также интенсивно регулирует процессы агрегации тромбоцитов и активность их гранулярного аппарата, инициированные тромбином (Kojima H., et al., 2001). Для связывания с тромбином тромбоциты имеют на своей поверхности специфический гликопротеидный рецептор – (GP) Ib-IX комплекс (Li CQ., et al., 2001). Кроме того, на поверхности тромбоцитов имеется и общий гликопротеидный рецептор для тромбина и фактора фон Виллебранда – (GP) Ib/IX/V (Rivera J., et al., 2000).

Следует также отметить, что тромбоциты обычно циркулируют в крови как дисковидные «отдыхающие» клетки, которые становятся критическими компонентами тромбообразования только после того, как специфические рецепторы на оболочках тромбоцитов взаимодействуют с их лигандами, то есть – агонистами (Ofosu F.A., et al., 2000). В то же время, по данным Sobocka M.B., et al., (2000), тромбин, взаимодействуя с тромбоцитарным рецептором «F11», осуществляет фосфорилиацию этого рецептора, что в дальнейшем приводит к активизации секреторных гранул тромбоцитов. Активизируя мембранные рецепторы тромбоцитов, тромбин стимулирует фосфатидилинозитол. В свою очередь это ведет к активации цитозольного С++ в тромбоцитах (Elovitz M.A., et al., 2000). Кроме того, взаимодействия тромбина и фактора фон Виллебранда с тромбоцитами вызывают увеличение в тромбоцитах внутриклеточной свободной концентрации ионов Ca++, что приводит к инициации процессов образования тромбоксана A-2 из арахидоновых кислот (Kermode J.C., et al., 1999).

Дальнейшее взаимодействие как тромбина, так и образовавшихся тромбоксанов с тромбоцитами ведет к стимуляции системы кальдомодулина и фосфорилиации тирозина – эндоплазматических белков тромбоцитов, что, в конечном счете, приводит к вязкому метаморфозу тромбоцитов (Rosskopf D., 1999). Также следует обратить внимание читателя на тот факт, что в 2001 году были получены данные о

том, что фибриноген интенсивно регулирует содержание мРНК фибронектина в фибробластах (Pereira M., Simpson-Haidaris P.J.).

В то же время, опираясь на данные Kuhns D.B. и его коллег (2001), можно утверждать, что человеческие нейтрофилы после контакта с фибриногеном значительно увеличивают внутри себя запасы хемоатрактантного нейтрофилов – интерлейкина-8. Кроме того, фибриноген, взаимодействуя с нейтрофилами, по данным тех же авторов, – активизирует увеличение в нейтрофилах мРНК. Примечательно, что тогда же именно эти ученые открыли тот факт, что слияние (соединение) нейтрофилов с фибриногеном и/или с хемотактическим пептидом – fMLP – ведет к изменениям (заменам) в уровнях динамического равновесия (стационарного состояния) мРНК для макрофагального воспалительного белка-1 alpha и 1 beta и белка хемоатрактанта моноцита 1.

Иными словами, указанные авторы доказали, что фибриноген может функционировать не только как субстрат в каскаде процессов свертывания, но и как важный исполнительный элемент в процессах формирования иммунного ответа. Кроме того, в свете вышесказанного особо следует отметить и то, что, по данным Judd B.A. и его коллег, опубликованным в 2000 году, – взаимодействие растворимого и иммобилизированного фибриногена с нормальными человеческими или мышевыми тромбоцитами вызывает быструю фосфорилиацию тирозина SLP-76. Кроме того, спайка тромбоцита к фибриногену стимулировала перестройку актина. И, наконец, по данным тех же авторов оказалось, что альфа IIb бета 3 является специфическим рецептором для фибриногена, и то, что данный рецептор расположен непосредственно на поверхности тромбоцита.

Взаимодействие растворимого или иммобилизированного фибриногена с нормальными человеческими или мышевыми тромбоцитами вызывает быструю фосфорилиацию тирозина SLP-76. Кроме того, спайка тромбоцита к фибриногену стимулирует перестройку актина, вытяжение filopodial и lamellipodial и локализацию тирозина в фосфорилирован-

ные белки на периферии тромбоцита. Таким образом, рецепторное взаимодействие молекул фибриногена с кровяными пластинками запускает целый каскад реакций, приводящих к вязкому метаморфозу тромбоцитов, вследствие которого в окружающую кровь выделяются такие вазоактивные вещества, как – тромбоксаны. Продукты физиологического распада – гидроперекиси липидов являются уникальными агрессорами, разрушающими, в том числе, и фосфолипидные мембранны эндотелиоцитов. Именно агрессивное действие гидроперекисей липидов и открывало пути проникновения атерогенных факторов в субэндотелиальные зоны артериального дерева наших больных. Маркером активного использования гидроперекисей липидов, образующихся в системе микроциркуляции рук и поставляемых через систему легочной микроциркуляции в аорту и ее магистральные ветви, можно считать двукратное снижение их содержания в артериальной крови, по сравнению с аналогичным уровнем в венозной кубитальной крови наших больных.

Как известно, появление фибронектина в циркулирующей крови, в частности связано с непосредственным тромбиновым взаимодействием с кровяными пластинками. В результате данного рецепторного взаимодействия из альфа-гранул тромбоцитов в окружающую среду выбрасываются фибронектины (Титов В.Н., Санфирова В.М., 1984). Фибронектины самым разнообразным образом влияют на гемостаз. Так, например, они активно связывают не только тромбофилические факторы, но и факторы неферментативного фибринолиза. В то же время, по данным Canning M.O. и его соавторов, опубликованным в 2001 году, фибронектины, прилипая к моноцитам, приводят, с одной стороны, к их активизации, а с другой стороны, активно меняют их цитоскелет.

В том же 2001 году Wu M.Y. с коллегами опубликовали работу, содержащую тот факт, что предварительная обработка венул очищенным человеческим фибронектином и витронектином предотвратила реакцию гиперпроницаемости этих сосудов. Несколько ранее – в 1999 году, Hocking D.C. со

своими коллегами известил научную общественность о том, что взаимодействие клеток с внеклеточным гликопротеином – витронектином – ингибитирует матричную экспрессию местообитания и депонирование фибронектинов. В 2000 году Негоуц Y. со своими соавторами опубликовали информацию, согласно которой ангиогенез на поверхности ангиогенных кровеносных сосудов требует присутствия в среде интегрина, который, в свою очередь, является витронектиновым рецептором. Интегрин осуществляет процессы склеивания клеток между собой. Примечательно, что эта функция интегрина активно регулируется факторами роста, цитокинами и хемокинами (Kinashi T., et al., 1999). В свою очередь хемокины регулируют процессы регенерации, взаимодействуя с нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками. Одновременно с этим хемокины вносят свой активный вклад в процессы регулирования эпителизации, перемоделирования тканей и ангиогенеза (Gillitzer R., Goebeler M., 2001).

Примечательно также, что фибронектины в комплексе с гепарином подавляют способность интегрина «склеивать» различные клетки с межклеточной матрицей (Watanabe K., et al., 2000). В то же время фибронектин, включаясь в фибриновый матрикс, усиливает ретракцию фибринового сгустка (Corbett S.A., Schwarzbauer J.E., 1999). Так вот, как оказалось, в систему микроциркуляции легких наших больных, из вен верхних конечностей приносится в 2,63 раза больше фибриноген-фибронектиновых комплексов, по сравнению с их уровнем, зарегистрированным нами в артериальной крови, оттекающей из легких. Иными словами, в аорте и ее магистральных ветвях, обследованных нами больных, происходит активная резорбция фибриноген-фибронектиновых комплексов.

Продолжая анализировать метаморфоз гемостаза, происходящий в регионе верхних конечностей наших пациентов, следует особо подчеркнуть, что крайне выраженные изменения функциональной активности эритроцитов происходили именно в системе микроциркуляции верхних конечностей больных с начальными атеросклеротическими пора-

жениями артериального дерева. На это отчетливо указывал и тот факт, что константа тромбоэластографического индекса «i» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной артериальной кровью, поступающей в регион верхних конечностей, была в 1,5 раза меньшей, нежели аналогичная константа на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной венозной кровью, изъятой из кубитальных вен наших больных. В еще большей степени о резком изменении функциональной активности эритроцитов свидетельствовало изменение тромбодинамического потенциала цельной крови. А именно, у больных с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей показатель тромбодинамического потенциала артериальной цельной крови был в 2,53 раза меньшим, нежели аналогичный показатель, зафиксированный на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной венозной кубитальной кровью.

Иными словами, агрессивное воздействие тромбоксанов и гидроперекисей липидов на эритроциты, проходящих с протекающей кровью из артерий, через систему микроциркуляции верхних конечностей, в венозную систему рук, должно было приводить к полному блоку указанного микроциркуляторного русла верхних конечностей больных, страдающих атеросклеротическим начальным повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Однако данного феномена у наших больных не наблюдалось! С чем же это могло быть связано?

По нашему мнению, это могло быть обусловлено резким увеличением антикинетической активности красных клеток крови, возникающей по мере прохождения эритроцитов из артериального русла, через систему микроциркуляции верхних конечностей, в венозную систему рук больных с начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей. Это явление иллюстрировалось тем, что антикинетическая активность эритроцитов в венозной кубитальной крови наших больных была в 3,4 раза большей, нежели, в артериальной крови, приносимой в регион верхних конечностей больных с начальными атеросклеротическими по-

ражениями аорты и ее магистральных ветвей. Примечательно и то, что антикинетическая активность эритроцитов, в венозной кубитальной крови, зарегистрированная у наших больных, превышала таковую в венозной крови, изъятой из кубитальных вен практически здоровых людей в 2,6 раза!

Чем же можно было объяснить эту весьма необычную ситуацию? Как известно, эритроциты не имеют на своей поверхности специфических рецепторов, способных связывать тромбин (Умарова Б.А. и др., 1989). Однако в составе эритроцитарных мембран находится тромбопластин обладающий высокой активностью (Ашкинази И.Я., Ярошевский А.Я., 1964, Кудряшов Б.А., 1975), который освобождается из этих мембран под воздействием продуктов перекисного окисления липидов (Мищенко В.Н., 1981). При этом продукты перекисного окисления липидов активизируют фосфолипазу А-2, которая осуществляет гидролиз фосфолипидных структур внешней мембранны эритроцитов (Акалаев Р.Н. и др., 1992). Все это позволяет эритроцитарному тромбопластину вступать в ферментные реакции с протромбином крови, следствием чего является образование тромбина. Образовавшийся практически внутри поврежденной внешней мембранны тромбин осуществляет процессы полимеризации фибринна. И как финальное следствие этих процессов является образование между эритроцитами фибриновых нитей или «мостиков».

Иными словами, такой высокий уровень антикинетической активности красных клеток, выявленный нами в венозной кубитальной крови больных, страдающих атеросклеротическим начальным повреждением аорты и ее магистральных ветвей, следовало расценивать однозначно. А именно – как ответную гиперреакцию на существенную тромбофилическую тенденцию, развивающуюся в системе микроциркуляции верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы.

Однако, спрашивается, за счет чего так повышалась антикинетическая активность эритроцитов, зарегистрированная нами в системе микроциркуляции верхних конечностей наших больных? Можно было бы предположить, что это

явление должно было осуществляться за счет интенсификации синтеза гепарина в тучных клетках печени и/или легких. Однако данный механизм повышения антикинетической активности красных клеток крови у наших больных отсутствовал! И, что примечательно, наоборот – в артериальной крови больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева содержание гепарина снижалось, по сравнению с физиологическим уровнем, – в 1,7 раза! Кроме того, можно было бы предположить, что повышение антикинетической активности эритроцитов происходило за счет повышения содержания антитромбина-III. Но – и этого не было! Напротив, в артериальной крови наших пациентов содержание антитромбина-III катастрофически снижалось! А именно, содержание антитромбина-III в артериальной крови больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы было меньшим, нежели в аналогичной сосудистой системе у практически здоровых людей – в 2,43 раза!

Итак, оценивая состояние гемостаза именно в артериальной крови, приносимой в верхние конечности больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева, мы не получили достоверного ответа на весьма важный вопрос – почему же в микроциркуляторной системе рук наших больных так резко, и совершенно не адекватно, увеличивается антикинетическая активность эритроцитов?

Так вот, при комплексом анализе транс-регионарного гемостаза системы верхних конечностей ответ на данный вопрос мы нашли. В частности, при детальной оценке показателей гемостаза крови, изъятой из кубитальных вен наших больных, именно в системе микроциркуляции рук, происходит достаточно адекватный ответ на внутрирегионарную тромбофилюю. И именно в результате механизма этого ответа, в системе микроциркуляции верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериального русла, начинает активизироваться синтез антитромбина-III. Это явление было выявлено нами при сравнении уровней антитромбина-III у наших больных в различных сосудистых

регионах. Как оказалось, в венозной кубитальной крови больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы содержание антитромбина-III было в 1,8 раза большим, нежели в артериальной крови, притекающей в регион верхних конечностей наших больных!

В то же время, согласно многочисленным литературным данным (Rosskopf D., 1999, Leese P.T., et al., 2000, Chen S., et al., 2000, Soslau G., et al., 2000), как непосредственно тромбоксаны, с одной стороны, так и сами гидроперекиси липидов способствуют процессам тромбоцитарной деструкции. Однако количество разрушающихся тромбоцитов в регионе верхних конечностей у наших больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева, не превышало 9%. Примечательно, что это явление осуществлялось при наличии крайне высокой чувствительности тромбоцитов в указанном регионе к тромбиновому воздействию. Это проявлялось тем, что тромбиновое время у наших больных в тромбоцитарной плазме крови, полученной из кубитальных вен, составляло – $16,7 \pm 0,8$ сек., а у здоровых лиц – $29,7 \pm 1,3$ сек., ($P < 0,001$).

Поддержание, даже такой низкой, стабильности тромбоцитов и более или менее нормальной микроциркуляции в регионе верхних конечностей у наших больных не могло быть обеспечено гепарином. Причины этого нами были описаны ранее. Однако указанное патофизиологическое равновесие системы регионарного гемостаза обеспечивалось четырехкратным увеличением содержания плазмина и двух с половиной кратным увеличением содержания гепарин-фибриногена (по сравнению с аналогичными нормальными показателями). Одновременно с этим, мы обнаружили почти двухкратное увеличение содержания молекул плазминогена, ассоциированных с поверхностью тромбоцитов, изъятых из вен верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Активное соединение молекул плазминогена с фосфолипидными мембранами кровяных пластинок должно было реализовываться непосредственным действием активаторов плаз-

миногена. И именно данный факт имел место быть! Так количество (в норме – отсутствующих) молекул активаторов плазминогена, прикрепленных к поверхности тромбоцитов, достигало – $3,758 \pm 0,695$ мм². Как известно, именно активаторы плазминогена переводят молекулы плазминогена в его активную ипостась – в плазмин. А ведь именно плазмин активно разрушает гликопротеиды наружной оболочки тромбоцитов (de Haan J., van Oeveren W., 1998).

Кроме того, по данным Sytovets T. и его коллег, опубликованным в 2001 году, плазмин стимулирует экспрессию противовоспалительных цитокинов моноцитами. При этом, весьма интересен и тот факт, что плазмин активирует работу матричных металлопротеиназ (Santala A., et al., 1999), обеспечивающих разрушение, в том числе и уже погибших, в результате апоптоза разнообразных клеток. Таким образом, все выше указанные процессы содействовали освобождению тромбоцитарных рецепторов от молекул фибриногена. Данный факт наглядно иллюстрировался уменьшением в 2,8 раза (по сравнению с физиологическим уровнем) количества молекул фибриногена, рецепторно прикрепленных к фосфолипидным мембранам кровяных пластинок, изъятых из вен верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей.

Примечательно, что такое резкое увеличение содержания плазмина и гепарин-фибриногена следовало бы расценивать, как явно не адекватную патофизиологическую реакцию, даже возникающую в ответ на крайне резкое повышение чувствительности тромбоцитов к тромбиновому воздействию. Несомненно, что для такой ответной гиперреакции, развивающейся у наших пациентов в виде четырехкратного увеличения содержания плазмина и проявляющейся в виде двух с половиной кратного увеличения содержания гепарин-фибриногена, были и другие, не менее весомые причины, нежели зарегистрированное нами резкое повышение рецепторной чувствительности кровяных пластинок к воздействию молекул тромбина. Следует еще раз подчеркнуть, что такое повышение рецепторной чувствительности тромбоцитов происходи-

ло именно в системе микроциркуляции верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы!

Итак, при анализе транс-регионарного гемостаза мы обнаружили ответы на поставленные ранее вопросы. А именно, в первую очередь, – таковой причиной, вызывающей гиперреактивность как ферментативной, так и не ферментативной системы фибринолиза являлось резкое увеличение активности фибрин-стабилизирующего фактора свертывающей системы крови. Причем активность фибриназы, ассоциированной с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, изъятых из венозной системы верхних конечностей наших больных, превышала таковые показатели в артериальной крови в – 3,9 раза! В аспекте вышеизложенных фактов, следует особо подчеркнуть и то, что активность фибрин-стабилизирующего фактора свертывающей системы крови – фибриназы, в системе микроциркуляции верхних конечностей наших больных, в 1,7 раза превышала аналогичную, в том же соудистом регионе, у практически здоровых людей! Примечательно, что именно зарегистрированное нами резкое повышение активности фибрин-стабилизирующего (XIII) фактора свертывания крови и вызывало интенсивное повышение плотности фибринового сгустка. Этот факт можно проиллюстрировать следующими данными: показатель «E», отражающий плотность и эластичность фибринового сгустка на тромбоэластограммах, записанных с венозной кубитальной бестромбоцитарной плазмой у больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы, составлял $73,2 \pm 2,7$ УЕ, тогда как аналогичный показатель, у практически здоровых людей, в крови, изъятой из того же региона, равнялся только – $41,5 \pm 1,1$ УЕ ($P < 0,001$).

Таким образом, ответная гиперреактивность как системы ферментативного, так и системы не ферментативного фибринолиза была, несомненно, вызвана процессами, угрожающими внутрирегионарным тромбозом микроциркуляторной системы верхних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы. И

то, что данная угроза интенсивного тромбообразования в системе микроциркуляции верхних конечностей наших больных была вполне реальной, подтверждалось еще одним крайне важным фактом. Так, согласно полученным нами данным, время тотального свертывания крови (T) на графиках тромбоэластограмм, записанных с венозной кубитальной бестромбоцитарной плазмой у больных с начальным атеросклеротическим повреждением артериальной системы, укорачивалось до $126,2 \pm 8,1$ минут. Тогда как время тотального свертывания крови на графиках тромбоэластограмм, записанных с артериальной бестромбоцитарной плазмой, поступающей в регион верхних конечностей, составляло уже $165,0 \pm 14,7$ минут ($P < 0,005$).

Иными словами, венозная кровь, поступающая из системы микроциркуляции верхних конечностей в систему легочной микроциркуляции, несла явную тромбофилическую угрозу для легких наших больных. Эта тромбофилическая угроза была очевидной и подтверждалась, в том числе, и тем фактом, что с венозной кровью, из сосудистого региона верхних конечностей, в систему микроциркуляции легких, приносилось самое большое количество молекул бета-фибриногена – до $1,405 \pm 0,041$ г/л. Примечательно, что данный показатель значительно превышал аналогичный уровень, не только в крови, изъятой из других исследованных нами венозных систем, больных с начальными атеросклеротическими изменениями аорты и ее магистральных ветвей, но и пре-восходил содержание бета-фибриногена в крови, изъятой из артериальных сосудов. Так, в артериальной крови, приносимой в регион верхних конечностей, уровень бета-фибриногена составлял только $1,219 \pm 0,08$ г/л.

В то же время мы выявили и другой феномен – количество молекул бета-фибриногена, рецепторно связанных с тромбоцитами, забранными из кубитальных вен наших больных, не только резко превышало таковые уровни в тромбоцитах крови, изъятой из других регионов больных атеросклерозом, но и превышало физиологический уровень в венозной крови верхних конечностей, обследованных паци-

ентов, – в 1,65 раза! Это было абсолютно пиковым уровнем! Иными словами, венозная кровь, поступающая из микроциркуляторного русла верхних конечностей в легкие наших больных, угрожала легочному региону не только плотным, но и рыхлым тромбообразованием.

Одновременно с указанными фактами следует отметить, и то что основная масса гепарин-фибриногена образовывалась для нужд верхних конечностей именно в их собственном регионе. Об этом можно было судить по тому факту, что количество гепарин-фибриногена, приносимого с артериальной кровью в регион верхних конечностей, было в три раза меньшим, чем его образовывалось в системе микроциркуляции рук наших больных. Такая активизация процессов неферментативного фибринолиза, происходившая в сосудистом регионе верхних конечностей, в конечном итоге, способствовала самому активному разрушению молекул растворимого фибрина, приносимого в эту зону с артериальной кровью. Об этом процессе свидетельствовало не только снижение содержания растворимого фибрина в венозной кубитальной крови наших больных, но и увеличение в данном сосудистом регионе содержания низкомолекулярных продуктов деградации фибрина-фибриногена в 1,2 раза, а также фрагментов ПДФ типа «Д» – в 1,85 раза.

В свете вышеизложенного следует отметить и тот факт, что согласно современным литературным данным, весьма достоверным маркером диссеминированного внутрисосудистого свертывания, с дальнейшим развитием коагулопатии потребления, является – именно ПДФ типа «Д» (Prisco D., et al., 2000, Bates S.M., et al., 2001, Dempfle C.E., et al., 2001, Horan J.I., et al., 2001). Примечательно, что количество ПДФ типа «Д» на поверхности фосфолипидных мембран тромбоцитов, забранных из кубитальных вен наших больных, превышало аналогичный физиологический уровень – в 2,1 раза!

Насколько же безопасным был процесс разрушения растворимого и нерастворимого фибрина в системе микроциркуляции верхних конечностей у больных с начальным

атеросклеротическим поражением аорты и ее ветвей? Ограничиваются ли процесс ответной, и весьма агрессивной, реакции региональных систем ферментативного и неферментативного фибринолиза только феноменом разрушения растворимого и плотного фибрин? Ответить на указанные вопросы можно следующим образом – к сожалению, нет! Данные мощные деструктивные системы не только разрушали растворимый и нерастворимый фибрин, но одновременно с этим, они разрушали и саму систему микроциркуляции верхних конечностей наших больных.

Данный факт четко доказывался тем, что в венозной кубитальной крови больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей появлялись тканевые факторы гемостаза, отсутствующие в крови, изъятой из данного венозного региона у практически здоровых людей! Так, количество антиплазминов в венозной кубитальной крови наших больных составляло – $3,1 \pm 0,2 \text{мм}^2$, а ингибиторов активации плазминогена – $6,6 \pm 0,1 \text{мм}^2$! Это явление было весьма достоверным маркером разрушения системы микроциркуляторного русла верхних конечностей больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей.

В то же время указанным выше процессам разрушения эндотелиоцитов, несомненно, содействовали и гидроперекиси липидов, образующиеся в большом количестве ($3,22 \pm 0,065$ диеновых коньюгатов) именно в системе микроциркуляции рук наших больных. В то же время известно, что гидроперекиси липидов, как и другие реактивные (синглетные) формы кислорода – ROS стимулируют деятельность многочисленных киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000).

Таким образом, несмотря на активные корректирующие, физиологические и патофизиологические, реакции противовспрывающей и фибринолитической систем крови в сосудистом регионе верхних конечностей, активизация тромбиновых путей все равно в конечном итоге способствовала атеросклеротическому изменению сосудов рук.

Глава 6

Состояние гемостаза в микроциркуляторном регионе нижних конечностей у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом

В венозном регионе нижних конечностей больных с начальными проявлениями атерогенеза, нами наблюдалась самая высокая рецепторная чувствительность тромбоцитов к тромбиновому воздействию. Как известно, тромбин является мощнейшим фактором, инициирующим ангиогенез (Maggoudakis M.E. et. al, 2000), непосредственно активизирует синтез селектина в тромбоцитах (Macey M.J. et. al, 1999) и, кроме того, вызывает как интенсивную, так и весьма быструю секрецию матричных металлопротеиназ, инициирующих протеолитический распад сосудистой внеклеточной матрицы (Femandez-Patron C. et al., 1999).

Кроме того, тромбин провоцирует рост и клеточное деление фибробластов, повышает их синтетическую активность, в том числе в виде продукции оксипролина и гликозаминогликанов (Малежик Л.П., 1983). Под воздействием тромбина многократно увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{++} , способствующего эффектам вазоконстрикции и подъему артериального давления (Мерзон К.А., 1987, Гурковская А.В. и др., 1988, Балыкина Е.В. и др., 1991, Феоктистов И.А. и др., 1991, Бурый В.А. и др., 1992). Тромбин активизирует синтез кальдомодулинзависимой Ca^{++} протеинкиназы и протеинкиназы «С» – являющихся месиндженерами адреналина и аngiotензина (Федоров Н.А. и др., 1990).

Одновременно с этим, тромбин значительно усиливает сократительные эффекты ацетилхолина, который, влияя на ретикулярное ядро покрышки среднего мозга, участвует в

тригерных механизмах атерогенеза (Панченко А.Л., 1983, Данилов Г.Е., Ибатов А.Д., 1991). Наряду с выше изложенным, следует подчеркнуть и тот факт, что тромбин стимулирует продукцию реактивных (синглетных) форм кислорода (Madamanchi N.R., et al., 2001), которые, в свою очередь, стимулируют действия киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000), а также инициируют процессы апоптоза (Reiff D.A., et al., 2001).

Мы позволим напомнить читателю о том, что апоптоз – это физиологический процесс смерти клетки, встречающийся в основном у многоклеточных организмов (Piliponsky A.M., Levi-Schaffer F., 2000).

Кроме того, взаимодействуя с лейкоцитами, тромбин вызывает в них синтез и дальнейшую экскрецию лейкотриенов – мощных вазоконстрикторов, стимуляторов хемотаксиса и хемокинезиса, факторов стимуляции выброса из лейкоцитов их лизосомальных ферментов, факторов, инициации адгезии лейкоцитов к эндотелию, факторов обеспечивающих повышение проницаемости сосудов за счет расширения межэндотелиальных пространств, факторов активизации микровезикулярного транспорта и антагонистов синтеза простациклина.

Причем в результате физиологического разрушения лейкотриенов образуются агрессивные продукты перекисного окисления, обладающие не только мощным вазоконстрикторным эффектом, но и активной способностью разрушать эндотелиальные клетки (Bisgaard H. et.al., 1984, Dembinska-Kiek A. et al., 1984, Cannon P.J., 1984, Forster W., 1984, Ponick K., Forster W., 1984, Votava Z., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Габриелян Э.С. и др., 1990, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Coffey M.J., et al., 1999, Nakao A., et al., 1999, Thivierge M., et al., 2000, Haribadu B., et al., 2000, Kuhns D.B., et al., 2001). Примечательно, что гликолиз мембранныго фосфолипида фосфолипазой-2 является ключевым шагом в продукции лейкотриенов (Cho W., 2000). Так вот, как оказалось, тромбиновое время, в данной тромбоцитарной плазме крови, сокращалось до $15,29 \pm 0,45$ сек. Одновременно с этим, чувствительность тром-

боцитов, изъятых из венозного региона нижних конечностей больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, к воздействию ионов Ca^{++} повышалась на 12%, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем. А как известно, именно поступление ионов Ca^{++} в тромбоциты приводит к изменениям в их цитоскелете и в дальнейшем к взязкому метаморфозу данных клеток крови, в свою очередь ведущему к синтезу и экскреции из альфа-гранул тромбоцитов – тромбоксанов (Kermode J.C., et al., 1999, Elovitz M.A., et al., 1999, Tzima E., et al., 2000).

Продолжая анализировать изменения гемостаза, происходящие в микроциркуляторном русле нижних конечностей больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями, мы выявили и другой, весьма интересный, факт. Так, как оказалось, чувствительность кровяных пластинок, забранных с венозной кровью из нижних конечностей больных начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей, к взаимодействию с активными молекулами тканевого тромбопластина увеличивалась на 38%, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем. Это явление мы оценили как крайне негативный факт, в свете того, что активные молекулы тромбопластина, поглощаясь макрофагами, циркулирующими в системе микроциркуляции нижних конечностей наших больных, должны были активно использоваться для дальнейшего участия в атерогенезе (Basi DL, et al, 2003, Bea F, et al, 2003, Cui MZ, et al, 2003). Данные реакции осуществлялись путем активного переноса молекул тромбопластина макрофагами, как в поврежденные эндотелиоциты, так и в зоны субэндотелия, лишенные эндотелиоцитов в результате их многочисленных разрушений. Маркером этих разрушений являлись тканевые факторы гемостаза, выделяемые нами в большом количестве в крови, оттекающей из системы микроциркуляции нижних конечностей. Так, количество таковых тканевых факторов гемостаза – ингибиторов активаторов плазминогена, ассоциативно связанных с фосфолипидными мембранными тромбоцитов, изъятых из венозной системы ног наших больных,

достигало – $1,24 \pm 0,24$ мм²! В свете указанного факта, нам особо следует подчеркнуть, что у практически здоровых людей данные тканевые факторы гемостаза полностью отсутствуют в крови, изъятой из системы микроциркуляции нижних конечностей!

В тоже время, продолжая анализировать изменения гемостаза, происходящие в микроциркуляторном русле нижних конечностей больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями, мы выявили еще один примечательный факт. Так вот, как оказалось, реакция тромбоцитов на фибриназное воздействие возрастала практически в два раза, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем! А ведь именно XIII-тый фактор свертывания крови, фибриназа, играет важнейшую роль в каскаде коагуляционных реакций, приводящих к возникновению ковалентных связей в молекуле фибрина (Sidemann J.J., et al., 2000, Wilmer M., et al., 2002).

В свете указанных фактов, читателю следует напомнить о том, что именно при взаимодействии тромбина с фибриназой (XIII-тым фактором свертывания крови) происходит перевод этого вещества в активное состояние. Образовавшийся при этом фактор XIIIa принимает самое активное участие в процессах полимеризации фибрин-мономеров, растворимого фибрина и бета-фибриногена (Кудряшов Б.А., 1975, Балуда В.П. и др., 1980, Иванов Е.П., 1983, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Дудаев В.А. и др., 1988, Дюбанова Г.А. и др., 1990).

Выше изложенные нами как собственные, так и литературные факты особо примечательны еще и потому, что, как нам удалось выявить, – количество молекул фибрина, прикрепленных к фосфолипидным мембранам тромбоцитов, изъятых из венозной системы нижних конечностей наших больных, увеличивалось в 2,1 раза, по сравнению с содержанием этого компонента гемостаза на поверхности кровяных пластинок, забранных из артериальной крови, притекающей в регион нижних конечностей больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. То есть, именно в системе микроциркуляции нижних конечностей, происходила крайне агрессивная реакция при-

крепления молекул фибрина к соответствующим рецепторам, расположенным на поверхности фосфолипидных мембран тромбоцитов.

Кроме того, кровяные пластинки, пройдя через систему микроциркуляции ног наших больных, полностью утрачивали свою способность реагировать с активаторами плазминогена, плазминогеном и плазмином, а их чувствительность к взаимодействию с активными молекулами гепарина снижалась в 3,23 раза, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем! Все эти явления приводили, в конечном итоге, к почти двукратному повышению активности тромбоксанов и к полному блокированию дезагрегационной способности тромбоцитов. Последний факт отчетливо наблюдался при анализе графиков тромбоцитарных агрегатограмм, записанных как при индукции, пороговыми, так и при индукции, подпороговыми дозами аденоzinифосфата.

В контексте выше изложенного следует напомнить читателю, что именно процесс вязкого метаморфоза тромбоцитов является важнейшей причиной синтеза и экскреции тромбоксанов из альфа-гранул кровяных пластинок (Heptinstall S., 1984, Шалаев С.В., 1989, Габриелян Э.С. и др., 1990, Федоров Н.А. и др., 1990, Воробьев В.Б. и др., 1996, Фред Дж. Шиффм. 2000, Soslau G., et al., 2000, Fabre J.E., et al., 2001). Главным фактором, инициирующим в тромбоцитах синтез из арахидоновых кислот тромбоксанов, является тромбин (Block H.U. et. al., 1984, Викторов А.В. и др., 1988, Федоров Н.А. и др., 1990, Rosskopf D., 1999, Huang Y.Q., et al., 2000). Для связывания с тромбином тромбоциты имеют на своей поверхности специфический гликопротеидный receptor – (GP) Ib-IX комплекс (Li CQ., et al., 2001). Активизируя мембранные рецепторы тромбоцитов, тромбин стимулирует фосфатидилинозитол. В свою очередь это ведет к активации цитозольного С++ в тромбоцитах (Elovitz M.A., et al., 2000). Дальнейшее взаимодействие как тромбина, так и образовавшихся в результате этой реакции тромбоксанов с тромбоцитами вновь ведет к стимуляции системы кальдомодулина и фосфорилизации тирозина – эндоплазматических белков тромбоцитов, что, в конечном счете, опять же приводит к даль-

нейшему прогрессированию вязкого метаморфоза тромбоцитов (Rosskopf D., 1999), в результате которого они полностью теряют свою способность к возвращению в исходные не активные формы.

Все эти изменения в гемостазе, в свою очередь, приводили к значительному снижению жизнестойкости тромбоцитов. Это, в частности, проявлялось тем, что до 31% кровяных пластинок полностью разрушалось в тканях и мышцах ног больных с начальными проявлениями атеросклероза. Данная деструкция отдельных, не агрегированных, тромбоцитов сопровождалась и мощнейшим разрушением тромбоцитарных агрегатов. Так, до 64% тромбоцитарных агрегатов, приносимых в этот регион с артериальной кровью, находили в нем свою погибель.

Такая огромная волна гибели тромбоцитов в системе микроциркуляции ног должна была вызывать мощное поступление серотонина и тромбоксанов в систему микроциркуляции нижних конечностей наших больных (Heptinstall S., 1984, Шалаев С.В., 1989, Междумян А.Г., и др., 1989, Габриелян Э.С. и др., 1990, Федоров Н.А. и др., 1990, Воробьев В.Б. и др., 1996, Фред Дж. Шиффм. 2000, Soslau G., et al., 2000, Fabre J.E., et al., 2001, Воробьев В.Б., 2004). И, соответственно, данные процессы должны были инициировать самое интенсивное серотониновое и тромбоксановое воздействие на сосуды нижних конечностей наших больных! А, как известно, и серотонин, и тромбоксаны вызывают не только мощную вазоконстрикцию, но и повреждают целостность сосудистых стенок и соответственно, содействуют не только атерогенеза, но и развитию регионарных тромбозов (Rosskopf D., 1999, Leese P.T., et al., 2000, Soslau G., et al., 2000). Серотонин также активно взаимодействует с лейкоцитами, участвуя в процессах их положительного хемотаксиса, хемокинезиса, экспрессии их лизосомальных ферментов и в активизации фагоцитоза (Дормидонтов Е.Н. и др., 1981, Тернер-Уорвик М., 1982, Мусил Я., 1985). Во время фагоцитоза (например, фибриновых структур) лейкоциты генерируют в высокой степени активные формы кислорода: супeroxид анион радикал, перекись водорода, гидроксильный

радикал и синглетный кислород. Данные активные формы кислорода могут оказывать повреждающее действие на клеточные мембранны, в частности, путем стимуляции процессов перекисного окисления липидов (Ланкин В.З. и др., 1985, Голиков А.П. и др., 1989, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Неверов Н.И. и др., 1992, Погромов А.П. и др., 1992). Активизированные серотонином лейкоциты вырабатывают лейкотриены и тромбоксаны участвующие (Голиков А.П. и др., 1989, Люсов В.А. и др., 1989, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992), а также генерируют фактор активации тромбоцитов.

В свете выше изложенного, особо следует напомнить, что даже в физиологических условиях, именно данный регион, наиболее неблагоприятен, а именно – из-за отчетливой тенденции к тромбообразованию (Воробьев В.Б., 1995, 2004).

То есть нами, даже в самом начале атерогенеза, у наших больных, регистрировались самые ранние этапы развития хронической ишемической болезни нижних конечностей. Свою лепту в развитие этой патологии вносили и процессы активной адсорбции системой микроциркуляции ног молекул растворимого фибрина. Об этом можно было судить по тому факту, что до половины растворимого фибринина, приносимого в этот регион, с аортальной кровью, в нем и оставалось. Задержка растворимого фибринина в регионе нижних конечностей, на фоне мощной фибриназной активности (она в 1,6 раза превышала нормальную), способствовала не только повреждению сосудистой поверхности, но и формированию фибриновых тромбов в системе микроциркуляции. На данный факт указывало увеличение интенсивности образования молекул фибрин-мономеров в системе микроциркуляции нижних конечностей (почти в 3 раза активнее), по сравнению с теми же процессами, происходящими в артериальной крови больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей.

Как и во всех других регионах, для коррекции этой патологии не только не запускалась система активизации синтеза гепарина. Нет, напротив, отмечалось снижение его содержания до абсолютного (по сравнению с другими реги-

онами и нормой) минимума – до $0,157 \pm 0,01$ г/л! Этот уровень был в полтора раза ниже аналогичного у практически здоровых людей. Данный факт должен был нами оцениваться особенно, а именно – как катастрофический феномен! Так как именно гепарин является одним из самых важных факторов защиты организма от самых различных агрессий. Ведь именно гепарин подавляет синтез фактора роста фибробластов (Tanihara M., et al., 2001), в высоких концентрациях – подавляет деятельность эндотелиального фактора роста (Park M. и Lee S.T., 1999), блокирует взаимодействие XI и IX факторов свертывания крови, активизацию X-го фактора свертывания, протеолитическое действие тромбина на фибриноген (Gurewich V., 1976), блокирует активизацию системы свертывания, предотвращает стимулирующее действие тромбина на тромбоциты и плазминоген, ингибирует коагулопатическое потребление тромбоцитов (Edson J.R., 1974), препятствует образованию протромбина, тромбокиназы и выпадению фибринова (Scharrer I., 1975), вызывает торможение коагуляционного гемостаза (Иашвили Б.П., 1984), блокирует формирование фибринова (Bickel G., 1972).

Кроме того, гепарин в значительной степени обеспечивает дзета-потенциал факторов гемостаза и эндотелия, тем самым препятствуя отложению фибринова и тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток (Рзаев Н.М., 1970). Гепарин блокирует адгезию, обратимую и необратимую агрегацию тромбоцитов (Wessler S., Thye E., 1974, Clagett G.P., Salman E.W., 1975, Лакин К.М., Овнатанова М.С., 1977), уменьшает явление внутрисосудистого стаза, агрегацию эритроцитов и интенсивность микротромбообразования (Петрова Т.Р., Вильчинская М.Н., 1984). Причем, воздействуя на эритроциты и тромбоциты, гепарин не только повышает их дзета-потенциал, но и их электрофоретическую подвижность, что не позволяет этим форменным элементам крови контактировать как друг с другом, так и с сосудистой стенкой и фибриновыми молекулами (Самойлов А.П., Пятова Ж.А., 1973, Шестаков В.А. и др., 1973). Снижая синтез нуклеиновых кислот в тромбоцитах и лейкоцитах (Фельдбаум В.А., 1973), гепарин содействует падению контрактильных свойств этих

элементов крови и подавляет их секреторные возможности.

Гепарин не только предупреждает процессы тромбообразования, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и формирование эмболий (Федорова Э.Д., Туманская З.М., 1973, Митрошина А.В., Горбунова З.В., 1975, Cooper J.D. et al., 1976, Koller F., 1977, Bunjevacki G. et al., 1979, Мазурик Ф.М. и др., 1983), но и лизирует тромбы и эмболы, осуществляя реканализацию сосудов (Ефетова Т.М., 1973, Common H.H. et al., 1976). Одновременно с этим, гепарин «рассасывает» геморрагии и плазморрагии, уменьшает процессы дегенерации тканей (Черкасов И.С., Нахабина Т.П., 1973).

Гепарин обладает мощным антилипидемическим и антисклеротическим действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965), нормализует тонус и упругое напряжение эластических и мышечных артерий и их функциональное состояние, снижает систолическое артериальное давление при артериальных гипертензиях, обладает выраженным коронарорасширяющим и антиангинальным действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965, Кибарскис Х., Сабитова Л., 1965). Этот антикоагулянт не только содействует стиханию болевого синдрома при ишемической болезни сердца, но и улучшает показатели электрокардиограмм, улучшает фазовую структуру сердечных сокращений, удлиняет сердечный цикл и период изgnания (Гефтер А.И. и др., 1965, Чувикова В.Т., Креминская Н.К., 1967).

Улучшая метаболические процессы в печени (Jordo L., Olsson R.O., 1972), изменяя условия тканевого обмена, гепарин повышает устойчивость организма к гипоксии (Сухоруков В.П. и др., 1973). Подавляя образование бета-фибриногена (Красноперов Ф.Т., 1975, Розенфельд М.А. и др., 1981), гепарин препятствует «рыхлому» тромбообразованию и тромбоэмболиям. В то же время, разрушая жировую пленку, состоящую из макромолекулярных липопротеидов, на поверхности сосудов, гепарин значительно улучшает диффузию кислорода в ткани и органы (Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А., 1973), что снижает явления ацидоза, при котором крайне активно образуется бета-фибриноген. Гепарин явля-

ется ведущим ингибитором гиалуронидазы, разрушающей гиалуроновую кислоту (что резко повышает сосудистую проницаемость), одновременно с этим гепарин связывает гистамин, существенно снижая за счет этого эффекта проницаемость сосудов (Струков А.И., Бегларян А.Г., 1963, Шокарева Г.В. и др., 1992). Антитромбиновое действие гепарина осуществляется путем катализации антитромбина-3, инактивирующего тромбин (Башков Г.В., 1990).

Примечательно, что в свою очередь антитромбин-3 является не только ведущим фактором противосвертывающей системы человека. Кроме того, он непосредственно инициирует экскрецию эндотелина-1 (Stangl K., et al., 1999), который, являясь мощным вазоконстриктором, в свою очередь, взаимодействуя с тромбоцитами, вызывает их вязкий метаморфоз (Rosskopf D., 1999), следствием которого является синтез и экскреция таких вазоконстрикторов, как тромбоксаны.

В свете вышеизложено следует отметить и тот факт, что инсулин взаимодействует со своими рецепторами только в присутствии гепарина. Причем одновременно с этим, гепарин является фактором восстановления бета-клеток поджелудочной железы (Ульянов А.М. и др., 1987). То есть гепариновый дефицит может приводить к падению уровня ассимиляции глюкозы, и соответственно – к энергетическому голоду тканей. Кроме того, гепарин, связываясь с CYR61, добивается спайки клеток и вызывает их активное перемещение. В комплексе с CYR61 он усиливает активность фактора роста фибробластов и их пролиферацию. CYR61 является членом CCN белкового семейства. Это ангиогенный фактор, стимулирующий ангиогенез. Он является внеклеточным веществом, ассоциированным с матриксом. Присутствие CYR61 весьма выражено в фибробластах. Его соединение с фибробластами осуществляется с помощью интегрина, а сам процесс соединения интенсивно регулируется матричными металлопротеиназами 1 и 3 (Grzeszkewicz T.M., et al., 2001).

Кроме того, гепарин обладает активным коронаорасширяющим действием (Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А., 1973), он является антагонистом альдостерона (Алиев М.А. и др., 1973), активатором ингибиторов каллекреина (Суровикина

М.С. и др., 1983) и обладает брадикининразрушающим действием.

Наряду с ранее сказанным, следует отметить что гепарин, самым интенсивным образом, подавляет активность тромбина (Matsubayashi H., et al., 2000), он также подавляет активность химаз нейтрофилов (Takao K., et al., 2001), а связываясь с человеческим хемокином, гепарин ингибирует эндотелиальную пролиферацию клеток и процессы ангиогенеза (Gentilini G., et al., 1999).

Гепарин является отрицательно заряженным гликозаминогликаном, секретируемым тучными клетками (Forsberg E., et al., 1999, Hamphries D.E., et al., 1999). Процессы пролиферации и созревания тучных клеток регулируются интерлейкином-3 (Ito F., et al., 1999).

Примечательно, что именно хемокины связывают гликозаминогликаны на поверхности самых различных клеток (Koopmann W., et al., 1999). В то же время прикрепление самого хемокина к поверхности тучной клетки ингибируется в свою очередь, самим гепарином (Patel D.D., et al., 2001). А сами тучные клетки, в свою очередь активно синтезируют и хемокины, и цитокины, и факторы роста (Yamamoto T., et al., 2001).

Следует так же отметить и тот факт, что гепарин в синергизме с эндотелиальным фактором роста вызывает пролиферацию клеток, ингибирует интерлейкин-1 и матричную белковую экспрессию (Hsu J.Y., et al., 1999).

Кроме того, нам особо следует подчеркнуть, что резкое снижение содержания гепарина в системе микроциркуляции нижних конечностей, также, несомненно, содействовало прогрессированию тромбофилической тенденции, развивающейся в данном сосудистом регионе больных с начальным атеросклеротическим процессом.

В то же время как снижение содержания гепарина, так и снижение содержания антитромбина-III (на 19% по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем) в системе микроциркуляции нижних конечностей, должно было, несомненно, сказываться на антикинетической активности эритроцитов.

И действительно, антикинетическая активность красных клеток крови снижалась, в системе микроциркуляции нижних конечностей, у больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей — в 3,2 раза, по сравнению с аналогичным показателем, выявленным нами у практически здоровых людей!

Как и при наблюдаемой нами ситуации развивающейся тромбофилии в регионе верхних конечностей, ответной реакцией в регионе нижних конечностей на аналогичную, крайне выраженную тромбофилю — служило усиление образования плазмина (в 4,5 раза больше нормы). В данном контексте следует напомнить и тот, факт, что по данным Syrovets T. и его коллег, опубликованным в 2001 году, плазмин стимулирует экспрессию противовоспалительных цитокинов макрофагами. При этом весьма интересен и тот факт, что плазмин активирует работу матричных металлопротеиназ (Santala A., et al., 1999, Olofsson A., et al., 2003), обеспечивающих разрушение, в том числе и уже погибших в результате апоптоза разнообразных клеток. Так вот, — именно плазмин активно разрушает гликопротеиды наружной оболочки тромбоцитов (de Haan J., van Oeveren W., 1998). В то же время плазмин, расщепляя многочисленные белки, принимает самое активное участие в ангиогенезе (Hatziaipostolou M., et al., 2003). Несколько ранее — в 2002 году Usha R. Pendurthi с соавторами опубликовали данные о том, что плазмин принимает активное участие в сосудистом перенесении. Эти же авторы доказали тот факт, что плазмин, через активизированные протеазой рецепторы фибробласта, осуществляет свое самое активное участие в экспрессии гена фибробластов, являющегося фактором роста, для передачи дальнейших сигналов, с помощью которых осуществляется сосудистое перенесение и ангиогенез.

В свете вышеизложенных фактов, нам особо следует подчеркнуть то, что существенная часть плазмина образовывалась, в первую очередь, за счет повышения, выделения из эндотелиоцитов нижних конечностей, собственных внутри регионарных тканевых активаторов плазминогена. Количество активаторов плазминогена, в указанном регионе, почти в 2

раза превышало аналогичный физиологический уровень. В то же время в процессе коррекции патологических изменений гемостаза активно участвовал и гепарин-фибриноген, основная масса которого образовывалась при комплексообразовании гепарина с фибриногеном, именно, в регионе нижних конечностей больных, страдающих самым начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. На это указывало увеличение содержания гепарин-фибриногена в крови, изъятой из общей подвздошной вены наших пациентов, — в 2,6 раза, по сравнению с количеством гепарин-фибриногена в артериальной крови тех же больных.

Как известно, фибрин разрушается в физиологических условиях системой ферментативного фибринолиза, а именно — плазмином и в гораздо меньшей степени факторами неферментативного фибринолиза, например — гепарин-фибриногеном (Батиста Диас А., 1982, Лычев В.Г. и др., 1984, Зубаиров Д.М. и др., 1989, Воробьев Э.В., Воробьев В.Б., 1996, Бровкович Э.Д. и др., 1999). Активизация первичного и вторичного (неферментативного) фибринолиза частично корректировала патологические изменения гемостаза, что выражалось в умеренном ускорении процессов разрушения фибрина (количество общих ПДФ увеличивалось в 1,3 раза по сравнению с нормой).

Однако процесс разрушения фибрина не сопровождался увеличением низкомолекулярных ПДФ, то есть — не способствовал блокированию дальнейшего активирования тромбина. Отсутствие данного эффекта, в сочетании с повреждавшим действием плазмина и гепарин-фибриногена на эндотелиальные клетки, не только не замедляло прогрессирования атеросклероза, но и вносило свою лепту в его дальнейшее развитие.

Причем, в свете выше указанных феноменов, следует особо отметить и то, что имел место быть тот факт, что гиперреактивность как системы ферментативного фибринолиза, так и системы неферментативного фибринолиза, зарегистрированная нами в венозной крови, истекающей из регионов нижних конечностей больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, не

сопровождалась повсеместным и/или генерализованным разрушением эндотелиоцитов! Насколько было достоверно вышеуказанное утверждение?

Данное предположение, достаточно четко и весьма достоверно, подтверждалось, в частности, и тем фактом, что в крови, изъятой из вен нижних конечностей, полностью отсутствовали антиплазмины (тканевые факторы гемостаза).

Глава 7

Состояние внутрилегочного и транс-легочного гемостаза у больных с начальными проявлениями атеросклеротического поражения артериальной системы

Проведя анализ гемостаза по данным тромбоэластограмм, записанным с цельной кровью, изъятой из изучаемых венозных и артериальных регионов больных с начальными проявлениями атеросклеротического повреждения артериального дерева, мы получили следующие результаты. Так, оказалось, что в цельной венозной крови (притекающей в легкие, через систему верхней и нижней полой вены) процессы образования активного тромбопластина протекали значительно интенсивнее, нежели аналогичные реакции в цельной артериальной крови. Это явление можно было наиболее ярко проиллюстрировать состоянием показателей «*г*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной венозной кровью, полученной из почечных вен, и с цельной кровью, забранной из артериальной системы наших больных. Так вот, согласно указанным показателям, течение первой фазы свертывания цельной крови, после прохождения ее через систему микроциркуляции легких, замедлялось в 1,742 раза!

Следует отметить, что у практически здоровых людей скорость течения первой фазы свертывания крови практически не отличалась в цельной крови, полученной из почечных вен и взятой нами из артериального региона больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей!

То есть легочный регион больных с начальным атерогенезом буквально «вынимал» из венозной крови молекулы активного тромбопластина. Спрашивается, для чего все это было нужно? Ответ, по нашему мнению, достаточно прост – для активного использования данного фактора свертывания в процессах атерогенеза (Basi DL, et al, 2003, Bea F, et al, 2003, Cui MZ, et al, 2003), происходивших в артериальном дереве наших больных!

Продолжая анализировать состояние гемостаза по данным тромбоэластограмм, записанным с цельной кровью, полученной из изучаемых нами из венозных и артериальных регионов больных с начальными проявлениями атеросклеротического повреждения артериального дерева, мы выявили факт существенной интенсификации образования молекул активного тромбина, происходивший в системе микроциркуляции легких наших пациентов.

Это явление можно было продемонстрировать, в частности, например, сравнением показателей «*г/k*», проанализированных на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной венозной кровью, забранной из кубитальных вен, и аналогичным показателем, оцененным нами на графиках ТЭГ, записанных с цельной артериальной кровью, изъятой из артериального дерева тех же – наших больных. Так, как оказалось, на графиках ТЭГ, записанных с цельной венозной кубитальной кровью, показатель «*г/k*», отражающий интенсивность процессов преобразования протромбина в тромбин, под воздействием активных молекул тромбопластина, составлял – $1,4 \pm 0,1$ ЕД, а аналогичный показатель, зафиксированный нами на графиках ТЭГ, записанных с цельной артериальной кровью, уже равнялся $1,9 \pm 0,1$ ЕД ($P < 0,01$).

Из этого факта достоверно следует то, что кровь, пройдя через систему микроциркуляции легких, приобретала у

больных с начальным атеросклеротическим поражением артериального русла весьма выраженный тромбофилический потенциал. Спрашивается, в какой же степени реализовывался данный тромбофилический потенциал в артериальном русле больных с начальными атеросклеротическими изменениями артериального дерева?

Ответом на указанный вопрос могло бы быть сравнение показателей «E», зафиксированных на графиках как венозных и артериальных тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью. В свете выше изложенного, нам особо следует отметить и то что, указанный показатель — «E», зафиксированный нами на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, непосредственно отражает упруго вязкие свойства кровяного сгустка, состоящего как из форменных элементов крови, так и из молекул так называемого не растворимого фибрина, обладающего выраженным контрактильными свойствами. Так вот, как оказалось, данный показатель — «E» на графиках ТЭГ, записанных с цельной кровью, забранной из артериального русла больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, превышал аналогичный показатель на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из почечных вен наших больных, — в 1,538 раза!

Иными словами, цельная венозная кровь, проходя через систему микроциркуляции легких, не только активно отдавала свои молекулы тромбопластина для осуществления атерогенеза, но и приобретала выраженные гиперкоагуляционные свойства, реализуемые в артериальном дереве наших больных в виде тромбофилической угрозы. Несомненно, в свете выше изложенных данных, внимательного исследователя гемостаза должен был интересовать и другой вопрос. А именно — вопрос о роли тромбоцитов в происходящих у наших больных изменениях внутрилегочного и транс-легочного гемостаза.

Для того чтобы осветить указанный вопрос, мы должны были проанализировать графики ТЭГ, записанные, как с венозной, так и с артериальной нативной плазмой. В результате проведенного анализа, мы выявили следующие весьма примечательные факты. Из тромбоцитарной плазмы, по мере ее прохождения из венозной системы, через микроциркуляцию легких, в артериальное дерево наших пациентов также активно «изымались» активные молекулы тромбопластина. Это можно было, например, проиллюстрировать путем сравнения показателей «*t*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с венозной тромбоцитарной плазмой, полученной из почечных вен, с аналогичными показателями тромбоэластограмм, записанных с плазмой, забранной из артериальной системы наших больных.

Так вот, как оказалось, течение первой фазы свертывания тромбоцитарной плазмы, после прохождения ее через систему микроциркуляции легких, — замедлялось в 1,654 раза! Следует отметить, что у практически здоровых людей скорость течения первой фазы свертывания тромбоцитарной плазмы почти не отличалась в указанных регионах! И, наконец, заканчивая обсуждение данной проблемы, мы особо хотели бы отметить и тот факт, что при сравнении графиков тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, тромбоцитарной плазмой и плазмой, лишенной всех форменных элементов крови, изъятой из артериального русла наших пациентов, самое значительное замедление процессов образования активного тромбопластина происходило в плазме, лишенной всех клеток крови! Причем наиболее наглядно данный феномен можно было проиллюстрировать сравнением графиков тромбоэластограмм, записанных с плазмой, лишенной всех клеточных элементов крови, забранной как из артериального русла, так и из печеночной вены. Так, при сравнении скорости течения первой фазы свертывания в плазме, лишенной всех клеток крови, показатель «*t*» на тромбоэластограммах, записанных с указанной плазмой, изъятой из аорты, превышал аналогичный показатель на ТЭГ, записанных с плазмой, забранной из печеночной вены больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями артериального дерева, — в 2,297 раза!

То есть легочный регион действительно буквально «изымал» из венозной тромбоцитарной плазмы молекулы активного тромбопластина. Спрашивается — для чего же это явление было нужно?

Ответ совершенно логичен – для активного использования данного фактора свертывания в процессах атерогенеза (Basi DL, et al, 2003, Bea F, et al, 2003, Cui MZ, et al, 2003), происходивших в артериальном дереве наших больных! В свете вышеизложенного должен был бы возникнуть и другой вопрос – какова была роль тромбоцитов в описанных ранее процессах?

Для того чтобы ответить на указанный вопрос, мы сопоставили активность тромбоксанов в артериальной тромбоцитарной плазме у наших больных и у практически здоровых людей. Так вот как оказалось, в результате проведенных нами исследований, – именно данная активность указанных тромбофильических агрессивных простагландинов (тромбоксанов) в артериальной системе больных с начальными проявлениями атеросклеротического повреждения артериального дерева – в 1,845 раза превышала физиологический уровень! То есть артериальная тромбоцитарная плазма наших пациентов обладала, действительно, крайне выраженной гиперкоагуляционной активностью.

Спрашивается, в какой же мере данная гиперкоагуляционная активность оказывала свое влияние на содержание арахидоновых резервов кровяных пластинок после их прохождения из вен, через систему микроциркуляции легких, – в артериальное русло?

Ответом на указанный вопрос могут послужить следующие факты. Так, активность тромбоксанов в тромбоцитарной плазме, полученной из общей подвздошной вены наших больных составляла $85,735 \pm 7,77$ УЕ, а аналогичная активность в нативной плазме, забранной из артериального дерева наших пациентов была только на уровне – $66,64 \pm 5,3$ УЕ ($P < 0,01$). То есть указанные факты прямо свидетельствовали об определенном снижении арахидоновых резервов тромбоцитов в процессе их прохождения через систему микроциркуляции легких.

Опять же, в свете вышеизложенного, нас должен был бы заинтересовать и другой вопрос, о том, как менялось состояние рецепторного аппарата тромбоцитов в процессе прохождения ими капилляров легких.

Ответом на указанный вопрос должно было быть проведение анализа чувствительности тромбиновых рецепторов кровяных пластинок. Так вот, как оказалось, чувствительность тромбоцитов к рецепторному взаимодействию с активными молекулами тромбина в нативной плазме, изъятой из общей подвздошной вены наших пациентов превышала аналогичную чувствительность кровяных пластинок, забранных из артериального дерева обследованных нами больных, – на 13,21 процента. Иными словами, тромбоциты, пройдя через систему микроциркуляции легких больных с начальными атеросклеротическими повреждениями артериальной системы, в существенной степени утрачивают не только свои арахидоновые резервы (хранящиеся в их альфа-гранулах), но и, в значительной степени, повреждают свой рецепторный аппарат.

С учетом вышеизложенного, нашего читателя также должны были бы заинтересовать и другие вопросы. А именно, во-первых, – в какой степени кровяные пластинки утрачивали свои арахидоновые резервы в процессе прохождения тромбоцитов через систему микроциркуляции легких больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева? И, во-вторых, – почему же снижалась чувствительность тромбиновых рецепторов кровяных пластинок при выходе их из системы легочной микроциркуляции в артериальное русло?

Для того чтобы ответить на поставленные вопросы, нам вначале следовало обратиться к сравнительной оценке как потенциальной, так и фактической кинетической активности тромбоцитов, забранных нами как из венозных, так и из артериальных регионов больных, имеющих начальное атеросклеротическое повреждение аорты и ее магистральных ветвей. Так вот, как оказалось, фактическая кинетическая активность кровяных пластинок, прошедших через систему микроциркуляции легких наших пациентов, не только не снижалась, но, напротив – резко увеличивалась. Это явление, по нашему мнению, можно было наиболее наглядно проиллюстрировать сравнением показателей фактической кинетической активности тромбоцитов в плазме, изъятой как

из артериального дерева, так и из почечных вен обследованных нами пациентов, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей.

Так вот, как оказалось, — в артериальном русле фактическая кинетическая активность тромбоцитов была в 1,773 раза выше! В свете вышеизложенного, нам следует напомнить и тот факт, что фактическая кинетическая активность кровяных пластинок является отражением процессов вязкого метаморфоза этих клеток, в результате которого в них синтезируются, а в дальнейшем и выделяются в окружающую среду тромбоксаны.

Однако что же происходило с так называемой потенциальной кинетической активностью тромбоцитов? Ведь именно данный показатель реально отражает наличие тех арахидоновых резервов внутри альфа-гранул кровяных пластинок, которые тромбоциты, при необходимости, и используют для синтеза тромбоксанов. Казалось бы, с учетом вышеописанных процессов, данная потенциальная кинетическая активность тромбоцитов должна была существенно снижаться по мере их выхода из легких в артериальную систему наших больных.

Та вот, этого не только не происходило, а все как раз было совершенно наоборот! Это явление можно было наглядно проиллюстрировать сравнением показателей потенциальной кинетической активности тромбоцитов в нативной плазме, изъятой как из венозных, так и из артериальных регионов наших пациентов. Так, например, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов, изъятых из общей подвздошной вены наших больных, составляла всего лишь — $49,77 \pm 0,11$ УЕ, тогда как аналогичная активность кровяных пластинок, полученных из аорты больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева, достигала — $67,93 \pm 0,03$ УЕ!

Иными словами, казалось, что мы зарегистрировали совершенно парадоксальный, и на первый взгляд, — абсолютно не возможный факт. А именно, с одной стороны, — тромбоциты активно тратили свои арахидоновые кислоты в

системе микроциркуляции легких для синтеза и экскреции тромбоксанов, а с другой стороны, — выйдя из системы легочной микроциркуляции в артериальное русло, кровяные пластины с избытком восстанавливали в альфа-гранулах свои арахидоновые резервы.

Объяснить данный парадокс, по нашему мнению, можно было лишь одним способом. А именно — потратив арахидоновые кислоты, тромбоциты активно (и даже — агрессивно), восполняли свои арахидоновые резервы, изымая арахидоновые кислоты из других клеток. Таковыми клетками, по нашему предположению, могли быть только эндотелиоциты микроциркуляторного русла легких.

Однако, как известно, и тромбоциты, и эндотелиоциты имеют на своей поверхности, так называемый, отрицательный «дзета-потенциал». Именно данный «дзета-потенциал» не позволяет этим клеткам не только входить в такой контакт, когда возможен трансмембранный транспорт арахидоновых кислот, но и приблизиться кровяным пластинкам к эндотелиоцитам на сколько-нибудь приемлемое расстояние для такого мембранныго контакта. В какой же ситуации возможно было бы соприкосновение тромбоцитов с эндотелиоцитами?

Ответ достаточно прост — тогда, когда эндотелиоциты полностью потеряют свой отрицательный поверхностный «дзета-потенциал». Как известно, причинами потери отрицательного поверхностного «дзета-потенциала» эндотелиоцитов, в основном обеспечивающегося простациклиновой активностью, являются, с одной стороны, полное использование арахидоновых резервов эндотелиоцитов для синтеза простациклина, продолжительность жизни которого составляет около 30 секунд. А с другой стороны, это явление может быть объяснено только гибелю эндотелиоцитов.

Итак, спрашивается, если тромбоциты агрессивно восстанавливали свои арахидоновые резервы путем адгезивного контакта с эндотелиоцитами, лишенными простациклина и — соответственно лишенными арахидоновых кислот, то каким же образом они могли восстанавливать свои арахидоновые резервы? Иными словами, с учетом вышеизложен-

ных фактов, логично должен был бы следовать лишь один единственный вывод — тромбоциты изымали арахидоновые кислоты не из целостных (не содержащих арахидоновый запас) эндотелиоцитов, а напротив, из поврежденных, или разрушенных эндотелиоцитов!

Для того чтобы доказать или опровергнуть предположенное нами явление, следовало бы найти факты, подтверждающие или, напротив, — опровергающие процессы гибели эндотелиоцитов микроциркуляторного русла легких больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями артериальной системы. То есть нужны были достоверные маркеры процессов разрушения эндотелиоцитов! Таковыми маркерами могли быть так называемые тканевые факторы гемостаза. Согласно нашим приоритетным данным, такие тканевые факторы гемостаза, как антиплазмины и ингибиторы активации плазминогена, полностью отсутствуют в любых сосудистых регионах у практически здоровых людей. Исключением является только печень, в которой синтезируются и экскретируются в систему печеночной вены указанные молекулы. Причем даже в физиологических условиях содержание в венозной печеночной крови как антиплазминов, так и ингибиторов активации плазминогена не превышает, соответственно — $1,8 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,2$ мм^2 . Следует еще раз подчеркнуть тот факт, что в любых других сосудистых регионах, у практически здоровых людей, данные факторы — полностью отсутствуют!

Так вот, как оказалось, — в артериальной крови наших больных, страдающих начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей, содержание ингибиторов активаторов плазминогена составляло — $2,3 \pm 0,1$ мм^2 , а антиплазминов — $14,7 \pm 1,2$ мм^2 !!!

Иными словами, мы достоверно зарегистрировали не только факт разрушения эндотелиоцитов системы микроциркуляции легких у наших больных, но и получили ясный и полный ответ, — откуда же изымали тромбоциты арахидоновые кислоты в процессе восстановления своих арахидоновых резервов!

А как же обстоял и тот вопрос, который мы поставили

ранее? Почему же в существенной степени блокировались тромбиновые рецепторы кровяных пластинок по мере их прохождения через систему микроциркуляции легких больных, имеющих раннее атеросклеротическое поражение артериальной системы?

Для того чтобы ответить да данный вопрос, мы должны были представить себе «визуально» процесс изъятия арахидоновых кислот из поврежденных эндотелиоцитов. Итак, когда поверхности эндотелиоцитов повреждаются или даже разрушаются, тромбоциты могут непосредственно реагировать с содержимым эндотелиоцитов. Но только ли с этими, внутри эндотелиальными структурами, взаимодействуют кровяные пластинки? Для того чтобы ответить на предложенный вопрос, мы должны просто вспомнить обычные физиологические реакции системы гемостаза, обусловленные апоптозом эндотелиоцитов.

Так вот, как мы ранее описывали в наших приоритетных исследованиях, в результате нарушения целостности наружных мембран эндотелиоцитов происходит выброс их внутренних факторов гемостаза. Которые, в свою очередь, активизируют образование активного тромбина. Последний буквально «разрезает» фибриновые молекулы с образованием фибринопептидов. А в свою очередь фибриназа — XIII-й фактор свертывания крови, превращает фибринопептиды типа «A» в молекулы, так называемого, «растворимого фибрин». Данный, так называемый «растворимый фибрин», обладает не только контрактильными свойствами, но и является весьма адгезивным — «липким» компонентом системы свертывания крови. Именно молекулы растворимого фибрина присутствуют в избытке в зонах поврежденного эндотелия. Это их присутствие опять же обусловлено обычным физиологическим ответом организма на повреждение сосудистого русла. Так как именно высокая «липкость» этих молекул позволяет им буквально «заклеивать» раневые поверхности эндотелиоцитов. В дальнейшем молекулы растворимого фибрина, заклеивающие раневые поверхности эндотелиоцитов, превращаются, под воздействием фибрин-стабилизирующего фактора, в плотные и совершенно не проницаемые за-

щитные «щиты», состоящие из молекул, так называемого «не растворимого фибрин». Последний не только плотно закрывает раны эндотелиоцитов, но благодаря своим контрактильным свойствам притягивает друг к другу концы раневых поверхностей, восстанавливая, тем самым, целостность ранее поврежденных клеток.

Достоверным фактом, подтверждающим процессы преобразования растворимого фибрин в не растворимый фибрин, происходившие в системе микроциркуляции легких больных с начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей, должно было быть увеличение активности фибриназы в артериальной крови наших больных. И именно это явление и имело место быть!

Так, активность XIII-го фактора свертывания в артериальной крови наших больных превышала нормальную в 1,583 раза! Однако, с учетом выше изложенного, мы должны возвратиться и к нашему вопросу о том, почему же тромбоциты, в существенной степени, теряли свою рецепторную активность по мере их прохождения через систему микроциркуляции легких наших пациентов?

Ответ, по нашему мнению, достаточно прост – кровяные пластинки, подходя к раневым зонам эндотелиоцитов, не только забирали, выносимые из разрушенных эндотелиоцитов арахидоновые кислоты, но и непосредственно реагировали с «липкими» молекулами растворимого фибрин.

Спрашивается, насколько же была достоверной предложенная нами гипотеза? Для того чтобы обсудить эту гипотезу, нам необходимо вспомнить тот крайне важный факт, что тромбоциты, вследствие их вязкого метаморфоза, начинают активно взаимодействовать с самыми различными компонентами системы гемостаза, включая и молекулы растворимого фибрин. В результате этого взаимодействия молекулы растворимого фибрин буквально заклеивают отдельные рецепторы поверхностных мембран кровяных пластинок. Однако и это еще не все! Молекулы растворимого фибрин, под воздействием фибрин-стабилизирующего фактора, начинают проявлять не только свои адгезивные свойства, но и, захва-

тывая тромбоциты, притягивают их друг к другу, осуществляя свои контрактильные возможности. В результате указанных процессов отдельные тромбоциты, приблизившиеся к раневым поверхностям эндотелиоцитов, буквально склеивались между собой в конгломераты и выносились из легких в артериальную систему наших больных. Достоверным подтверждением указанного процесса являлось увеличение содержания тромбоцитарных агрегатов в артериальной плазме в 6,7 раза у наших пациентов, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем.

Итак, на все вышеуказанные вопросы мы ответили. Однако грамотного гемостазиолога данная информация должна была весьма озадачить! Ведь при проведенном анализе перечисленных в данной главе процессов остается совершенно не ясным, почему же разрушались эндотелиоциты в системе микроциркуляции легких больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей?

Основываясь на общеизвестных данных, можно было бы предположить, что разрушение эндотелиальных клеток в микроциркуляторной системе легких могло быть обусловлено гиперреактивностью: во-первых, системы ферментативного фибринолиза, во-вторых – системы не ферментативного фибринолиза, и наконец, в-третьих – гидроперекисями липидов, которые должны были активно образовываться в системе микроциркуляции легких наших больных, вследствие распада тромбоксанов.

Так вот, в артериальной крови наших больных обнаруживалось в 1,578 раз больше молекул гепарин-фибриногена, нежели в аналогичной крови у практически здоровых людей. Как известно, гепарин-фибриноген, являясь ключевым фактором системы не ферментативного фибринолиза, не только активно разрушает фибриновые молекулы, но и интенсивно повреждает наружные поверхности эндотелиоцитов. Одновременно с этим, в этом же сосудистом регионе, у больных с начальными атеросклеротическими процессами, поражающими аорту и ее магистральные ветви, выявлялось увеличение активности гидроперекисей липидов в 2,332 раза,

по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем. В данном аспекте, следует напомнить, что гидроперекиси липидов буквально «выжигают» фосфолипиды наружных мембран эндотелиоцитов. И, наконец, в крови, изъятой из артериального дерева наших больных, пораженного атеросклеротическим процессом, буквально исчезали активаторы плазминогена. Это явление можно было проиллюстрировать наиболее наглядно сравнением указанного показателя в native плазме, изъятой как из артериального русла, так и в тромбоцитарной плазме, полученной из печеночной вены. Так вот, при сравнении обоих показателей, снижение содержания активаторов плазминогена, по мере их прохождения через систему микроциркуляции легких, составило 22-кратный уровень!!! Именно столько активаторов плазминогена, использовалось в системе микроциркуляции легких, для образования огромного количества плазмина! А ведь именно активные молекулы плазмина являются мощнейшими активаторами, так называемых, матричных металлопротеиназ, осуществляющих самое непосредственное разрушение всех структур эндотелиоцитов!

Так как же можно было подтвердить все полученные нами данные, свидетельствующие не только о процессах внутрилегочной тромбофилии, но и разрушении определенной части системы микроциркуляции легких?

Ответ достаточно прост – путем гистологических исследований легких больных, страдающим начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. В результате данного исследования мы обнаружили следующие весьма примечательные факты. Так вот, как оказалась, гипертромбинемия приводила к явлениям отложения фибрина в легочных капиллярах ($1,429 \pm 0,515$ баллов), в венулах ($5,714 \pm 1,348$ баллов), в венах ($15,0 \pm 1,918$ баллов), в артериолах ($4,286 \pm 0,904$ баллов) и артериях – до $10,714 \pm 1,751$ баллов. При всем разнообразии, чаще всего встречались следующие варианты фибриновых отложений: вариант №6 – плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов ($0,714 \pm 0,258$ баллов), вариант №9 – отложения фибри-

на, полностью покрывающие внутреннюю поверхность сосудистой стенки тонким слоем, глубоко проникающим отдельными зонами в субэндотелиальные зоны. На этом циркуляторно расположенным слое, в просвет сосуда, по направлению к его центру, свисало множество ворсинок, которые достигали $1/3$ диаметра сосуда и заканчивались тонкими фибриновыми нитями, переходящими в конгломерат, расположенный в центре сосуда. Данный конгломерат был похож на «перепутанный клубок», содержащий внутри себя форменные элементы крови, переплетенные тонкими фибриновыми структурами ($1,429 \pm 0,515$ баллов). Несколько чаще обнаруживался вариант №6 – достаточно необычные фибриновые отложения в виде тонкой крупноячеистой сети, переплетающей внутренний просвет сосуда и имеющей отдельные зоны прикрепления к фосфолипидным мембранам эндотелиоцитов, и единичные зоны проникновения в субэндотелиальные слои сосуда ($4,286 \pm 1,116$ баллов). Еще чаще обнаруживался пятый вариант – $9,333 \pm 1,389$ баллов, представляющий из себя плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов. Но самым частым был четвертый вариант – $17,143 \pm 3,369$ баллов, это были плотные, «серповидные», тонкие отложения фибрина, интимно связанные с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов, с выступающими в просвет длинными отростками, выстилающими поверхности сосуда, с четко очерченными зонами проникновения в субэндотелиальные слои сосудистой стенки.

Проанализировав все вышеизложенные факты, и сопоставив их с результатами биохимического и инструментального исследования внутриочечного гемостаза больных, страдающих начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей, мы должны были сделать весьма логичное заключение. А именно – все эти процессы должны были существенно влиять на систему легочной микроциркуляции наших пациентов. И действительно, степень застоя в системе микроциркуляции легких наших больных достигала более 45 баллов! Причем интенсивность застоя крови в легочных венулах составляла $45,625 \pm 1,5$ баллов, а

капиллярах легких достигала $46,25 \pm 1,364$ баллов!!! Все перечисленные выше процессы, в том числе, содействовали стазу плазмы, как в легочных венулах, так и в капиллярах ($3,75 \pm 0,781$ баллов). Особо следует подчеркнуть, что все перечисленные выше процессы инициировали стаз и самой цельной крови, интенсивность которого как в капиллярах, так и венулах легких превышала 40 баллов!!! Одновременно с этим патологические изменения легочного гемостаза, в конечном итоге, приводили к появлению тромбов в артериолах ($3,75 \pm 0,781$ баллов), в венулах ($5,0 \pm 1,118$ баллов) и больше всего в капиллярах легких — $6,25 \pm 1,536$ баллов. А «сладж-феномен» достигал в системе легочной микроциркуляции $19,375 \pm 1,519$ баллов!!! Однако, если ориентироваться на факты, изложенные при обсуждении изменений гемостаза в системе легочной микроциркуляции, то количество отложений бета-фибринов должно было бы быть гораздо большим, нежели отложений фибриновых структур. Это положение, в частности, основывалось на том факте, что в артериальной крови у наших больных было почти в два раза меньше молекул бета-фибриногена, ассоциированных с фосфолипидными мембранами тромбоцитов, по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у практически здоровых людей.

Следовательно, можно было предположить, что весьма существенная часть молекул бета-фибриногена отсоединялась от поверхности фосфолипидных мембран тромбоцитов по мере их прохождения через микроциркуляторное русло легких, и тем самым, могла участвовать в образовании рыхлых бета-фибриновых отложений в данном регионе больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей. Именно данный факт и имел место быть.

Так, в капиллярах легких отложения бета-фибринова достигали $33,333 \pm 0,943$ баллов! В венулах содержание бета-фибриновых отложений составляло уже — $50,0 \pm 6,307$ баллов, а в венах достигало — $52,0 \pm 5,807$ баллов!! В артериолах — $52,0 \pm 5,307$ баллов, а в артериях количество бета-фибриновых отложений доходило до 68 и более баллов!!!

Таким образом, данные морфологических исследований

полностью подтверждали те уникальные факты, которые мы выявили при биохимических и инструментальных исследованиях транс-регионарного (внутрилегочного) гемостаза больных с начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей.

В то же время, с учетом тех фактов, что бета-фибрин является «рыхлым» и из-за этого — крайне опасным образованием, в частности, — в плане развития тромбоэмболического синдрома, нам следовало изучить варианты его отложений в сосудистом русле печени у обследуемых нами больных.

В результате данного анализа мы обнаружили следующие 10 типов отложений бета-фибрина. Так, нами был зарегистрирован тип отложения бета-фибрина (вариант №8) в виде мощного, густого, переплетенного конгломерата, прикрепленного относительно узким, но мощным основанием к внутренней части сосудистой стенки, с проникновением в ее субэндотелиальные структуры. Данный конгломерат чаще всего имел вытянутую форму, свисающую в просвет сосуда. Вышеописанная форма бета-фибринового конгломерата, в достаточной степени, напоминала «огурец» или длинную «картофелину», с грубыми, не ровными поверхностями. Интенсивность таковых отложений бета-фибрина достигала $4,0 \pm 0,8$ баллов. Многократно чаще встречались бета-фибриновые отложения 4-го типа — $36,0 \pm 6,248$ баллов. Данный тип представлял из себя тонкие, «рыхлые», «серповидные» отложения бета-фибрина, расположенные на внутренней поверхности сосуда и соединенные массивными зонами с фосфолипидными мембранами эндотелиоцитов. Еще чаще нам удавалось обнаруживать отложения бета-фибрина пятого типа ($52,0 \pm 9,432$ баллов) в виде отложений бета-фибрина, свободно находящихся в просвете сосуда. Эти отложения представляли из себя длинную цепочку неправильной формы, в которую были включены форменные элементы крови. То есть в данной ситуации мы фиксировали «рыхлые» тромбоэмбологические структуры. И, наконец, чаще всего мы обнаруживали бета-фибриновые отложения третьего типа — $92,0 \pm 7,756$ баллов!!! Данные отложения представляли из себя очень

длинную, очень редкую, переплетенную сеть, свисающую в просвет сосуда, базирующуюся на достаточно большом участке (до 1/5 части) внутренней поверхности сосуда и непосредственно, интимно связанную с наружной фосфолипидной поверхностью эндотелиоцитов.

В то же время, как и положено, указанные процессы должны были вызывать соответствующий физиологический или патофизиологический ответ системы гемостаза, направленный на поддержание целостности состояния микроциркуляции как во всем организме, так и в его отдельно взятом регионе – в системе легочной микроциркуляции. И как оказалось, ведущую роль в восстановлении внутрилегочного кровотока у больных начальным атеросклеротическим поражением аорты и ее магистральных ветвей осуществляла система внутрирегионарного неферментативного фибринолиза. А уже в данной системе первостепенную значимость имела активность гепарин-фибриногена.

Так, по нашим биохимическим данным, в системе легочной микроциркуляции (артериальная кровь) обследованных нами больных содержание гепарин-фибриногена было почти в три раза меньшим, нежели в венозной крови, забранной из кубитальной вены. Из этого факта должно следовать очевидное предположение о том, что огромное количество молекул гепарин-фибриногена задерживалось в системе легочной микроциркуляции больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей, в том числе и для разрушения фибриновых и бета-фибриновых внутрипеченочных отложений. И тем самым, этот феномен должен был в значительной степени улучшать легочную микроциркуляцию и сохранять жизнь нашим пациентам.

Для того чтобы понять был или не был в реальности предположенный нами процесс, нам следовало изучить наличие или отсутствие гепарин-фибриногеновых включений в фибриновые и бета-фибриновые отложения, имевшие место быть в системе микроциркуляции легких у наших больных. Так вот, как выяснилось в результате данного исследования,

гепарин-фибриногеновые включения в субстраты фибрина и бета-фибрина в капиллярах легких составляли $12,5 \pm 1,639$ баллов, в венулах – $17,5 \pm 2,488$ баллов, в венах и артериалах превышали 22 балла, а в артериях доходили до своего катастрофического максимума – $42,5,0 \pm 4,023$ баллов!!!

Примечателен и тот факт, что существенное количество, весьма агрессивных, молекул гепарин-фибриногена ($1,75 \pm 2,046$ баллов) представляли из себя включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые и бета-фибриновые структуры, расположенные на отдельных клетках крови. Эти включения гомогенно внедрены в фибриновые или бета-фибриновые структуры, интимно связанные с фосфолипидными поверхностями отдельной клетки крови. Такое включение представляют из себя «серповидное» образование, расположенное непосредственно на наружной мемbrane клетки. Чаще всего такими клетками являются эритроциты.

Таким образом, эта картина регистрирует практически близкий к финалу процесс разрушения гепарин-фибриногеновыми молекулами смешенного фибриново-эритроцитарного или бета-фибриново-эритроцитарного отложения. Несколько чаще – $5,0 \pm 0,806$ баллов, нами обнаруживались гепарин-фибриногеновые включения первого типа. Это были образования, представляющие из себя включения молекул гепарин-фибриногена в структуры, состоящие из множества форменных элементов, находящихся свободно в просвете исследуемого сосуда, связанные между собой и покрытые снаружи молекулами фибрина или бета-фибрина. Многократно чаще мы обнаруживали гепарин-фибриногеновые включения третьего типа – $40,0 \pm 6,928$ баллов. Вариант №3 представлял из себя включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые или бета-фибриновые образования (содержащие отдельные клетки крови), полностью покрывающие тонким слоем поверхность этих отдельных клеток и связанные тонкой ножкой с поверхностью эндотелиальных структур. И, наконец, чаще всего мы выявляли седьмой вариант – $55,0 \pm 8,411$ баллов, отложений молекул гепарин-фибриногена в фибриновые и бета-фибриновые образования, зафиксি-

рованные нами в системе микроциркуляции легких больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Данный вариант №7 представлял из себя включения молекул гепарин-фибриногена в фибриновые и бета-фибриновые структуры, расположенных на поверхности отдельных форменных элементов крови. Чаще всего таковыми форменными элементами крови являются эритроциты. Зоны включений молекул гепарин-фибриногена в фибриновые и бета-фибриновые структуры на поверхности отдельных форменных элементов крови полностью покрывают их наружный фосфолипидный слой, самым интимным образом взаимодействуя с ним. Данный процесс можно описать как один из последних этапов разрушения фибриновых и бета-фибриновых структур. Именно данные механизмы приводят, в конечном итоге, к освобождению отдельных форменных элементов из конгломератов фибрина и фибриногена. При этом процесс разрушения был не достаточно мощен для полного освобождения фосфолипидных мембран, форменных элементов крови, от молекул фибрина и бета-фибрина, которые оставались на поверхности этих клеток в виде тонкой пленки.

Однако общеизвестным является и тот факт, что факторы неферментативного фибринолиза не только разрушают фибриновые и бета-фибриновые образования, но и множество других структур. В частности, таковыми структурами, подверженными гепарин-фибриногеновой агрессии, являются эндотелиальные и субэндотелиальные зоны сосудистых стенок.

С учетом вышеизложенного, нам, несомненно, следовало оценить влияние факторов неферментативного фибринолиза на состояние системы микроциркуляции легких больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением артериального дерева.

Так вот, как оказалось, мощная активизация внутритечной системы неферментативного фибринолиза инициировала плазматическое пропитывание в строму легких до 35 баллов. При этом интенсивность субинтимальных крово-

излияний в легких достигала $13,75 \pm 2,058$ баллов, а уже интенсивность кровоизлияний в строму легких составляла $24,375 \pm 2,061$ баллов!!!

В результате указанных процессов в альвеолах наших больных появлялось огромное количество свободных, или почти свободных от факторов гемостаза, форменных элементов крови. Так, например, количество свободных эритроцитов, прошедших через систему микроциркуляции легких и при этом попавших непосредственно в альвеолы, достигало $36,667 \pm 2,181$ баллов, а содержание плазмы в тех же альвеолах доходило до $39,375 \pm 1,676$ баллов!!!

Однако не только система неферментативного фибринолиза принимала самое активное участие в реканализации микроциркуляторного русла легких больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей. В вышеизложенных механизмах также принимала самое активное участие и система физиологического фибринолиза. На это явление отчетливо указывали следующие полученные нами факты. Так, в артериальной крови обследованных нами больных полностью исчезали молекулы плазминогена, ассоциированные на поверхности фосфолипидных мембран тромбоцитов.

Иными словами, в системе микроциркуляции легких происходило активное использование плазминогена для осуществления его дальнейшего преобразования в активную форму – в плазмин. Особо интересно то, что именно на фосфолипидных мембранах кровяных пластинок преобразование плазминогена в плазмин и имело место быть в системе микроциркуляции легких. Данный факт отчетливо регистрировался появлением огромного количества молекул плазмина ($18,67 \pm 2,39$ мм^2), прикрепленных на фосфолипидной поверхности тромбоцитов, в крови, изъятой нами из артериальной системы больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей.

Таким образом, полученные нами данные исследований внутритечного гемостаза, с применением биохимических и

инструментальных методик, получили свое достоверное подтверждение при гистологическом исследовании системы легочной микроциркуляции больных, страдающих начальными атеросклеротическими поражениями аорты и ее магистральных ветвей.

Глава 8

Иллюстрация роли нарушений гемостаза в механизмах начальных этапов формирования атеросклеротических повреждений артериальной системы

Иллюстрацией роли гемостаза в атерогенез может быть следующий клинический пример:

Больной А., 34 лет, история болезни №16695/542, поступил в кардиологическое отделение с подозрением на ишемическую болезнь мозга.

При ангиографическом исследовании обнаружена атероматозная бляшка с формирующимся тромбом в бассейне левой внутренней сонной артерии. Патологии других отделов артериальной системы не было выявлено. Первые жалобы на головные боли и головокружение появились у больного всего за один месяц до поступления в стационар.

Больному А. был произведен забор крови из аорты, правой и левой почечных вен, из печеночной, общей подвздошной вены и из кубитальной вены.

Большинство показателей гемостаза больного А. отчетливо свидетельствовали о начинающейся в организме нашего пациента тромбофилии. Однако наибольшую гиперкоагуляционную тенденцию отражали графики тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью и тромбоцитарной плазмой, изъятой из почечных вен. Так, на тромбоэластограммах, записанных с цельной кровью, изъятой из левой почки, пока-

затель «г» равнялся 11мм, а на аналогичном графике тромбоэластограммы, записанной с цельной кровью, изъятой из правой почки, он составлял 10 мм. Если сравнить эти два показателя с такими же показателями, полученными при изучении графиков тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из вен почек у практически здоровых людей, то соответственно окажется, что течение первой фазы свертывания цельной крови, изъятой из левой ренальной вены больного А., ускорялось в 2,18 раза, а в цельной крови, изъятой из правой ренальной вены – в 2,4 раза, по сравнению с физиологическим уровнем. То есть в обеих почках больного А. резко усиливались процессы образования активного тромбопластина.

Кроме того, продолжая анализировать графики тромбоэластограмм, записанные с цельной кровью, полученной из почек нашего больного, мы выявили значительное ускорение течения и второй фазы свертывания. Так, показатель «к» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из левой почечной вены, составлял 8 мм, а из правой почечной вены он равнялся 7 мм. Данный показатель характеризует скорость течения второй фазы свертывания. Иными словами, он отражает скорость превращения протромбина в его активный вариант – в тромбин.

Так вот, скорость превращения протромбина в тромбин (осуществившаяся благодаря резко повышенной активности тромбопластина) в цельной венозной крови, изъятой из левой почки больного А., превышала аналогичный показатель у практически здоровых людей в 2,375 раза, а в цельной венозной крови, забранной из правой почки нашего больного, – в 2,714 раза!

В свете изложенных данных особо следует подчеркнуть и тот факт, что у больного А. в почках резко активизировалось как образование активного тромбопластина, так и интенсифицировалось превращение протромбиновых молекул в тромбиновые. Интенсивность (и даже – агрессивность) обоих процессов иллюстрировалась еще и тем, что на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из левой и правой почечных вен больного А., угловая

константа альфа составляла 38 градусов, что было в 2,123 раза больше, нежели у практически здоровых людей!

Следует особо отметить, что данный показатель – угловая константа альфа – одновременно отражает как структурные, так и хронометрические изменения, преимущественно первых двух фаз свертывания крови. А раз это так, то из вышеизложенного следует, что цельная кровь, выносимая из почек больного А., несла в себе мощный тромбофилический потенциал. При этом следует отметить, что именно данная кровь, с этим агрессивным потенциалом, неслась и далее, через систему нижней полой вены, через правое предсердие, через правый желудочек и наконец – протекая по легочной артерии, – поступала в систему микроциркуляции легких нашего больного!

Примечательно, что и течение третьей фазы свертывания в цельной крови, забранной из почечных вен нашего больного А., осуществлялось многократно интенсивнее, чем в аналогичной крови у практически здоровых людей. Этот феномен можно было отчетливо проследить по изменению показателя «*t*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, взятой как из левой, так и из правой почечных вен нашего пациента. Так, анализируя тромбоэластограммы, записанные с ренальной венозной кровью, забранной у больного А., мы обнаружили, что показатель «*t*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной ренальной кровью, изъятой из правой почки, составлял – 46 мм, а из левой почки – 44 мм. О чём же это могло свидетельствовать?

О том, что как в правой, так и в левой почке, а – точнее в их микроциркуляторном русле, значительно ускорялось течение третьей фазы свертывания цельной крови. Как известно, в данной фазе происходит активное преобразование молекул фибринопептида А (под влиянием фибриназы) вначале в макромолекулы растворимого фибринса, а затем и в макромолекулы, так называемого, не растворимого фибрина, являющегося главной основой для любого сгустка, или тромба.

Так вот, скорость течения третьей фазы свертывания цель-

ной крови, изъятой из правой почечной вены, была больше физиологической нормы в 1,778 раза, а скорость течения аналогичной фазы в цельной крови, изъятой у больного А. из левой ренальной вены, превышала таковую у практически здоровых людей в 1,9 раза!

Иными словами, процессы полимеризации фибринса в системе микроциркуляции почек нашего больного ярко иллюстрировали тот тромбофилический потенциал, который несла кровь, вытекающая из обеих почек, текущая в дальнейшем по венозной системе организма нашего пациента прямо в систему микроциркуляции легких!

В свете выше сказанного, особо следует отметить и тот факт, что с артериальной кровью в почечный регион больного А. приносилось всего лишь 0,25 г/л молекул растворимого фибринса. Однако из системы микроциркуляции левой почки нашего пациента в ее ренальную вену поступало 1,75 г/л молекул растворимого фибринса, а из системы микроциркуляции правой почки – 2,3 г/л аналогичного предшественника плотного фибринса.

Таким образом, полученные нами данные вновь свидетельствовали о феномене внутрипочечной тромбофилии, развившейся у нашего больного. Это, с одной стороны. А с другой стороны – указанные факты явно демонстрировали явление именного внутрипочечной полимеризации фибринопептидов типа А.

Для того чтобы понять, насколько этот феномен был опасен легочной системе микроциркуляции, следует обратиться к так называемому показателю тотального времени свертывания – «*T*». Данный показатель отражает скорость течения всех трех фаз свертывания крови – от самых начальных процессов активизации тромбопластина, до финала – процесса образования плотного фибринового сгустка.

Так вот, как оказалось, в результате проведенного анализа графиков тромбоэластограмм, записанных с цельной ренальной венозной кровью, тотальное время свертывания в данных регионах больного А. осуществлялось практически в два раза быстрее, нежели у здоровых людей.

Иными словами, тотальное время свертывания цельной

венозной крови, происходившее в почках нашего больного, отражало крайне опасную тенденцию к тромбообразованию как в самих системах ренальной микроциркуляции, так и в том сосудистом регионе, куда эта кровь приносилась. А, как нам вполне понятно из наших знаний об анатомии человека, — данная кровь приносилась именно в систему легочной микроциркуляции, но и затем, после прохождения данного региона, эта кровь поступала и в артериальную систему нашего больного.

Итак, тот факт, что цельная ренальная кровь нашего пациента несла мощный тромбофилический потенциал, по мере своего продвижения в другие регионы, нами был доказан. Однако оставался вопрос — чем угрожал данный процесс организму этого человека? Для того чтобы ответить на поставленный вопрос, мы проанализировали показатели гемостаза, отражающие кинетические свойства кровяного сгустка.

Одним из самых достоверных таковых показателей является показатель «E». Он отражает результат взаимодействия XIII фактора свертывания крови с молекулами фибриногена, ведущий к образованию фибрина. Фактически, данный показатель «E» является маркером упруго-вязких свойств сгустка.

Примечательно, что именно в данных сосудистых регионах активность фибриназы значительно превышала свой физиологический уровень. А именно, в венозной крови, изъятой из правой почки, активность фибринстабилизирующего фактора составляла 187 ЕД, а в венозной крови, забранной из левой почки, достигала 194 ЕД! Для сравнения мы должны напомнить, что активность XIII фактора свертывания крови, зарегистрированная в ренальных венах у обследованных нами практически здоровых людей, составляла всего лишь – $110,1 \pm 3,11$ ЕД.

Так вот, после проведенного нами исследования показателя «E» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из почечных вен нашего больного, мы получили следующие результаты. Как оказалось, зарегистрированные нами процессы уплотнения сгустка (состо-

щего из эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и молекул растворимого фибрина) в крови, изъятой из правой почки нашего больного, протекали в 1,339 раз быстрее, чем у практически здоровых людей.

Аналогичные процессы в крови, изъятой из левой почки больного А., протекали еще активнее. А именно – в 2,214 раза быстрее, чем такие же процессы уплотнения сгустка, состоящего из красных клеток крови, кровяных пластинок, белых клеток крови и молекул растворимого (липкого, клейкого, обладающего адгезивными свойствами) фибрина, у ранее обследованных нами совершенно здоровых людей.

В свете вышеизложенного логично возник следующий вопрос – какова было роль молекул активного тромбина в данном процессе интенсивного формирования кровяного сгустка? Следует особо указать, что данный вопрос возник далеко неспроста. Его причиной также являлось резкое увеличение чувствительности тромбоцитарной фракции крови, изъятой из ренальных вен у обследованного нами пациента. Так, данная чувствительность к тромбиновому воздействию в венозной плазме, изъятой из левой почки больного А., превышала тот же показатель у практически здоровых людей в 1,589 раза, а в венозной плазме, забранной из правой почки, она была мощнее аналогичного физиологического уровня в 1,633 раза!

Итак, каким же образом мы могли бы ответить на ранее поставленный вопрос – о роли тромбина в интенсификации формирования кровяного сгустка в системе микроциркуляции почек нашего больного?

Для ответа на указанный вопрос мы использовали оценку тромбодинамического потенциала цельной крови, вытекающей из почек данного больного. Именно тромбодинамический потенциал крови отражает интересующие нас процессы взаимодействия активных молекул тромбина с фибриногеном в процессе его преобразования в плотный фибрин, осуществляемого ферментными эффектами фибриназы.

Так вот, как оказалось, тромбодинамический потенциал венозной цельной крови, забранной из правой почки нашего больного, превышал аналогичный показатель у практически

здоровых людей в 2,43 раза, а такой же потенциал венозной центральной крови, изъятой из левой почки нашего пациента, превышал соответствующий физиологический уровень в 3,517 раза!

Иными словами, в системе микроциркуляции почек больного А. активизированные молекулы тромбина и фибриназы принимали непосредственное и, что гораздо важнее, — крайне агрессивное участие в процессах формирования плотных сгустков крови. Таким образом, факт внутрирегионарной почечной тромбофилии, развившейся у нашего больного, был достоверно подтвержден!

Проводя дальнейший анализ изменений гемостаза, происходивших в системе почечной микроциркуляции больного А., следует, несомненно, осветить и то, что происходило с системой гемостаза, осуществляющей, в основном, за счет его тромбоцитарного звена у данного пациента. А именно, следовало оценить состояние процессов свертывания, противосвертывания, первичного и вторичного фибринолиза в плазме, содержащей тромбоциты. Именно в данной тромбоцитарной плазме, изъятой из правой почки нашего больного, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов составляла 87,87 УЕ.

Иными словами, тромбоциты, пройдя через систему микроциркуляции правой почки, обретали возможность в 1,4 раза интенсивнее осуществлять процессы сцепления и сжимания форменных элементов крови и молекул фибрина, при формировании кровяных сгустков, по сравнению с аналогичным физиологическим процессом. Тот же процесс происходил и в микроциркуляторной системе левой почки больного А., и он был в полтора раза активнее, нежели аналогичное явление осуществлялось в том же регионе у практически здоровых людей.

Такая тромбин-зависимая гиперреактивность кровяных пластинок крови, несомненно, должна была приводить к их вязкому метаморфозу. И действительно, результатом данного вязкого метаморфоза тромбоцитов являлось резкое увеличение активности тромбоксанов в крови, изъятой из почечных вен пациента А. Так, активность тромбоксанов в крови, за-

бранный из правой почки нашего пациента, превышала аналогичный физиологический уровень в 6,12 раза, а соответствующая активность ранее указанных простагландинов в крови, изъятой из левой почки обследуемого нами больного, превышала аналогичный уровень практически здоровых людей в 6,847 раза!

Учитывая интенсивность ране описанных процессов, вполне логично было предположить то, что кровяные пластинки в результате избыточного синтеза и экскреции тромбоксанов должны были в значительной степени утрачивать свои арахидоновые резервы. Данное предположение твердо основывалось на том факте, что именно в альфа-гранулах тромбоцитов из арахидоновых кислот и происходит синтез тромбоксанов. И именно указанное предположение получило свое достоверное подтверждение при анализе показателей фактической кинетической активности тромбоцитов, истекающих вместе с венозной кровью из почек нашего больного.

Так вот, как оказалось, фактическая кинетическая активность кровяных пластинок в системе микроциркуляции левой почки больного А., снижалась по сравнению с аналогичной активностью у практически здоровых людей на 10,23 процентов, а такая же активность тромбоцитов в системе микроциркуляции правой почки нашего пациента, снижалась по сравнению с аналогичной активностью у практически здоровых людей, — на 40,9 процентов!

Иными словами, тромбиновое рецепторное воздействие, осуществляющее в системе микроциркуляции почек, на кровяные пластинки, действительно привело с значительному снижению арахидоновых запасов кровяных пластинок. И, согласно полученным нами данным, именно явление активного источения арахидоновых запасов тромбоцитов, действительно имело место, в почках нашего больного.

С учетом вышеизложенных фактов, у любого исследователя патологий гемостаза, несомненно, должен был бы возникнуть вопрос — как же реагировали красные клетки крови на крайне интенсивный вязкий метаморфоз кровяных пластинок?

Ответом на данный вопрос, несомненно, должно было быть изучение антикинетической активности эритроцитов в системе ренальных вен нашего больного. В свете изложенного, следует особо отметить тот факт, что у практически здоровых людей эритроциты, пройдя через систему микроциркуляции почек, не обретают антикинетической активности. Данная активность приобретается красными клетками крови у совершенно здоровых людей только после прохождения красных клеток крови через печень и регионы верхних и нижних конечностей.

Однако в системе почечной микроциркуляции здоровых людей эритроциты утрачивают эту уникальную способность. Так вот, как оказалось в результате нашего исследования, антикинетическая активность эритроцитов в левой венозной ренальной крови составила 24,51 УЕ, а в крови, забранной из правой почки – 42,18 УЕ. Иными словами, несмотря на то, что эритроциты испытывали как тромбиновый, так и фибриназный прессинг, по мере прохождения через системы микроциркуляции почек нашего больного, красные клетки крови одновременно с этим получали возможность ограничить свое участие в процессах тромбообразования. За счет чего же осуществлялась данная возможность?

Ответов на данный вопрос может быть несколько. А именно – за счет активизации внутрирегионарной почечной антикоагулянтной системы, далее – за счет интенсификации системы внутриренального ферментативного фибринолиза. И, наконец, – за счет повышения активности системы неферментативного фибринолиза почек нашего больного.

Имели ли указанные выше предположения реальную основу? Ответ – несомненно, имели, но далеко не все! Так, содержание свободного гепарина в венозной крови, изъятой из правой почки, составляло всего лишь – $0,1 \times 10^{-2}$ г/л, а количество того же прямого антикоагулянты в левой ренальной венозной крови было еще меньшим, только – $0,083 \times 10^{-2}$ г/л. Данное падение содержания свободного гепарина в венозной системе почек ярко иллюстрируется и тем фактом, что у практически здоровых людей в венозной почечной

крови количество свободного гепарина составляло $0,232 \pm 0,015 \times 10^{-2}$ г/л! Разница очевидна.

Таким образом, резкое, и в значительной степени неадекватное, повышение антикинетической активности эритроцитов, происходящее по мере их прохождения через систему микроциркуляции почек нашего больного, – ни кем образом не могло быть связано с гепариновым воздействием на данные красные клетки крови!

В то же время, анализируя состояние ферментативной системы почек пациента А., мы выявили увеличение плазминовой активности в венозной крови, забранной из левой почки, до $72,0 \text{ mm}^2$, а в крови, изъятой из правой почки, до – $140,0 \text{ mm}^2$! Если сравнить указанные показатели плазминовой активности с физиологическим уровнем ($16,2 \pm 0,3 \text{ mm}^2$), то становится в значительной степени объясним ранее описанный факт неадекватно резкого повышения антикинетической активности эритроцитов в ренальной венозной крови нашего больного.

Исчерпывалось ли такое, крайне резкое, повышение антикинетической активности красных клеток крови в системе почечной микроциркуляции пациента А., только внутри регионарной активизацией ферментативного фибринолиза?

Нет, не исчерпывалось! Об этом свидетельствовало, интенсивное использование приносимых в почки нашего больного таких веществ, как гепарин и фибриноген. Так, с артериальной кровью из легких в почки нашего пациента доставлялось $0,146 \times 10^{-2}$ г/л свободного гепарина, но с венозной кровью из правой почки выносилось – $0,1 \times 10^{-2}$ г/л этого прямого антикоагулянта, а из левой почки, только – $0,083 \times 10^{-2}$ г/л, указанного ведущего фактора противосвертывающей системы крови!

Следовательно, нами был зарегистрирован феномен внутрипочечного потребления свободного гепарина, происходящий в ренальной системе микроциркуляции обследованного нами больного! Для чего же потреблялись молекулы свободного гепарина?

Чтобы ответить на поставленный вопрос, следует про-

анализировать путь молекул фибриногена из артериальной крови, через микроциркуляторное русло почек, в венозную ренальную кровь больного А. При данном анализе мы выяснили следующий факт. Так, количество фибриногена, приносимого в почки нашего больного с артериальной кровью, составляло 7,9 г/л.

В то же время количество этого главного субстрата свертывания, выносимого из системы микроциркуляции правой почки, составляло – 6,4 г/л, а уже из левой ренальной вены только – 5,7 г/л. Иными словами, и гепарин, и фибриноген, поступающий в систему микроциркуляции почек из артериального русла нашего больного, активно забирались этой структурой. Спрашивается, для чего?

Ответ на поставленный вопрос мы обнаружили, сопоставляя количество гепарин-фибриногена, приносимого с артериальной кровью в почки нашего пациента, с количеством гепарин-фибриногена, выносимого с венозной кровью из почек этого человека. Как оказалось, с артериальной кровью в почки больного А. поступало 2,375 г/л молекул гепарин-фибриногена, а уже из правой почки нашего пациента выносилось с венозной кровью – 3,0 г/л, этого агрессивного фактора системы неферментативного фибринолиза.

Иными словами, в правой почке (и в несколько меньшей степени – в левой почке) нашего больного самым активным образом и гепарин и фибриноген, приносимые в данный регион с артериальной кровью, интенсивно использовались системой микроциркуляции данных регионов для внутрисистемного образования гепарин-фибриногена. И, соответственно, в дальнейшем указанный разрушающий фибриновые (и другие) структуры компонент системы неферментативного фибринолиза направлялся в нижнюю полую вену и далее – через правое сердце, в систему микроциркуляции легких больного А. Несомненно, в том числе и активизацией внутрипочечного образования и дальнейшего использования гепарин-фибриногена можно было весьма достоверно объяснить активизацию антикинетической активности красных клеток, проходящих через систему микроциркуляции почек нашего больного. Так как, именно гепарин-фибриноген раз-

рушает те самые фибриновые мостики, которыми рецепторно связываются эритроциты в результате тромбиновой агрессии, осуществляющейся в почечном регионе нашего больного.

Спрашивается, насколько была выражена тромбиновая агрессия, осуществляющаяся в системе микроциркуляции почек у больного А., и какими механизмами данная агрессия могла быть реализована в указанном регионе?

Для ответа на указанный вопрос мы должны были провести дальнейший анализ гемостаза нашего пациента. А именно – нам следовало провести детальное изучение изменений гемостазиологических реакций, происходивших в тромбоцитарной плазме, как приносимой в почки артериями, так и вытекающей из ренальных вен нашего больного.

Анализируя графики тромбоэластограмм, записанных с нативной плазмой, полученной из почечных вен больного А., мы обнаружили следующие факты. Так, показатель «*t*» на графике тромбоэластограммы, записанной с тромбоцитарной плазмой, изъятой из правой почки нашего пациента, составил 13 мм, а аналогичный показатель тромбоцитарной тромбоэластограммы, записанной с нативной плазмой, забранной из левой почки, равнялся 11 мм. Если сравнить оба полученных результата с физиологическим уровнем, составляющим у практически здоровых людей – $18,5 \pm 1,0$ мм, то становится очевидным факт ускорения течения первой фазы свертывания в тромбоцитарной венозной почечной плазме нашего больного.

Иными словами, в системе почечной микроциркуляции больного А. происходило значительное ускорение образования активных молекул тромбопластина. Одновременно с этим, анализируя скорость течения второй фазы свертывания на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой нашего пациента, мы выявили факт интенсивного преобразования молекул протромбина в активные молекулы тромбина. На это указывало уменьшение показателя «*k*», который на графике тромбоэластограммы, записанной с нативной плазмой, изъятой из левой почки, составлял 15 мм, а на графике тромбоэластограммы, записанной с тромбоцитарной плазмой, забранной из правой ренальной артерии наше-

го пациента, равнялся 5 мм, при норме = $16,0 \pm 0,8$ мм. Интенсивность обеих процессов иллюстрировалось еще и тем, что на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из левой и правой почечных вен больного А., угловая константа альфа составляла 31 и 44 градусов соответственно, что было значительно больше, нежели у практически здоровых людей ($23,3 \pm 1,1$ градусов)! Следует отметить, что данный показатель, угловая константа альфа, одновременно отражает как структурные, так и хронометрические изменения, преимущественно первых двух фаз свертывания крови. Примечательно, что и течение третьей фазы свертывания в нативной плазме, забранной из почечных вен больного А., осуществлялось гораздо интенсивнее, чем в аналогичной плазме у практически здоровых людей. Этот феномен можно было отчетливо проследить по изменению показателя «*t*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, взятой как из левой, так и из правой почечных вен нашего пациента. Так, например, мы обнаружили, что показатель «*t*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из правой почки нашего больного, составлял – 42 мм, а у практически здоровых людей он равнялся лишь $67,8 \pm 3,0$ мм.

О чём же это могло свидетельствовать? О том, что как в правой, так и в левой почке, а – точнее в их микроциркуляторном русле, значительно ускорялось течение третьей фазы свертывания сгустка, состоящего как из фибриновых нитей, так и из кровяных пластинок. Итак, тот факт, что тромбоцитарная плазма нашего пациента несла мощный тромбофилический потенциал, был доказан.

Однако оставался вопрос – чем угрожал данный процесс организму этого больного? Для того чтобы ответить на поставленный вопрос, мы проанализировали показатели гемостаза, отражающие кинетические свойства тромбоцитарно-фибринового сгустка. Одним из самых достоверных таких показателей является показатель «*E*». Он отражает результат взаимодействия XIII фактора свертывания крови с молекулами фибриногена, ведущий к образованию фибрина. Фактически, данный показатель «*E*» на графиках тромбоэла-

стограмм, записанных с нативной плазмой, является маркером упруго-вязких свойств тромбоцитарно-фибринового сгустка. Так вот, после проведенного нами исследования показателя «*E*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из почечных вен нашего больного, мы получили следующие результаты. Как оказалось, зарегистрированные нами процессы уплотнения сгустка (состоящего из тромбоцитов и молекул фибрина) в нативной плазме, изъятой из правой почки нашего больного, протекали в 2,583 раза быстрее, чем у практически здоровых людей.

Примечательно, что аналогичные процессы в тромбоцитарной плазме, изъятой из левой почки больного А., протекали еще активнее. А именно – в 3,272 раза быстрее! Спрашивается, – какова же была роль тромбиновой агрессии в ранее описанных процессах?

Для ответа на указанный вопрос мы применили оценку тромбодинамического потенциала тромбоцитарной плазмы, забранной из почек данного больного. Потому что именно тромбодинамический потенциал, определенный на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, отражает интересующие нас процессы взаимодействия активных молекул тромбина с тромбоцитами и фибриногеном, в процессе его преобразования в плотный тромбоцитарно-фибриновый сгусток.

Так вот, как оказалось, тромбодинамический потенциал венозной нативной плазмы, забранной из левой почки нашего больного, превышал аналогичный показатель у практически здоровых людей – в 2,348 раза, а такой же потенциал венозной тромбоцитарной плазмы, изъятой из правой почки нашего пациента, превышал соответствующий физиологический уровень в 5,563 раза!

Иными словами, в системе микроциркуляции почек больного А. активизированные молекулы тромбина принимали непосредственное и, что гораздо важнее, – крайне агрессивное участие в процессах формирования плотных тромбоцитарно-фибриновых сгустков.

Как известно, в процессах формирования тромбоцитар-

но-фибриновых сгустков не только у молекул фибрина проявляются их контрактильные свойства. Аналогичными свойствами обладают и кровяные пластинки. Эти контрактильные свойства тромбоцитов проявляются вследствие их вязкого метаморфоза. С учетом вышеизложенного весьма было интересным проследить изменение кинетических свойств тромбоцитов в венозной почечной крови нашего пациента.

Так вот, анализируя как потенциальную, так и фактическую кинетическую активность кровяных пластинок, изъятых из ренальных вен больного А., мы обнаружили следующие факты. Как оказалось, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов в нативной плазме, забранной из правой почки нашего больного, составила 84,63 УЕ, а в тромбоцитарной плазме, изъятой из левой почки – 87,87 УЕ, тогда как аналогичный физиологический показатель составлял только – 60,31±0,13 УЕ.

Следовательно, действительно, существенное повышение упруго-вязких свойств тромбоцитарно-фибринового сгустка, происходившее в системе почечной микроциркуляции нашего больного, было в значительной степени обусловлено феноменом вязкого метаморфоза кровяных пластинок.

Мы уже неоднократно говорили о том, что вязкий метаморфоз тромбоцитов сопровождается синтезом и экскрецией из кровяных пластинок тромбоксанов. В этом свете, нам следует напомнить, что активность тромбоксанов в венозной системе правой почки нашего больного составляла 118 УЕ, а в аналогичной системе левой почки – 132 УЕ, тогда как, у практически здоровых людей этот показатель составлял только – 19,28±0,78 УЕ! Как известно, в процессе синтеза тромбоксанов, тромбоциты в своих альфа-гранулах используют содержащиеся там в резерве арахидоновые кислоты.

Насколько же опустошались арахидоновые резервы альфа-гранул тромбоцитов в процессе синтеза тромбоксанов в системе микроциркуляции почек у нашего больного? Для того чтобы ответить на данный вопрос, нам следует проанализировать так называемую фактическую кинетическую активность кровяных пластинок.

И вот, как оказалось, фактическая кинетическая активность тромбоцитов в венозной плазме, изъятой из левой почечной вены нашего пациента, составила 64,53 УЕ, а аналогичная активность кровяных пластинок, полученных из правой ренальной вены, равнялась только 42,46 УЕ, при физиологическом уровне в $71,88\pm0,72$ УЕ. Иными словами, тромбоциты, проходя через систему микроциркуляции почек больного А. и принимая самое активное участие в процессах вязкого метаморфоза и образования тромбоксанов, теряли весьма значительную часть своих арахидоновых резервов. Тем самым, они утрачивали, в существенной степени, возможность активно участвовать, в дальнейшем, в процессах гемокоагуляции в том регионе, в который они приносились с венозной почечной кровью больного А. А именно – в системе легочной микроциркуляции.

В свете вышеизложенного, нас также должно было заинтересовать, как же реагировала печень нашего больного на те избыточные молекулы активного тромбина, которые приносились в данный орган с артериальной кровью? Так, в отличие, от ситуации, происходящей в системе микроциркуляции почек, в микроциркуляторной системе печени больного А. тромбоциты практически не расходовали свои арахидоновые резервы в процессе как своего вязкого метаморфоза, так и в процессе активизации синтеза и экскреции тромбоксанов. Это тем более примечательно, что активность тромбоксанов в системе печеночной микроциркуляции больного А. составляла 88 УЕ, что было практически в 2 раза больше, нежели у совершенно здоровых людей.

Для того чтобы понять, насколько был интересен данный факт, следует обратиться к тому самому высокому показателю фактической кинетической активности тромбоцитов, который был нами зарегистрирован в венозной печеночной плазме нашего больного. Так вот, напоминаем – этот показатель был в 1,48 раза большим, нежели таковой показатель у практически здоровых людей. Иными словами, несмотря на мощнейшую активизацию синтеза тромбоксанов, тромбоциты по мере прохождения микроциркуляторного звена пе-

чени нашего пациента не только не утрачивали свои арахидоновые резервы, но напротив, их активно приобретали.

Откуда же кровяные пластинки могли восстанавливать содержание арахидоновых кислот в своих альфа-гранулах? Ответ мог быть достаточно прост – вероятно, из эндотелиоцитов микроциркуляторного русла печени нашего пациента. Насколько же был возможен предположенный нами процесс? И если это явление было возможным, то при каких условиях оно должно было осуществляться? Данный феномен был возможен только в той ситуации, когда фосфолипидные мембранны эндотелиоцитов повреждались, и их содержимое становилось доступным для окружающих, поврежденные эндотелиоциты форменных элементов крови. Таким образом, у нас и возникло предположение о том, что тромбоциты, проходя над поврежденными эндотелиоцитами в системе микроциркуляции печени больного А., буквально «всасывали» в себя их арахидоновые кислоты. Было ли это на самом деле? И если было, то чем это явление могло быть обусловлено? Ответить на указанный вопрос можно было следующим образом. Артериальная кровь, принося крайне большое количество активных молекул тромбина в систему печеночной микроциркуляции, должна была запускать внутрипеченочный ответ на угрозу внутрирегионарного тромбоза. Этим ответом должен был служить, в первую очередь, адекватный внутрипеченочный синтез плазмина.

Именно это и происходило. Так, синтез плазмина в системе микроциркуляции печени нашего больного превышал аналогичный физиологический уровень в 3,452 раза. А, как известно, плазмин является прямым активатором, так называемых, матричных металлопротеиназ.

Примечательно, что именно эти самые, матричные металлопротеиназы, являются главным разрушителем эндотелиоцитов. Следовательно, защитная, но крайне не адекватная, реакция фибринолитической системы печени, возникшая в ответ на артериальную тромбофилю, явилась тем самым провокатором разрушения эндотелиоцитов системы микроциркуляции печени. А это, в свою очередь, и дало возможность кровяным пластинкам не только восстановить их ара-

хидоновые резервы, но и даже пресытить ими свои альфа-гранулы. Соответственно, в свою очередь, все указанные ранее механизмы привели к тому, что тромбофилически измененная венозная печеночная кровь несла крайне выраженный потенциал тромбообразования далее и далее по венозной системе больного А., в его легочное микроциркуляторное русло.

С учетом ранее сказанного, представлялось актуальным, обсудить и тот вопрос, как же реагировали регионы верхних и нижних конечностей нашего больного на тромбиновую агрессию? Ведь именно с артериальной тромбоцитарной плазмой в данные системы микроциркуляции поступало в 1,788 раз больше активных молекул тромбина, нежели у практически здоровых людей.

Ответом на данную тромбиновую агрессию была внутрирегионарная тромбофилия. Причем данный феномен был существенное в системе микроциркуляции нижних конечностей нашего больного. Так, на тромбоэластограммах, записанных с цельной кровью, изъятой из общей подвздошной вены, показатель «*r*» равнялся 10 мм, а на аналогичном графике тромбоэластограммы, записанной с цельной кровью, изъятой из той же вены у практически здоровых людей он составлял $13,7 \pm 1,3$ мм. То есть в системе микроциркуляции нижних конечностей больного А. существенно усиливались процессы образования активного тромбопластина.

Кроме того, продолжая анализировать графики тромбоэластограмм, записанные с цельной кровью, полученной из общей подвздошной вены нашего больного, мы выявили значительное ускорение течения и второй фазы свертывания. Так, показатель «*k*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из данного сосудистого региона, составлял у больного А. 6 мм, а аналогичный физиологический показатель равнялся $12,1 \pm 1,1$ мм. Как известно, данный показатель «*k*» характеризует скорость течения второй фазы свертывания. Иными словами, он отражает скорость превращения протромбина в его активный вариант – в тромбин.

Так вот, как оказалось, скорость превращения протром-

бина в тромбин (осуществившаяся благодаря резко повышенной активности тромбопластина) в цельной крови, изъятой из общей подвздошной вены больного А., превышала аналогичный показатель у практически здоровых людей в 2,017 раза!

Таким образом, у больного А. в микроциркуляторном русле нижних конечностей значительно активизировалось как образование активного тромбопластина, так и интенсифицировалось превращение протромбиновых молекул в тромбиновые. Интенсивность (и даже правильнее сказать – агрессивность) обоих процессов иллюстрировалось еще и тем, что на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из общей подвздошной вены больного А., угловая константа альфа составляла 40 градусов, что было в 1,465 раза больше, нежели у практически здоровых людей! Следует отметить, что данный показатель, угловая константа альфа, одновременно отражает как структурные, так и хронометрические изменения, происходящие преимущественно во время развития первых двух фаз свертывания крови. А раз это так, то из вышеизложенного следует, что цельная кровь, выносимая из региона нижних конечностей больного А., несла в себе мощный тромбофилический потенциал. При этом, следует отметить, что именно данная кровь, с этим агрессивным потенциалом, осуществляла свое движение далее и далее, через систему нижней полой вены, через правое предсердие, через правый желудочек, и наконец – протекая по легочной артерии, поступала в систему микроциркуляции легких нашего больного!

Итак, тот факт, что цельная венозная кровь, вытекающая из нижних конечностей нашего пациента, несла в себе мощный тромбофилический потенциал, и далее, и далее, по мере своего продвижения в другие регионы, приносила угрозу тромбозов, – нами был доказан. Однако возникал вопрос – чем же угрожал данный процесс всему организму больного А.?

Для того чтобы ответить на поставленный вопрос, мы должны были проанализировать показатели гемостаза, отражающие кинетические свойства кровяного сгустка. Таковым,

весьма достоверным индексом, является показатель «Е». Он отражает результат взаимодействия фибриназы с молекулами фибриногена, ведущий к образованию фибрина. Фактически, данный показатель «Е», анализируемый на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, является маркером упруго-вязких свойств кровяного сгустка. Примечательно, что именно в системе микроциркуляции нижних конечностей активность фибриназы значительно превышала свой физиологический уровень – в 2,047 раза!

Так вот, после проведенного нами исследования показателя «Е» на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, изъятой из общей подвздошной вены нашего больного, мы получили следующие результаты. Как оказалось, зарегистрированные нами процессы уплотнения сгустка (состоящего из эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и молекул растворимого фибрина – липкого, клейкого, и обладающего адгезивными свойствами) в крови, изъятой из общей подвздошной вены нашего больного, протекали в 1,961 раз быстрее, чем у практически здоровых людей! Справивается – какова же была роль тромбиновой агрессии в ранее описанных процессах?

Для ответа на указанный вопрос мы применили оценку тромбодинамического потенциала крови, забранной из общей подвздошной вены больного А. Потому что – именно тромбодинамический потенциал, определенный на графиках тромбоэластограмм, записанных с цельной кровью, отражает интересующие нас процессы взаимодействия активных молекул тромбина с тромбоцитами, эритроцитами, лейкоцитами и фибриногеном, в процессе его преобразования в плотный кровяной сгусток.

Так вот, как оказалось, тромбодинамический потенциал крови, забранной из подвздошной вены нашего больного, превышал аналогичный показатель у практически здоровых людей в 4,121 раза! Иными словами, в системе микроциркуляции ног больного А., – активированные молекулы тромбина принимали непосредственное и, что гораздо важнее, – крайне агрессивное участие в процессах формирования плотных смешанных кровяных сгустков.

Как известно, в процессах формирования смешенных сгустков крови, не только у молекул фибрина проявляются их контрактильные свойства. Аналогичными свойствами обладают и кровяные пластинки. Эти контрактильные свойства тромбоцитов проявляются, в том числе, и вследствие их вязкого метаморфоза. С учетом вышеизложенного, весьма было интересным проследить изменение кинетических свойств тромбоцитов в системе микроциркуляции нижних конечностей у нашего пациента.

Так вот, анализируя как потенциальную, так и фактическую кинетическую активность кровяных пластинок, изъятых из общей подвздошной вены больного А., мы обнаружили следующие факты. Как оказалось, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов в системе микроциркуляции ног нашего больного составила 50,23 УЕ, тогда как аналогичный физиологический показатель составлял $53,75 \pm 0,13$ УЕ. Следовательно, существенное повышение упруго-вязких свойств смешанного кровяного сгустка, происходившее в системе микроциркуляции ног нашего больного, было в значительной степени обусловлено феноменом вязкого метаморфоза кровяных пластинок, уменьшающим арахидоновые запасы альфа-гранул тромбоцитов.

В то же время мы уже неоднократно говорили о том, что вязкий метаморфоз тромбоцитов сопровождается синтезом и экскрецией из кровяных пластинок тромбоксанов. В этом свете, нам следует напомнить, что активность тромбоксанов в системе микроциркуляции нижних конечностей нашего больного составляла 147 УЕ, тогда как у практически здоровых людей этот показатель составлял только $49,34 \pm 5,56$ УЕ! Насколько же опустошились арахидоновые резервы альфа-гранул тромбоцитов в процессе вязкого метаморфоза кровяных пластинок и синтеза тромбоксанов в системе микроциркуляции ног нашего больного?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, нам следовало проанализировать фактическую кинетическую активность кровяных пластинок. И вот, как оказалось, фактическая кинетическая активность тромбоцитов в системе микроциркуляции

нижних конечностей у нашего пациента составила 133,93 УЕ, при физиологическом уровне в – $34,76 \pm 0,73$ УЕ!!!

Иными словами, тромбоциты, проходя через систему микроциркуляции ног больного А. и принимая самое активное участие в процессах вязкого метаморфоза и образования тромбоксанов, не только не теряли весьма значительную часть своих арахидоновых резервов, но напротив, принимали в свои альфа-гранулы избыточное количество арахидоновых кислот! За счет чего же данный феномен мог бы осуществляться?

Ответ может быть достаточно прост – из эндотелиоцитов микроциркуляторного русла нижних конечностей нашего пациента. Спрашивается, реально ли возможен предполагаемый нами процесс? И если это явление возможно, то при каких условиях оно должно было осуществляться?

Оказывается, данный феномен был возможен только в той ситуации, когда наружные мембранны эндотелиоцитов повреждались, а их содержимое становилось доступным для окружающих их кровяных пластинок. Таким образом, у нас и возникло предположение о том, что тромбоциты, проходя над поврежденными эндотелиоцитами системы микроциркуляции ног больного А., адсорбировали в свои альфа-гранулы их арахидоновые кислоты. Могло ли это быть на самом деле? И если это было, то чем же данное предполагаемое явление могло быть обусловлено?

Ответить на указанный вопрос можно следующим образом. Артериальная кровь, принося крайне избыточное количество молекул тромбина в систему микроциркуляции нижних конечностей, должна была запустить внутрирегионарный ответ на угрозу тромбоза. Этим ответом должен был в свою очередь служить – адекватный синтез плазмина. Именно это и происходило – образование плазмина в системе микроциркуляции нижних конечностей у больного А. было настолько интенсивным, что превышало физиологический уровень в 6 раз!

Однако, как известно, в системе микроциркуляции ног нет физиологических механизмов, осуществляющих синтез

плазмина. Для того чтобы понять данный феномен, нам следовало оценить количество предшественников активного плазмина, приносимых с артериальной кровью в систему микроциркуляции нижних конечностей нашего больного. И вот, как оказалось, с артериальной кровью в систему микроциркуляции ног нашего пациента приносилось в 9,533 раза больше активаторов плазминогена, нежели у практически здоровых людей. И соответственно, именно из-за этого феномена в регионе нижних конечностей больного А. происходило такое интенсивное образование плазмина, исключающее процессы локального (внутрирегионарного) синтеза этого агрессивного фибринолитического фермента. А, как известно, плазмин является не только мощным фибринолитическим агентом, но и прямым активатором матричных металлопротеиназ.

В то же время именно матричные металлопротеиназы являются главным разрушителем эндотелиоцитов. Следовательно, защитная, но крайне не адекватная, реакция фибринолитической системы микроциркуляции нижних конечностей, возникшая в ответ на артериальную тромбофилюю, являлась именно тем самым инициатором разрушения эндотелиоцитов системы микроциркуляции ног нашего пациента. Таким образом, все это, в свою очередь и дало возможность кровяным пластинкам не только восстановить их арахидоновые резервы, но и даже пресытить ими свои альфа-гранулы. Иными словами, венозная кровь, поступающая из системы микроциркуляции нижних конечностей больного А. в нижнюю полую вену и далее, через правое сердце в легкие, несла с собой не только тромбофилический, но и тромбогеморрагический потенциал!

Спрашивается, как должна была реагировать система микроциркуляции легких нашего больного на столь многочисленные и крайне агрессивные вещества, приносимые в данную зону из почек, печени, рук и ног данного пациента?

Для того что бы ответить на указанный вопрос, несомненно, следовало провести анализ внутрирегионарного легочного (и транс-легочного) гемостаза больного А. В результате проведенного анализа мы обнаружили следующие

примечательные факты. Так, на тромбоэластограмме, записанной с цельной артериальной кровью, изъятой из аорты больного А., показатель «*r*» равнялся 6мм, а на аналогичном графике тромбоэластограммы, записанной с цельной кровью, изъятой из артериального русла у практически здоровых людей, он составлял $23,4 \pm 1,6$ мм. То есть в системе микроциркуляции легких больного А. резко усиливались процессы образования активного тромбопластина.

Кроме того, продолжая анализировать графики тромбоэластограмм, записанные с цельной артериальной кровью нашего пациента, мы выявили значительное ускорение течения и второй фазы свертывания. Так, показатель «*k*» на графике тромбоэластограммы, записанной с цельной артериальной кровью больного А., составлял 5 мм, а аналогичный показатель, у практически здоровых людей равнялся 17 мм. Данный показатель характеризует скорость течения второй фазы свертывания. Иными словами, он отражает скорость превращения протромбина в его активный вариант – в тромбин. Так вот, скорость превращения протромбина в тромбин (осуществившаяся благодаря резко повышенной активности тромбопластина) в цельной артериальной крови больного А., – превышала аналогичный показатель у практически здоровых людей в 3,56 раза!

То есть в легких больного А. резко активизировалось как образование активного тромбопластина, так и интенсифицировалось превращение протромбиновых молекул в тромбиновые. Выраженность обоих процессов иллюстрировалась еще и тем, что на графике тромбоэластограмм записанных с цельной артериальной кровью, изъятой у нашего больного, угловая константа альфа составляла 56 градусов, что было в 3,333 раза больше, нежели у практически здоровых людей!

Следует отметить, что данный показатель, – угловая константа альфа, одновременно отражает как структурные, так и хронометрические изменения, преимущественно первых двух фаз свертывания крови. Примечательно, что и течение третьей фазы свертывания в цельной крови, забранной из артериального русла нашего больного А., осуществлялось многократно интенсивнее, чем в аналогичной крови у прак-

тически здоровых людей. Этот феномен можно было отчетливо проследить по изменению показателя «*t*» на графике тромбоэластограммы, записанной с цельной артериальной кровью нашего пациента. Так, анализируя полученные нами данные, мы обнаружили, что показатель «*t*» на графике тромбоэластограммы, записанной с цельной артериальной кровью нашего пациента, составлял 40 мм, тогда как аналогичный показатель у практически здоровых людей равнялся $86,4 \pm 3,0$ мм. О чём же это могло свидетельствовать?

О том, что в микроциркуляторном русле легких больного А. значительно ускорялось течение третьей фазы свертывания цельной крови. Как известно, в данной фазе происходит активное преобразование молекул фибринопептида А (под влиянием фибриназы) в начале в макромолекулы растворимого фибрина, а затем и в макромолекулы так называемого не растворимого фибрина, являющегося главной основой для любого сгустка или тромба. Так вот, скорость течения третьей фазы свертывания цельной крови, изъятой из артериального русла нашего больного, была больше физиологической нормы в 2,16 раза! Таким образом, полученные нами данные вновь свидетельствовали о феномене внутрилегочной тромбофилии, развившейся у нашего больного. Это, с одной стороны. А с другой стороны – указанные факты явно демонстрировали явление активного внутрилегочной полимеризации фибринопептидов типа А.

Для того чтобы понять, насколько этот феномен был опасен легочной системе микроциркуляции больного А., следует обратиться к так называемому показателю тотального времени свертывания – «*T*». Данный показатель отражает скорость течения всех трех фаз свертывания крови – от самых начальных процессов активизации тромбопластина, до финала – процесса образования плотного фибринового сгустка.

Так вот, как оказалось, в результате проведенного нами анализа графика тромбоэластограммы, записанной с цельной артериальной кровью, тотальное время свертывания, в данном регионе больного А., осуществлялось в 2,4 раза быстрее, нежели у практически здоровых людей. А именно,

тотальное время свертывания цельной крови, изъятой из артериального русла нашего пациента, составляло 51 мм. Таким образом, тотальное время свертывания цельной крови, происходившее в системе микроциркуляции легких нашего больного, отражало крайне опасную тенденцию к тромбообразованию. Чем же угрожал данный процесс организму нашего пациента?

Для того чтобы ответить на поставленный вопрос, мы проанализировали показатели гемостаза, отражающие кинетические свойства кровяного сгустка. Одним из самых достоверных таковых показателей является индекс «*E*». Он отражает результат взаимодействия XIII фактора свертывания крови с молекулами фибриногена, ведущий к образованию фибрина. Фактически, данный показатель «*E*» является маркером упруго-вязких свойств сгустка (состоящего из эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и молекул растворимого фибрина – липкого, клейкого и обладающего выраженным адгезивными свойствами).

Примечательно, что именно в данном сосудистом регионе активность фибриназы значительно превышала свой физиологический уровень. А именно, в артериальной крови, изъятой из аорты больного А., – активность фибринстабилизирующего фактора составляла 275 ЕД. Для сравнения, мы должны напомнить, что активность XIII фактора свертывания, зарегистрированная в крови, изъятой из артериального дерева у обследованных нами практически здоровых людей, составляла всего лишь $107,8 \pm 2,57$ ЕД.

Иными словами, в системе микроциркуляции легких нашего больного происходило крайне интенсивное повышение активности одного из ключевых факторов системы свертывания крови (фибриназы), что превышало физиологический уровень в 2,6 раза! Так вот, именно резкое повышение активности фибринстабилизирующего фактора в легких нашего пациента и приводило к повышению упруго-вязких свойств цельного артериального кровяного сгустка в 1,65 раза, по сравнению с аналогичным физиологическим уровнем.

Ну и конечно, в свете выше изложенного, логично

возникал и другой вопрос — какова была роль молекул активного тромбина в данном процессе интенсивного формирования кровяного сгустка? Следует особо указать, что данный вопрос возник далеко неспроста. Его причиной, в первую очередь являлось резкое увеличение чувствительности к воздействию тромбиновых молекул тромбоцитарной фракции крови, изъятой из артериального русла у обследованного нами пациента. Данная чувствительность тромбоцитов к тромбиновому воздействию существенно превышала тот же показатель у практически здоровых людей! Итак, таким же образом мы могли бы ответить на поставленный вопрос о роли тромбина в интенсификации формирования кровяного сгустка в системе микроциркуляции легких нашего больного?

Для ответа на указанный вопрос мы использовали оценку тромбодинамического потенциала цельной артериальной крови данного больного — ведь именно тромбодинамический потенциал цельной крови отражает интересующие нас процессы взаимодействия активных молекул тромбина с фибронгеном в процессе его преобразования в плотный фибрин, осуществляемые ферментными эффектами фибриназы.

Так вот, как оказалось, тромбодинамический потенциал цельной крови, забранной из артериального русла нашего больного, превышал аналогичный показатель у практически здоровых людей в 5,53 раза! Иными словами, в системе микроциркуляции легких больного А., активизированные молекулы тромбина и фибриназы принимали непосредственное и, что гораздо важнее, крайне агрессивное участие в процессах формирования плотных сгустков крови. Таким образом, факт внутрирегионарной легочной тромбофилии, развившейся у нашего больного, был достоверно подтвержден!

Проводя дальнейший анализ изменений гемостаза, происходивших в системе легочной микроциркуляции больного А., следует, несомненно, осветить и тот факт, что же происходило с данной регионарной системой гемостаза, осуществляющей в основном за счет активизации тромбоцитарного

звена. А именно, следовало оценить состояние механизмов свертывания, противосвертывания, первичного и вторичного фибринолиза в плазме, содержащей тромбоциты.

Так вот, как оказалось, именно в данной тромбоцитарной плазме, изъятой из артериального русла нашего больного, потенциальная кинетическая активность тромбоцитов составляла 78,98 УЕ. Иными словами, тромбоциты, пройдя через систему микроциркуляции легких, обретали возможность в 1,22 раза интенсивнее осуществлять процессы сцепления и сжимания форменных элементов крови и молекул фибринина при формировании кровяных сгустков, по сравнению с аналогичным физиологическим процессом. Такая тромбин зависимая, повышенная реактивность кровяных пластинок крови, должна была приводить к их вязкому метаморфозу. И действительно, результатом данного вязкого метаморфоза тромбоцитов являлось резкое увеличение активности тромбоксанов в крови, изъятой из артериального региона пациента А. Так, активность тромбоксанов в крови, забранной из аорты нашего пациента, превышала аналогичный физиологический уровень в 2,547 раза!

С учетом выше изложенных фактов, несомненно, должен был бы возникнуть другой вопрос — как же реагировали красные клетки крови на крайне интенсивный вязкий метаморфоз кровяных пластинок? Ответом на данный вопрос, несомненно, должен был быть анализ антикинетической активности эритроцитов в системе микроциркуляции легких у нашего больного. В свете выше изложенного, следует особо отметить и тот факт, что у практически здоровых людей эритроциты, пройдя через систему микроциркуляции легких, не приобретают указанной антикинетической активности. Данная активность приобретается красными клетками крови у совершенно здоровых людей только после прохождения красных клеток крови либо через печень, либо через регионы верхних и нижних конечностей. Однако в системе легочной микроциркуляции здоровых людей эритроциты утрачивают эту уникальную способность. Так вот, как оказалось, в результате нашего исследования, антикинетическая

активность эритроцитов в артериальной крови нашего больного составила 15,95 УЕ.

Иными словами, эритроциты, испытывая как тромбино- вый, так и фибриназный прессинг, по мере похождения через систему микроциркуляции легких больного А., все равно получали в данной системе свойство активно противостоять тромбофилии! И что весьма интересно, красные клетки крови больного А., одновременно с этим, получали возможность ограничивать свое участие в процессах внутрилегочного тромбообразования. За счет чего же появились описанные выше свойства и возможности эритроцитов?

Ответов на данный вопрос могло быть несколько. А именно, во-первых – за счет активизации внутрирегионарной легочной антикоагулянтной системы, во-вторых – за счет интенсификации системы внутрилегочного ферментативного фибринолиза, и, наконец, в-третьих – за счет повышения активности системы неферментативного фибринолиза в легких нашего больного. Имели ли указанные выше предположения реальную основу?

Ответ – несомненно, имели, но далеко не все! Так, содержание свободного гепарина в крови, изъятой из аорты нашего пациента, составляло всего лишь – $0,146 \times 10^{-2}$ г/л, а количество того же прямого антикоагулянта в артериальной крови, забранной у практически здоровых людей, равнялось $0,431 \pm 0,021 \times 10^{-2}$ г/л. Иными словами, резкое и в значительной степени неадекватное повышение антикинетической активности эритроцитов, происходящее по мере их прохождения через систему микроциркуляции легких нашего больного, – ни коем образом не могло быть связано с гепариновым воздействием на данные красные клетки крови! В то же время, анализируя состояние ферментативной системы легких пациента А., мы выявили увеличение активности активаторов плазминогена в цельной крови, забранной из аорты, до 286 мм²! Если сравнить указанный показатель с физиологическим уровнем ($30,0 \pm 1,1$ мм²), то становится в значительной степени объясним ранее описанный нами факт

неадекватно резкого повышения антикинетической активности эритроцитов в артериальной крови нашего больного.

Искрепывалось ли такое крайне резкое повышение антикинетической активности красных клеток крови в системе легочной микроциркуляции пациента А. только внутрирегионарной активизацией ферментативного фибринолиза? Нет, не исчрпывалось! Так, у нашего больного, в системе микроциркуляции легких, происходили и процессы крайне интенсивного образования такого агрессивного фактора системы неферментативного фибринолиза, как гепарин-фибриноген. Его содержание в артериальной крови у нашего пациента достигало 2,375 г/л., что было в 8,482 раза большим аналогичного физиологического уровня! К чему же приводило такое крайне явно не адекватное увеличение синтеза гепарин-фибриногена в системе микроциркуляции легких нашего больного?

Ответ достаточно прост. По нашему мнению, данный весьма агрессивный фактор использовался системой микроциркуляции легких нашего пациента для разрушения фибриновых связей между красными кровяными клетками, проходящими через его легкие. И именно разрушением фибриновых мостиков можно было весьма достоверно объяснить активизацию антикинетической активности красных клеток, проходящих через систему микроциркуляции легких нашего больного. Так как, именно гепарин-фибриноген разрушает те самые фибриновые мостики, которыми рецепторно связываются эритроциты.

Спрашивается, насколько была выражена тромбиновая агрессия, осуществляемая в системе микроциркуляции легких у больного А., и какими механизмами данная агрессия могла быть реализована в указанном регионе? Для ответа на указанный вопрос мы должны были провести дальнейший анализ гемостаза нашего пациента. А именно – нам следовало провести детальное изучение изменений гемостазиологических реакций, происходивших в тромбоцитарной плазме, забранной из артериального русла нашего больного.

Анализируя графики тромбоэластограмм, записанных с

нативной плазмой, полученной из аорты больного А., мы обнаружили следующие факты. Так, показатель «*r*» на графике тромбоэластограммы, записанной с тромбоцитарной плазмой, изъятой из артериального русла нашего пациента, составил 5мм, а аналогичный показатель тромбоцитарной тромбоэластограммы, записанной с нативной плазмой, забранной из такого же региона у практически здоровых людей, равнялся $20,3 \pm 1,5$ мм. Если сравнить эти цифры, то становится очевидным факт ускорения течения первой фазы свертывания в тромбоцитарной артериальной плазме нашего больного в 4,06 раза!

Иными словами, в системе легочной микроциркуляции больного А. происходило значительное ускорение образования активных молекул тромбопластина. Одновременно с этим, анализируя скорость течения второй фазы свертывания на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой нашего пациента, мы выявили факт интенсивного преобразования молекул протромбина в активные молекулы тромбина. На это указывало уменьшение показателя «*k*», который на графике тромбоэластограммы, записанной с нативной плазмой, изъятой из артериального русла нашего больного составлял 2 мм, а на графике тромбоэластограммы записанной с тромбоцитарной плазмой, забранной из такого же сосудистого региона у практически здоровых людей, равнялся $15,2 \pm 1,0$ мм. Интенсивность указанных выше процессов иллюстрировалось еще и тем, что на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из артериального русла больного А., угловая константа альфа составляла 69 градусов, что было значительно больше, нежели у практически здоровых людей ($22,0 \pm 1,7$ градусов)!

Одновременно с этим, анализируя график тромбоэластограммы, записанный с тромбоцитарной плазмой, забранной из артериальной системы у больного А., – необходимо подчеркнуть тот факт, что показатель тромбоэластографического индекса «*i*» на указанных графиках превышал аналогичный физиологический уровень в 4,656 раза! Следует отметить, что данный показатель, и вместе с ним, – угловая

константа альфа одновременно отражают как структурные, так и хронометрические изменения, преимущественно первых двух фаз свертывания крови.

Примечательно, что и течение третьей фазы свертывания в нативной плазме, забранной из системы микроциркуляции легких нашего больного А., осуществлялось гораздо интенсивнее, чем в аналогичной плазме у практически здоровых людей. Этот феномен можно было отчетливо проследить по изменению показателя «*m*» на графиках тромбоэластограмм записанных с тромбоцитарной плазмой, взятой из артериального русла нашего пациента.

Так, например, мы обнаружили, что показатель «*m*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из аорты нашего больного, составлял 21 мм, а у практически здоровых людей он равнялся $66,7 \pm 2,7$ мм! О чём же это могло свидетельствовать?

О том, что в легочном микроциркуляторном русле значительно ускорялось течение третьей фазы свертывания сгустка, состоящего как из фибриновых нитей, так и из кровяных пластинок. Таким образом, тот факт, что тромбоцитарная плазма, выносимая из малого круга кровообращения нашего пациента, несла мощный тромбофилический потенциал, был нами достоверно доказан! Однако оставался еще один крайне важный вопрос – чем угрожал данный процесс организму этого больного?

Для того чтобы ответить на поставленный вопрос, мы проанализировали показатели гемостаза, отражающие кинетические свойства тромбоцитарно-фибринового сгустка. Таковым весьма достоверным показателем является показатель «*E*». Он отражает результат взаимодействия XIII фактора свертывания крови с молекулами фибриногена, ведущий к образованию фибрина. Практически, показатель «*E*» на графиках тромбоэластограмм, записанных с нативной плазмой, является маркером упруго-вязких свойств тромбоцитарно-фибринового сгустка.

С учетом выше изложенного, после проведенного нами исследования показателя «*E*» на графиках тромбоэластограмм,

записанных с тромбоцитарной плазмой, изъятой из артериальной зоны нашего больного, мы получили следующие результаты. Как оказалось, зарегистрированные нами процессы уплотнения сгустка (состоящего из тромбоцитов и молекул растворимого фибрин) в нативной плазме, изъятой из аорты нашего больного, протекали в 1,965 раза быстрее, чем у практически здоровых людей. Несомненно, в свете указанных явлений должен был возникнуть и другой следующий вопрос. И данный вопрос был таким – какова же была роль тромбиновой агрессии в ранее описанных процессах?

Для ответа на указанный вопрос мы применили оценку тромбодинамического потенциала тромбоцитарной плазмы, забранной из артериального русла данного больного. Потому что именно тромбодинамический потенциал, определенный на графиках тромбоэластограмм, записанных с тромбоцитарной плазмой, отражает интересующие нас процессы взаимодействия активных молекул тромбина с тромбоцитами и фибриногеном, в процессе его преобразования в плотный тромбоцитарно-фибриновый сгусток. Так вот, как оказалось, тромбодинамический потенциал артериальной нативной плазмы, забранной у нашего больного, превышал аналогичный показатель у практически здоровых людей в 12,291 раз!

Иными словами, в системе микроциркуляции легких больного А. активизированные молекулы тромбина принимали непосредственное и, что гораздо важнее, – крайне агрессивное участие в процессах формирования плотных тромбоцитарно-фибриновых сгустков.

Кроме того, мы выяснили и другие примечательные факты. Так, в артериальной крови нашего пациента регистрировалось максимальное количество спонтанных тромбоцитарных агрегатов – 27%. Кроме того, в артериальной крови больного А., в отличие от крови, забранной из других сосудистых регионов, появлялось значительное количество антиплазминов (12 mm^2) и ингибиторов активаторов плазминогена (4 mm^2).

Иными словами, весьма большое количество тканевых факторов гемостаза, выявленное нами в артериальной крови больного А., свидетельствовало об интенсивных процессах разрушения системы легочной микроциркуляции. Примечательно, что количество гепарина, синтезируемое в системе легочной микроциркуляции больного А., было гораздо меньшим, нежели в крови, изъятой из аналогичного сосудистого региона, у практически здоровых людей. Разница составляла – три раза! То есть синтетическая способность тучных клеток, направленная на необходимое, в данной ситуации, образование гепарина, была буквально угнетена в легких нашего больного.

В то же время уровень антитромбина-III у больного А. практически не снижался, зато содержание бета-фibrinогена, гепарин-фибриногена, фибрин-мономеров и продуктов деградации фибрин-фибриногена (в артериальной крови) значительно превышало физиологический уровень (2,65 г/л, 2,375 г/л, 1,15 г/л и 0,48 г/л соответственно). Кроме того, следует отметить и тот факт, что в артериальной крови было меньше всего тромбоцитов, по сравнению с их уровнем в крови, полученной из других сосудистых регионов. Так, в крови, изъятой из аорты, количество кровяных пластинок составляло 215×10^9 клеток в литре крови, а, например, в крови, изъятой из печеночной вены, количество тромбоцитов составляло $363,0 \times 10^9$ клеток в литре крови. Иными словами, весьма значительная часть кровяных пластинок заканчивала свою жизнь в системе микроциркуляции легких данного больного.

Таким образом, агрессивные патологические изменения гемостаза у больного А. вызывали не только гиперкоагуляцию, содействовали внутрилегочному разрушению тромбоцитов и образованию в данной системе микроциркуляции большого количества тромбоцитарных агрегатов, но и тем самым запускали первичные пути атерогенеза (именно это и было зарегистрировано нами при ангиографическом исследовании больного А.).

Глава 9

Роль патологии тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы в атерогенезе

Подводя итог исследованиям гемостаза в различных сосудистых регионах у больных с начальными атеросклеротическими изменениями в аорте и ее магистральных ветвях, мы попытались представить, в данной главе нашей монографии, основные гемостазиологические механизмы патогенеза атеросклероза.

Как и у всех здоровых лиц, кровеносные сосуды обследованных нами пациентов должны были бы подвергаться «физиологической травматизации», существующей в норме (Балуда В.П. и др., 1980). Это явление, в свою очередь, провоцировало локальные процессы активизации системы свертывания (Фермилен Ж., Ферстрате М., 1984), описанные нами ранее (Воробьев В.Б., 2004), приводившие к избыточному образованию тромбина. В физиологических условиях активизация свертывающих механизмов является гуморальным стимулом активизации противосвертывающей системы крови (Иванов Е.П., 1983). Данные феномены подробно описаны нами в монографии, посвященной физиологическим особенностям гемостаза в различных сосудистых регионах организма здорового человека (Воробьев В.Б., 2004).

Так вот, как было указано нами ранее (Воробьев В.Б., 2004), ведущая роль в формировании адекватных ответов противосвертывающей системы крови на гипертромбинемию принадлежит (по всей вероятности) – тромбин–тромбомодулин–протеин-С системе. Данная система после рецепторного взаимодействия с тромбином обеспечивает в необходимом количестве синтез: простациклина, гепарина, антитромбина-III, активаторов плазминогена, плазминогена и плазмина. Соответственно, гепарин, образовавшийся вследствие активации тромбин–тромбомодулин–протеин-С системы, исполь-

зуется организмом для инактивации избыточных молекул свободного тромбина. Антитромбин-III не просто принимает участие в инактивации свободно циркулирующих избыточно образовавшихся молекул тромбина, но потенцирует соответствующую активность гепарина. Причем всего лишь одна молекула антитромбина-III обладает возможностью активизировать до одной тысячи молекул гепарина (Воробьев В.Б., 2004). И наконец, образовавшийся, вследствие активизации тромбин–тромбомодулин–протеин-С системы, простациклин самым активным образом участвует в процессах заживления ранеев поврежденных эндотелиальных зон (Cootto A.K. et al., 1984, Fitscha P. et al., 1984, Goos H. et al., 1984, Mentz P. et al., 1984, Muller B. et al., 1984, Smith E.F. et al., 1984, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985, Смирнов В.Н., Репин В.С., 1985, Целуйко В.И. и др., 1987, Габриелян Э.С. и др., 1988).

В свете выше изложенных фактов, весьма примечателен тот феномен, что основная часть простациклина синтезируется в организме человека именно в эндотелиоцитах. Сама же простациклин-синтетаза локализуется в эндоплазматической сети эндотелиальных клеток (Spisni E., et al., 2001). Экскретируемый из эндотелиальных клеток в сосудистое русло простациклин выполняет роль мощного вазодилататора (Shimokawa H., 1999, Magness R.R., et al., 2000).

Одновременно со своим сосудорасширяющим эффектом, простациклин обладает довольно разнообразными функциями, включая, например, свойство ингибиовать пролиферацию клеток гладких мышц (Okahara K., et al., 1998). По данным Kahn N. и его соавторов, опубликованным в 2001 году, простациклин активно ингибирует процессы скопления тромбоцитов. Кроме того, простациклин стабилизирует проницаемость эндотелия сосудов, поддерживает нормальный энергообмен в сосудистой стенке, обладает выраженным антисклеротическим эффектом и антихолестериновым действием (Cootto A.K. et al., 1984, Fitscha P. et al., 1984, Goos H. et al., 1984, Mentz P. et al., 1984, Muller B. et al., 1984, Smith E.F. et al., 1984, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985, Смирнов В.Н., Репин В.С., 1985, Целуйко В.И. и др., 1987, Габриелян Э.С. и др., 1988). Кроме того, простациклин подав-

ляет пролиферативную активность гладкомышечных клеток артерий, поддерживает нормальный дзета-потенциал эндотелия и форменных элементов крови (Балуда В.П., Лукоянова Т.М., 1981, Зубаиров Д.М., Андрушко Н.А., 1981, Fitzgerald G.A. et al., 1984, Fitscha P. et al., 1984, Kovacs I.B., O'Grady J., 1984, Smith D.L. et al., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1988).

В то же время простациклин: стимулирует синтез антагонистов кальциевого насоса, обладает выраженным мемраностабилизирующим действием, понижает чувствительность мембран к ионам Ca^{++} , повышает продолжительность жизни форменных элементов крови и блокирует механизмы их разрушения (Балуда В.П. и др., 1980, De Clerck F., David J.L., 1981, Вашкинель В.К., Петров М.Н., 1982, Fitscha P. et al., 1984, Goos H. et al., 1984, Kovacs I.B., O'Grady J., 1984, Mentz P., Pawelski K.E., 1984, Mest H.J., Winkler J., 1984, Muller B. et al., 1984, Smith E.F. et al., 1984, Szekeres L. et al., 1984, Смирнов В.Н., Репин В.С., 1985, Николаева Л.Ф. и др., 1988, Люсов В.А. и др., 1989). И, наконец, простациклин подавляет центральное прессорное ангиотензина, замедляет освобождение креатинкиназы, осуществляет значительную конкуренцию тромбоксанам (в том числе за счет своего вазодилатационного и гипотензивного действия) и обладает свойством тормозить реакции освобождения лизосомальных энзимов (Мандровская Н.В. и др., 1983, Cannon P.J., 1984, Darius H. et al., 1984, Ito T. et al., 1984, Krzeminski T. et al., 1984, Malomvolgyi B. et al., 1984, Rampart M. et al., 1984, Scholkens B.A. et al., 1984, Sterin-Borda L.J. et al., 1984, Taube Ch. et al., 1984, Thiemermann C., Schror K., 1984, Vapaatalo H. et al., 1984, Ylitalo P. et al., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Вихерт А.М., 1989, Коломией В.И., Васильев Ю.М., 1989, Люсов В.А. и др., 1989).

В свете выше изложенных данных мы особо должны подчеркнуть и тот феномен, что гепарин подавляет синтез фактора роста фибробластов (Tanihara M., et al., 2001), но при этом, по данным Park M. и Lee S.T., опубликованным в 1999 году, он в низких концентрациях активизирует деятельность эндотелиального фактора роста, а в больших концент-

рациях — подавляет эту активность. Кроме того, гепарин блокирует взаимодействие XI и IX факторов свертывания крови, активизацию X-го фактора свертывания, протеолитическое действие тромбина на фибриноген (Gurewich V., 1976), блокирует активизацию системы свертывания, предотвращает стимулирующее действие тромбина на тромбоциты и плазминоген, ингибирует коагулопатическое потребление тромбоцитов (Edson J.R., 1974), препятствует образованию протромбина, тромбокиназы и выпадению фибрин (Scharter I., 1975), вызывает торможение коагуляционного гемостаза (Иашвили Б.П., 1984), блокирует формирование фибрин (Bickel G., 1972).

Кроме того, гепарин в значительной степени обеспечивает дзета-потенциал факторов гемостаза и эндотелия, тем самым препятствуя отложению фибрин и тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток (Рзаев Н.М., 1970). Гепарин блокирует адгезию, обратимую и необратимую агрегацию тромбоцитов (Wessler S., Thye E., 1974, Clagett G.P., Salman E.W., 1975, Лакин К.М., Овнатанова М.С., 1977), уменьшает явление внутрисосудистого стаза, агрегацию эритроцитов и интенсивность микротромбобразования (Петрова Т.Р., Вильчинская М.Н., 1984). Причем, воздействуя на эритроциты и тромбоциты, гепарин не только повышает их дзета-потенциал, но и их электрофоретическую подвижность, что не позволяет этим форменным элементам крови контактировать как друг с другом, так и с сосудистой стенкой и фибриновыми молекулами (Самойлов А.П., Пятова Ж.А., 1973, Шестаков В.А. и др., 1973). Снижая синтез нуклеиновых кислот в тромбоцитах и лейкоцитах (Фельдбаум В.А., 1973), гепарин содействует падению контракtilных свойств этих элементов крови и подавляет их секреторные возможности.

Гепарин не только предупреждает процессы тромбообразования, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и формирование эмболий (Федорова Э.Д., Туманская З.М., 1973, Митрошина А.В., Горбунова З.В., 1975, Cooper J.D. et al., 1976, Koller F., 1977, Bunjevacki G. et al., 1979, Мазурик Ф.М. и др., 1983), но и лизирует тромбы и эмболы, осуществляя реканализацию сосудов (Ефетова

Т.М., 1973, Common H.H. et al., 1976). Одновременно с этим, гепарин – «рассасывает» геморрагии и плазморрагии, уменьшает процессы дегенерации тканей (Черкасов И.С., Нахабина Т.П., 1973).

Гепарин обладает мощным антилипидемическим и антисклеротическим действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965), нормализует тонус и упругое напряжение эластических и мышечных артерий и их функциональное состояние, снижает системическое артериальное давление при артериальных гипертензиях, обладает выраженным коронарорасширяющим и антиангинальным действием (Ананченко В.Г., Долбилова В.А., 1965, Кибарскис Х., Сабитова Л., 1965). Этот антикоагулянт не только содействует стиханию болевого синдрома при ишемической болезни сердца, но и улучшает показатели электрокардиограмм, улучшает фазовую структуру сердечных сокращений, удлиняет сердечный цикл и период изгнания (Гефтер А.И. и др., 1965, Чувикова В.Т., Креминская Н.К., 1967), подавляет активность химаз нейтрофилов (Takao K., et al., 2001), а связываясь с человеческим хемокином – гепарин ингибирует эндотелиальную пролиферацию клеток и процессыangiогенеза (Gentilini G., et al., 1999). Гепарин является отрицательно заряженным гликозаминогликаном, секрецируемым тучными клетками (Forsberg E., et al., 1999, Hampshire D.E., et al., 1999). Процессы пролиферации и созревания тучных клеток регулируются интерлейкином-3 (Ito F., et al., 1999). Примечательно, что именно хемокины связывают гликозаминогликаны на поверхности самых различных клеток (Koormann W., et al., 1999). В то же время прикрепление самого хемокина к поверхности тучной клетки ингибируется в свою очередь самим гепарином (Patel D.D., et al., 2001). А сами тучные клетки, в свою очередь, активно синтезируют и хемокины, и цитокины, и факторы роста (Yamamoto T., et al., 2001). Следует также отметить и тот факт, что гепарин в синергизме с эндотелиальным фактором роста вызывает пролиферацию клеток, ингибирует интерлейкин-1 и матричную белковую экспрессию (Hsu J.Y., et al., 1999).

Улучшая метаболические процессы в печени (Jordo L., Olsson R.O., 1972), изменяя условия тканевого обмена, гепарин повышает устойчивость организма к гипоксии (Сухоруков В.П. и др., 1973). Подавляя образование бета-фибриногена (Красноперов Ф.Т., 1975, Розенфельд М.А. и др., 1981), гепарин препятствует «рыхлому» тромбообразованию и тромбоэмболиям. В то же время, разрушая жировую пленку, состоящую из макромолекулярных липопротеидов, на поверхности сосудов, гепарин значительно улучшает диффузию кислорода в ткани и органы (Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А., 1973), что снижает явления ацидоза, при котором крайне активно образуется бета-фибриноген. Гепарин является ведущим ингибитором гиалуронидазы, разрушающей гиалуроновую кислоту (что резко повышает сосудистую проницаемость), одновременно с этим гепарин связывает гистамин, существенно снижая за счет этого эффекта проницаемость сосудов (Струков А.И., Бегларян А.Г., 1963, Шокарева Г.В. и др., 1992).

В свете выше изложенных фактов, несомненно, следует подчеркнуть и то, что антитромбин-3 является не только ведущим фактором противосвертывающей системы человека, но и то, что он многократно усиливает физиологические эффекты гепарина. Кроме того, он непосредственно инициирует экскрецию эндотелина-1 (Stangl K., et al., 1999), который, являясь мощным вазоконстриктором, в свою очередь, взаимодействуя с тромбоцитами, вызывает их вязкий метаморфоз (Rosskopf D., 1999), следствием которого является синтез и экскреция таких вазоконстрикторов, как тромбоксаны. В то же время, согласно данным Uchiba M. и Okajima K., опубликованным в 2000 году, – антитромбин-3, взаимодействуя с гепарином, стимулирует генерацию простациклина в эндотелиальных клетках. И кроме того, эти же авторы доказали уникальный противовоспалительный эффект антитромбина-3, который в результате взаимодействия с протеином-C осуществляет ингибирование эндотелиального воспаления, вызванного цитокинами.

Кроме того, активированная тромбином тромбин-тром-

бомодулин-протеин-С система подавляет синтез: V и VIII факторов свертывания крови (и соответственно – подавляет синтез тромбина), тромбин-обусловленную агрегацию тромбоцитов и фибрин-полимеризирующую функцию тромбина (Струкова С.М. и др., 1987, Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988, Коган А.Е., Струкова С.М., 1989, Любина Л.В., Тлепшуков И.К., 1989, Башков Г.В., 1990, Струкова С.М. и др., 1991).

Однако у наших больных (с начальным формированием атеросклероза) отсутствует не только адекватный ответ тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы на тромбиновую агрессию, но и, напротив, – во всех изучаемых нами сосудистых регионах отмечалось резкое падение таковой корректирующей реакции. Примечательно, что одновременно с этим феноменом, нами наблюдалось парадоксальное увеличение синтеза активаторов плазминогена и плазмина в системе печеночной микроциркуляции. Это явление, возможно, обусловлено тем, что в печени наших больных с начальными атеросклеротическими реакциями сохранялся практически нормально действующий механизм (ответной на тромбиновую агрессию) активизации синтеза активаторов плазминогена и плазмина. Данный механизм осуществлялся именно через действия тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы. В то же время, известно, что данный механизм синтеза плазмина обязательно сочетается с необратимым ингибированием тромбина и синтеза его предшественников (Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988, Коган А.Е., Струкова С.М., 1989, 1991).

Именного такого сочетания указанных феноменов не только не происходило у наших больных, но, напротив, наблюдалась значительная активизация тромбиногенеза в печеночном микроциркуляторном русле. Об этом явлении мы писали ранее. Таким образом, неадекватный, избыточный синтез печенью активаторов плазминогена и плазмина, по всей вероятности, не может быть связан с функционированием тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы у больных с начальными атеросклеротическими изменениями, происходящими в их аорте и/или в ее магистральных ветвях.

Итак, во всех исследованных нами сосудистых регионах больных с начальными атеросклеротическими пораже-

ниями аорты и ее магистральных ветвей нами выявлены прямые или косвенные признаки нарушения функционирования тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы.

Нами уже неоднократно подчеркивался тот факт, что протеин-С является витамин-«К»-зависимым белком, свободно циркулирующим в крови в виде профермента. Данное вещество переходит в свою активную форму под воздействием молекул тромбина. Примечательно и то, что тромбин является не только одним из ключевых ферментов свертывающей системы крови, но и обладает другими многочисленными свойствами. Взаимодействуя с фибриногеном, тромбин отщепляет от него концевые низкомолекулярные фибринопептиды, принимающие самое активное участие в механизмах регуляции артериального давления (Кудряшов Б.А., 1975, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Дюбанова Г.А. и др., 1990, Воробьев В.Б., 1995). Наибольшее количество низкомолекулярных пептидов, согласно нашим данным, образуется в системе микроциркуляции верхних конечностей.

Кроме того, при взаимодействии тромбина с фибриногеном образуются фибрин-мономеры, растворимый фибрин и бета-фибриноген. В дальнейшем, при взаимодействии тромбина с фибриназой (XIII-тым фактором свертывания крови), происходит перевод этого вещества в активное состояние. Образовавшийся при этом фактор XIIIa принимает самое активное участие в процессах полимеризации фибрин-мономеров, растворимого фибрина и бета-фибриногена (Кудряшов Б.А., 1975, Балуда В.П. и др., 1980, Иванов Е.П., 1983, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Дудаев В.А. и др., 1988, Дюбанова Г.А. и др., 1990).

Наряду с ранее сказанным следует отметить и то, что тромбин инактивирует липопротеиновую липазу, что замедляет гидролиз жиров и ведет к развитию гипербеталипопротеидемии. Контактируя с рецепторами тромбоцитов, тромбин активизирует АТФ-азу кровяных пластинок, вызывая при этом распад АТФ и образование аденоzinифосфата. Реагируя с рецепторно-взаимосвязанным с тромбоцитами фибриногеном, тромбин превращает его в фибриновые структуры, интимно связанные с наружной мембраной тромбоцитов.

Образование внутри тромбоцитов аденоzinинфосфата и появление на поверхности кровяных пластинок фибриновых молекул способствует вязкому метаморфозу тромбоцитов.

Во время этого метаморфоза из тромбоцитов в окружающую среду выбрасываются серотонин, катехоламины, бетатромбоглобулин, антигепариновый фактор, тромбоксаны и фибронектины. В момент рецепторного контакта с кровяными пластинками, тромбин перестраивает их мембранные липиды, вызывая повышение текучести липидного слоя плазматической мембранных тромбоцитов, что обеспечивает распластывание тромбоцитов на поврежденных зонах сосудистого эндотелия (Громадский Н.И., 1974, Балуда В.П. и др., 1980, Block H.U. et al., 1984, Щепотин Б.М., Ена Я.М., 1987, Викторов А.В. и др., 1988). Примечательно, что активизация тромбина тромбоцитов приводит к изменениям в молекулах поверхности кровяных пластинок, за счет чего в них происходит увеличение содержания селектина (Maceu M.G., et al., 1999). В 1999 году Mercer-Jones M.A. с соавторами опубликовали свою работу, в которой доказывается, что именно селектины провоцируют процессы прикрепления нейтрофилов к эндотелию, а хемокины регулируют это действие селектинов. Интересен и тот факт, что селектин осуществляет функцию рецептора спайки (склеивания) лейкоцитов с эндотелиальными клетками и с тромбоцитами.

Одновременно с этим селектин отвечает как за процессы активизации тромбоцитов, так и за процессы активизации тромбомодулина (Sakamaki F., et al., 2000). Кроме того, в результате взаимодействия тромбина с тромбоцитами, кровяные пластинки начинают активно синтезировать сосудистый эндотелиальный фактор роста, который осуществляет дифференциацию и пролиферацию эндотелиоцитов (Weltermann A., et al., 1999), вызывая экспрессию мРНК в специфических эндотелиальных рецепторах (Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E., 1999).

Имеются также данные, указывающие на активное участие тромбина в инициации синтеза цитокинов, в частности интерлейкина-6 (Shimizu T., et al., 1999). Те же авторы описали факт стимуляции тромбином секреции лимфокина в

окружающую среду. В 2000 году Ludwicka-Bradley A. с соавторами опубликовали данные, указывающие на стимулирующую роль тромбина в процессах экспрессии интерлейкина-8 в фибробластах легких. Примечательно, что тромбин кроме прочего, стимулирует синтез внеклеточного матричного белка – тенаскина-С в фибробластах легких, одновременно с этим стимулируя продукцию в них мРНК (Toukina E., et al., 2001). Взаимодействуя с моноцитами, тромбин активизирует в них синтез ДНК и хемотактического пептида MCP-1 (Grandaliano G., et al., 2000), при этом тромбин активно защищает моноциты от апоптоза (Ritchie H., Fragoyannis A., 2000).

Взаимодействуя с лейкоцитами, тромбин вызывает в них синтез и дальнейшую экспрессию лейкотриенов – мощных вазонконстрикторов, бронхоконстрикторов, стимуляторов хемотаксиса и хемокинезиса, факторов стимуляции выброса из лейкоцитов их лизосомальных ферментов, факторов инициации адгезии лейкоцитов к эндотелию, факторов, обеспечивающих повышение проницаемости сосудов за счет расширения межэндотелиальных пространств, факторов активизации микровезикулярного транспорта и антагонистов синтеза простациклина.

Причем в результате физиологического разрушения лейкотриенов образуются агрессивные продукты перекисного окисления, обладающие не только мощным вазонконстрикторным эффектом, но и активной способностью разрушать эндотелиальные клетки (Bisgaard H. et al., 1984, Dembinska-Kieck A. et al., 1984, Cannon P.J., 1984, Forster W., 1984, Ponick K., Forster W., 1984, Votava Z., 1984, Габриелян Э.С. и др., 1986, Габриелян Э.С. и др., 1990, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Coffey M.J., et al., 1999, Nakao A., et al., 1999, Thivierge M., et al., 2000, Haribadu B., et al., 2000, Kuhns D.B., et al., 2001). Примечательно, что гликолиз мембранных фосфолипида фосфолипазой-2 является ключевым шагом в продукции лейкотриенов (Cho W., 2000).

Тромбин имеет свои специфические рецепторы не только на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, но также и в наружных мембранах эндотелиоцитов, фибробластов и туч-

ных клеток. Связываясь с тучными клетками костного мозга, тромбин стимулирует данные клеточные структуры для секреции гистамина. Рецепторно взаимодействуя с тучными клетками перитонеальной оболочки, тромбин активизирует их для синтеза гепарина. Связываясь с макрофагами, он инициирует их пролиферацию. Взаимодействуя с рецепторным аппаратом эндотелиоцитов (с тромбомодулином, расположенным в эндотелиоцитарных мембранах), тромбин активизирует систему противосвертывания крови, инициируя активизацию синтеза гепарина.

С учетом выше изложенной информации, нам особенно следует указать на тот факт, что «вымываемый» из поврежденных эндотелиоцитов, тромбопластин отщепляет от профермента протромбина его фрагменты, в результате чего освобождаются активные центры этого вещества, и протромбин преобразуется в один из самых активнейших ферментов системы гемостаза – в тромбин. Часть тромбина уносится от места повреждения током крови, но его очень значительное количество начинает осуществлять свои ферментные реакции непосредственно над зонами поврежденных эндотелиоцитов больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей.

При этом тромбин принимает непосредственное участие и в процессах репарации поврежденных тканей (Sternberg J., et al., 2000). Одновременно с этим тромбин активизирует продукцию эндотелиального фактора роста (Sarker K.P., et al., 1999). Данные реакции осуществляются весьма быстро и эффективно. Тромбин начинает отщеплять концевые части молекул фибриногена. В обычной ситуации фибриногеновые молекулы совершенно свободно проходят над эндотелиоцитами.

Рецепторно взаимодействуя с протеином «C», тромбин переводит его в активное состояние. Следствием этих процессов является инактивация факторов Va, VIIIa, ингибитора тканевого активатора плазминогена и освобождение из сосудистых структур профибринолитических ферментов. В то же время, взаимодействуя с почками, каротидным синусом

и венами, тромбин рефлекторно активизирует противосвертывающую систему крови.

Одновременно с этим, поглощаясь эндотелием, тромбин провоцирует в эндотелиоцитах процессы синтеза и экскреции простациклина (Кудряшов Б.А., 1975, Струкова С.М. и др., 1986, Лукьяненко Е.Ф. и др., 1988, Коган А.Е., Струкова С.М., 1989, Умарова Б.А. и др., 1989, Башков Г.В., 1990, Коган А.Е., Струкова С.М., 1991, Струкова С.М. и др., 1991). Кроме того, тромбин стимулирует продукцию реактивных (синглетных) форм кислорода (Madamanchi N.R., et al., 2001), которые, в свою очередь, стимулируют действия киназ, фосфотаз и факторов транскрипции (Chen S., et al., 2000), а также инициируют процессы апоптоза (Reiff D.A., et al., 2001). Апоптоз – это физиологический процесс смерти клетки, встречающийся в основном у многоклеточных организмов (Piliponsky A.M., Levi-Schaffer F., 2000).

Кроме активного участия в системе гемостаза, тромбин обладает еще и свойствами кофактора многих других систем и даже обладает гормоноподобными свойствами. Так, например, осуществляя действие, схожее с действием клеточных гормонов, он провоцирует рост и клеточное деление фибробластов, повышает их синтетическую активность, в том числе, в виде продукции оксипролина и гликозаминогликанов (Малежик Л.П., 1983). Под воздействием тромбина многократно увеличивается содержание внутриклеточного Ca⁺⁺, способствующего эффектам вазоконстрикции и подъему артериального давления (Мерzon К.А., 1987, Гурковская А.В. и др., 1988, Балякина Е.В. и др., 1991, Феоктистов И.А. и др., 1991, Бурый В.А. и др., 1992). Тромбин активизирует синтез кальдомодулинзависимой Ca⁺⁺ протеинкиназы и протеинкиназы «C» – являющихся месинджерами адреналина и ангиотензина (Федоров Н.А. и др., 1990).

Одновременно с этим, тромбин значительно усиливает сократительные эффекты ацетилхолина, который, влияя на ретикулярное ядро покрышки среднего мозга, участвует в триггерных механизмах атерогенеза (Панченко А.Л., 1983, Данилов Г.Е., Ибатов А.Д., 1991).

Существует и обратное действие тромбина на артериальное давление – взаимодействуя с рецепторами эндотелиоцитов, он инициирует в них синтез эндотелиального фактора расслабления (эндогенного нитрата), снижая прессорную функцию артериальных сосудов (Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., 1989, Тараненко В.М. и др., 1989, Манухина Е.Б., 1990, Федоров Н.А. и др., 1990).

Примечательно, что эндотелиальный фактор расслабления – оксид азота, обладает не только сосудорасширяющим эффектом, но и мощным физиологическим антиагрегантным действием (Geiger J., 2001). Наряду с этими эффектами оксид азота выражено подавляет процессы скопления тромбоцитов и их активизацию (O'Donnell V.B., et al., 2000., Freedman J.E., et al., 2000).

Кроме того, оксид азота стимулирует в тромбоцитах синтез циклического гуанин монофосфата – цГМФ (Durian M.G., et al., 2000), ингибируя, в значительной степени за счет этого, процессы адгезии, агрегации и депонирования тромбоцитов (Ramamurthi A., Lewis R.S., 2000). В больших концентрациях оксид азота активно участвует в противовоспалительных процессах – уничтожая микроорганизмы, в низких концентрациях он расслабляет гладкие мышцы.

Оксид азота вырабатывается с помощью NO-синтетазы, которая обнаружена не только в эндотелиальных клетках, но и в эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах, тучных и гладкомышечных клетках, а также в неадренергических и нехолинергических нейронах (ten Hacken N.H., et al., 1999). В 2001 году Forsythe P. с соавторами подтвердил тот факт, что тучные клетки синтезируют оксид азота, а Tirosh O. со своими коллегами доказали в том же, 2001 году, что оксид азота является физиологическим ингибитором митохондриального дыхания.

В то же время особо следует отметить, и тот факт, что тромбин, взаимодействуя с протеином «С», переводит его в активное состояние. После этой реакции, протеин-С уже в активированном состоянии непосредственно включается в тромбомодулиновые реакции (Коган А.Е., Струкова С.М., 1991). При изучении содержания витамина «К» в паренхи-

матозных органах, мышцах, эндокринных железах и тканях больных, умерших от острого инфаркта миокарда, развившегося на почве атерогенеза, Рошкевич Ю.В. с соавторами (1973) обнаружили резкое падение количества указанного витамина. Примечательно, что в легких этих больных наличие витамина «К» вообще не регистрировалось. Эти же авторы обратили внимание и на тот факт, что имело место полное отсутствие витамина «К» в аорте 25-ти практически здоровых людей, умерших из-за случайных травм. Иными словами, даже у практически здоровых людей, после достижения ими 25-летнего возраста, в аорте создаются условия для начала атеросклеротических изменений.

Наряду с ранее изложенным, мы хотели бы отметить и другой интересный, по нашему мнению, феномен. Так, проводя лечение больных хаектическим типом хронической сердечной недостаточности III стадии (37 больных), развившейся на почве хронической ишемической болезни сердца (атерогенного происхождения), мы применяли различные судоукрепляющие средства, включающие и внутримышечные инъекции викасола (синтетического витамина «К»). Проведя наши исследования гемостаза (Воробьев В.Б., 1978) до и после лечения указанных больных, мы выявили весьма примечательный факт. Так, в венозной (полученной из кубитальных вен) и в артериальной крови (изъятой из бедренных артерий) мы обнаружили значительное увеличение содержания гепарина, активаторов плазминогена и плазмина. Особо следует вновь подчеркнуть, что все это произошло именно после применения внутримышечных инъекций викасола.

Иными словами, если сопоставить все указанные выше факты, можно логично предположить, что у обследованных нами больных атеросклерозом происходит, скорее всего, значительное нарушение процессов всасывания витамина «К» в желудочно-кишечном тракте. Следовательно, именно из-за этого снижается синтез протеина-С в организме больных, страдающих атеросклерозом.

Таким образом, существенное подавление физиологической активности тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы у наших больных, с начальными явлениями атеросклер-

роза, создавало оптимальные условия взаимодействия «не использованного тромбомодулиновой системой» тромбина с различными компонентами свертывающей системы крови. Как известно, введение тромбина в нетромбогенной дозе (0,4 единицы активности на 1 миллилитр плазмы) вызывает агрегацию тромбоцитов. Это явление сопровождается практически 12-кратным увеличением синтеза тромбоцитарной простагландин-синглетазы (Кубатиев А.А., Андреев С.В., 1981), используемой тромбоцитами преимущественно для синтеза тромбоксанов (Cannon P.G., 1984, Воробьев В.Б., 2004).

Причем, следует отметить, что тромбин является не только ключевым фактором системы свертывания, но и обладает другими многочисленными, а иногда и достаточно необычными свойствами. В частности, имеются данные о том, что тромбин расщепляет активированные протеазой рецепторы в нейронах и астроцитах, активно участвуя при этом в жизнедеятельности нервной системы человека (Corvera C.U., et al., 1999). В свою очередь и нервная система активнейшим образом взаимодействует с системой гемостаза. Так, например, производимый мозгом нейротрофический фактор, отвечающий за нейронное развитие и процессы синаптической пластиичности, стимулирует экспрессию активатора плазминогена в нейронах (Fiumelli H., et al., 1999).

Как известно, тромбиновое взаимодействие с кровяными пластинками ведет к активизации синтеза и экскреции из альфа-гранул тромбоцитов тромбоксанов. В свою очередь, тромбоксаны, синтезируемые в тромбоцитах, практически немедленно освобождают содержимое тромбоцитарных гранул (Фермилен Ж., Ферстрате М., 1984), из которых освобождаются серотонин, адреналин, аденоzinийфосфат, фактор роста, бета-2-тромбоглобулин, тромбоспонин и фибронектины.

В то же время тромбоксаны являются факторами, агрессивно стимулирующими митоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, инициируют воспалительные процессы. Наряду с этим, они стимулируют хемотаксис и хемокинез плазменных фибронектинов человека к его фибробластам и одновременно с этим – являются митогенами и стимуляторами пролиферативных процессов, особенно в местах повреж-

дения сосудистой стенки, где они синергично взаимодействуют с липопротеидами низкой плотности и с модифицированными (окисленными) липопротеидами низкой плотности, тем самым непосредственно и мощно участвуют в патофизиологических механизмах атерогенеза (Koda S., et al., 2000, Kohyama T., et al., 2002, Miggan S.M., et al., 2002). Наряду с этим, следует учитывать и тот факт, что активизация синтеза тромбина вызывает процессы как интенсификации агрегации тромбоцитов, явления синтеза и экскреции тромбоксанов, так и процессы полимеризации фибриногена (Чазов Е.И., 1966, Кудряшов Б.А., 1975, Балуда В.П. и др., 1980, Иванов Е.П., 1983, Block H.U. et.al., 1984, Викторов А.В. и др., 1988, Лукьяненко Е.Ф., и др., 1988, Струкова С.М и др., 1991).

Следует также отметить и то, что именно тромбоксаны играют ключевую роль в атерогенезе (Shiokoshi T., at al., 2002). Примечателен и тот факт, что экскреция тромбоксанов, из активированных тромбоцитов, инициирует процессы полимеризации фибриногена (Чазов Е.И., 1966, Кудряшов Б.А., 1975, Балуда В.П. и др., 1980, Иванов Е.П., 1983, Block H.U. et al., 1984, Викторов А.В. и др., 1988, Лукьяненко Е.Ф., и др., 1988, Струкова С.М и др., 1991).

Имеются также данные о том, что тромбиновая активизация тромбоцитов ведет к образованию тромбоксанов, что в дальнейшем приводит к стимуляции системы кальдомодулина и фосфорилиации тирозина – эндоплазматических белков тромбоцитов, что, в конечном счете, приводит к вязкому метаморфозу тромбоцитов (Rosskopf D., 1999). В то же время, согласно многочисленным литературным данным (Rosskopf D., 1999, Leese P.T., et al., 2000, Chen S., et al., 2000, Soslau G., et al., 2000), как непосредственно тромбоксаны, с одной стороны, так и сами гидроперекиси липидов способствуют процессам тромбоцитарной деструкции.

Из этого можно сделать однозначный вывод, – запуск синтеза тромбоксанов приводит к их активному разрушению. В результате разрушения тромбоксанов образуются гидроперекиси липидов. Гидроперекиси липидов разрушают эндотелиоциты. В результате этого разрушения, в кровоток выбираются многочисленные тканевые факторы гемостаза.

Данные тканевые факторы гемостаза, в свою очередь, инициируют образование активных молекул тромбина. Все это запускает, вновь и вновь, гемостазиологические механизмы повреждения эндотелиоцитов, и тем самым, содействует атерогенезу.

В свете указанных выше фактов, мы должны также отметить и результаты наших собственных исследований (Воробьев В.Б., 2004), в которых описывается важнейшая роль тромбина не только как ведущего фактора гемостаза, но важнейшего гуморального фактора. В этой монографии (Воробьев В.Б., 2004), мы впервые опубликовали феномен активизирующего влияния тромбина на синтез ренина и ангиотензина-1. Примечательно, что, по данным Day F.L. и его соавторов (1999), следует то, что именно ангиотензин является весьма мощным вазоконстриктором. Кроме того, ангиотензин обладает и выраженным пролиферативным эффектом (Bataineh A., Raji L., 1998), а также, по данным Gesualdo L., et al. (1999), стимулирует экспрессию физиологического ингибитора активатора плазминогена.

В то же время, по данным Rosskopf D., опубликованным в 1999 году, ангиотензин стимулирует систему кальдомодулина и фосфорилиацию тирозина эндоплазматических белков тромбоцитов. В то же время следует учитывать и то, что активизация ренин-ангиотензиновой системы вызывает усиление синтеза альдостерона в надпочечниках и соответственно, усиление резорбции Na^+ и молекул воды в проксимальном отделе канальцев почек (Розен В.Б., 1980, Мухин Н.А., Тареева И.Е., 1985). Повышение резорбции натрия и воды не только повышает артериальное давление (Розен В.Б., 1980), но и содействует отеку эндотелия.

В свою очередь, отек эндотелия резко повышает его чувствительность к разрушающему действию как гидроперекисей липидов, так и синглетных форм кислорода, а также к агрессивному воздействию кислых гидролаз лейкоцитов, синтезируемых в результате гипертромбинемического воздействия на белые клетки крови (Bisgaard H. et al., 1984, Dembinska-Kiek A. et al., 1984, Cannon P.J., 1984, Forster W., 1984, Ponicke K., Forster W., 1984, Votava Z., 1984, Габ-

риелян Э.С. и др., 1986, Габриелян Э.С. и др., 1990, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Coffey M.J., et al., 1999, Nakao A., et al., 1999, Thivierge M., et al., 2000, Haribadu B., et al., 2000, Kuhns D.B., et al., 2001, Madamanchi N.R., et al., 2001).

Дальнейшее взаимодействие как тромбина, так и образовавшихся в результате этой реакции тромбоксанов с тромбоцитами вновь ведет к стимуляции системы кальдомодулина и фосфорилиации тирозина – эндоплазматических белков тромбоцитов, что, в конечном счете, опять же приводит к дальнейшему прогрессированию вязкого метаморфоза тромбоцитов (Rosskopf D., 1999), в результате которого они полностью теряют свою способность к возвращению в исходные не активные формы. Далее процесс развивается типа «снежного кома».

Следует также отметить и тот факт, что тромбоксаны (Kermode J.C., et al., 1999) являются не только мощными тромбофилическими факторами, но и одними из самых сильных вазоконстрикторов (Chevalier D., et al., 2001), а ведь именно вазоконстрикция приводит к разрушению ранее поврежденных фосфолипидных мембран эндотелиоцитов.

И как и положено, в результате физиологического распада тромбоксанов (а время их жизни обычно не превышает 30 секунд) образовываются гидроперекиси липидов, которые, в свою очередь, являются одними из самых мощных факторов, разрушающих эндотелиальные поверхности артериального дерева наших больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей.

Гидроперекиси липидов не только разрушают фосфолипидные мембранны эндотелиоцитов, способствуя тем самым развитию дальнейших механизмов атерогенеза, но и окисляют липопротеиды низкой и очень низкой плотности, которые, получив таковую метаморфозу, самым активным образом внедряются в субэндотелиальные слои артериального дерева. В свете выше изложенного, особо следует отметить тот факт, что согласно информации, опубликованной в 2002 году Zhou X и von Eckardstein A., липопротеиды низкой плотнос-

ти обладают атерогенным эффектом, а макрофаги, загруженные липопротеиды низкой плотности принимают самое активное участие в атерогенезе. Несколько ранее, в 2000 году, Koba S. с соавторами доказали то, что липопротеиды низкой плотности и окисленные липопротеиды низкой плотности являются митогенами для гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Эти же авторы опубликовали данные о том, что тромбоксан А-2 является не только митогеном, но и стимулятором пролиферативных процессов, синергично взаимодействуя как с обычными липопротеидами низкой плотности, так и с окисленными липопротеидами низкой плотности в процессах пролиферации и в митогенных эффектах, особенно в местах повреждений сосудистой стенки.

В то же время, нам необходимо сообщить читателю и тот факт, что липопротеидами низкой плотности сенсибилизируют рецепторы тромбоцитов для их дальнейшего взаимодействия с тромбином, коллагеном и другими физиологическими агонистами (Hackeng C.M., et al., 1999,2000). Наряду с этим, в 1999 году Hakala J.K. с соавторами доказали, что одно из первых событий в атерогенезе – модификация липопротеидов низкой плотности (LDL) в микрочастицы. Данный процесс происходит в артериальной стенке со следующим формированием соединенных между собой капелек липидов. Накапливаются данные частицы в фосфатидилхолине.

Следует также отметить и информацию, опубликованную в 1999 году Skepper J.N. с соавторами. Эти ученые доказали, что окисленные липопротеиды низкой плотности инициируют процессы апоптоза, как в моноцитах, так и в макрофагах. В том же, 1999 году, Wang X. с соавторами опубликовали данные, иллюстрирующие критическую роль окисленных липопротеидов низкой плотности в образовании пенистых клеток из макрофагов. Несколько позже, в 2000 году, Klucken J. с коллегами опубликовали данные, свидетельствующие о поглощении макрофагами липопротеидов низкой плотности. Поглощение макрофагами липопротеидов низкой плотности превращает эти форменные элементы в «пенистые клетки». Кроме того, эти же авторы доказали то,

что напротив липопротеиды высокой плотности активизируют выход холестерина из макрофагов.

Одновременно с этим, в результате указанных реакций, процессы агрегации тромбоцитов становятся практически необратимыми (Савельев В.С. и др., 1981, Вашкинель В.К., Петров М.Н., 1982, Miekka S.I., et al., 1982, Born G.V.R., 1984, Sherry S., 1984, Schwarts S.M., Ross R., 1984, Ховратович В.И., Гаврилов В.Б., 1985, Bale M.D., Mosher D.F., 1985).

Как мы уже писали ранее, наиболее выраженные процессы необратимой тромбоцитарной агрегации наблюдались у наших больных в артериальном русле. Так, об этом явлении свидетельствовал тот факт, что в артериальной крови больных с начальными проявлениями атеросклероза количество спонтанных тромбоцитарных агрегатов превышало физиологический уровень в 6,6 раза!

Следует вновь особо подчеркнуть, что данный феномен происходил именно в артериальном русле. Именно в том самом сосудистом русле, в котором даже у практически здоровых людей полностью отсутствует витамин «К» (Рошкевич Ю.В. и др., 1973). Данному процессу не могли адекватно противодействовать факторы противосвертывающей системы гемостаза из-за существенного нарушения функционирования (у больных с начальным развитием атеросклероза) тромбин-тромбомодулин-протеин-C системы.

Интенсивная тромбиновая активизация тромбоцитов, приводящая к их необратимой агрегации и вязкому метаморфизу, ведет к активизации 12-липоксигеназного пути синтеза лейкотриенов, вызывающих разрушение эндотелиальной поверхности (Dembinska-Kiec A., et al., 1984, Kuhn H., et al., 1984, Votava Z., 1984). В процессе метаболизма тромбоксанов и лейкотриенов образуются продукты перекисного окисления липидов. Данные продукты не только активно разрушают эндотелий и стимулируют атерогенез, но и, в свою очередь, стимулируют очередной синтез тромбоксанов и лейкотриенов.

Одновременно с этим, продукты перекисного окисления липидов угнетают синтез и позитивную активность проста-

циклина (Воскресенский О.Н. и др., 1981, Мищенко В.П., 1981, Мищенко В.П. и др., 1981, Cannon P.J., 1984, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985, Ланкин В.З. и др., 1985, Малая Л.Т. и др., 1985, Бровкович В.М. и др., 1987, Губачев Ю.М. и др., 1988, Нурмухамбетов А.Н., Рябцева Т.А., 1988, Голиков А.П. и др., 1989, Колосова Н.Г., Шишкина Л.Н., 1989, Мойбенко А.А. и др., 1991, Неверов Н.И. и др., 1992, Погромов А.П. и др., 1992).

В процессе перекисного окисления липидов первыми образуются гидроперекиси липидов. Примечательно, что этот процесс непосредственно стимулируется адреналином. Причем, активность гидроперекисей такова, что они могут приводить к выраженным деструктивным изменениям – вплоть до некроза (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972, Маркова Е.А. и др., 1988, Биленко М.В. и др., 1989, Бекболотова А.К. и др., 1990, Рудык Б.И., Сабадышин Р.А., 1991).

С учетом вышеизложенного, следует напомнить и тот факт, что активность гидроперекисей в артериальном регионе у наших больных увеличивалась, по сравнению с физиологическим уровнем, – в 2,33 раза!

Как известно, печень здоровых людей активно синтезирует большое количество глутатиона и глутатион-зависимых ферментов, утилизирующих продукты перекисного окисления липидов (Моренкова С.А. и др., 1987, Панченко Л.Ф. и др., 1987). Это явление позволяет в физиологических условиях избежать повреждающего действия гидроперекисей липидов.

Примечательно, что у наших больных, по сравнению с физиологическим уровнем, в 1,33 раза уменьшалось выделение гидроперекисей липидов с венозной печеночной кровью. Иными словами, казалось бы, имелись отчетливые признаки существенного участия печени (больных с начальными атеросклеротическими изменениями) в антиоксидантном процессе. Однако, если сравнить активность гидроперекисей липидов в притекающей к печени артериальной крови и в печеночной венозной крови, то можно отметить, что печень плохо справляется со своей антиоксидантной функцией! Таким образом, печень практически не противодействует гид-

роперекисной агрессии, развивающейся у больных с самыми начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей!

Повреждение эндотелия повышает чувствительность альфа-адренорецепторов (Трубецкой А.В., 1989, Манухина Е.Б., 1990). Стимулированные альфа-адренорецепторы не только активируют высвобождение гистамина и лейкотриенов, но и активизируют синтез ДНК (Харкевич Д.Д., 1989). Эти явления одновременно отягощают возможность повреждения артериальных стенок и содействуют развитию гипертрофии гладкомышечных клеток.

Как мы уже отмечали, снижение синтеза гепарина у наших больных могло быть связано с нарушением системы тромбин-тромбомодулин-протеин-С. Но одновременно с этим следует учитывать и другую возможность – экспериментально доказано, что введение катехоламинов ведет к разрушению тучных клеток до их полного распада (Фроленко В.И., 1989). В то же время активизация адренергических механизмов и непосредственное введение адреналина экспериментальным животным стимулирует синтез активаторов плазминогена и плазмина (Андреенко Г.В., 1979, Иванов Е.П., 1983, Фермилен Ж., Ферстрате М., 1984).

Вполне вероятно, что именно из-за активного поступления в печень большого количества агрегированных тромбоцитов (экскретирующих адреналин) в системе печеночной микроциркуляции наших больных резко увеличивается синтез как активаторов плазминогена, так и плазмина. Наличие большого количества активного лизирующего ферmenta (плазмина) содействует процессам дальнейшего разрушения эндотелия, поддерживает прогресс активизации симпатoadреналовой системы и ведет к выбросу в кровь тканевых предшественников тромбина. Все это вновь и вновь индуцирует тромбиногенез (Калишевская Т.М. и др., 1989).

Нами уже указывалось ранее, что из альфа-гранул тромбоцитов (кроме всего прочего), в момент тромбоцитарного метаморфоза, выбрасываются фибронектины (Miekka S.I., et al., 1982) и тромbosпонин, переводящий фибриназу в активное состояние (Bale M.D., Mosher D.F., 1985). Появление в

крови большого количества активной фибриназы (отмеченное у наших больных) ведет не только к образованию фибрина, но и активизирует комплексообразование между фибрином, фибронектинами, холестерином и липопротеидами низкой плотности (Титов В.Н., Санфирова В.М., 1984, Шехонин Б.В. и др., 1985, Duke O., et al., 1985, Васильева Е.В. и др., 1991).

Причем, следует особо отметить, что фибронектины в этих комплексах играют роль активных транспортировщиков указанных факторов в зоны поврежденной сосудистой стени, проникая до коллагена и адгезируясь на нем (Jouko Viljanto, et al., 1981). Процессы комплексообразования резко интенсифицируются под влиянием избыточного количества продуктов перекисного окисления липидов. В результате действия продуктов перекисного окисления липидов указанные комплексы более активно направляются в зоны поврежденных артерий. Там эти комплексы захватываются клетками макрофагального типа, которые в последствие трансформируются в «пенистые клетки» (Климов А.Н. и др., 1987, Чулкова Т.М., Панасюк А.Ф., 1987, Анисимова О.Ю. и др., 1987, Герасимова Е.Н., 1989, Кузнецов А.С. и др., 1989). Фибронектины резко усиливают синтез ДНК, активизируют пролиферативные процессы как в гладкомышечных волокнах, так и в фибробластах (что увеличивает синтез коллагена), а также стимулируют миграцию гладкомышечных клеток меди в интиму.

Наряду с ранее изложенными фактами, нам также следует отметить и тот феномен, что во время необратимой тромбоцитарной агрегации в окружающую кровь выделяются факторы, содержащиеся в гранулах кровяных пластинок (Савельев В.С. и др., 1981). Следует подчеркнуть, что в органеллах тромбоцитов хранится до 90% неметаболизированного (иными словами – активного) серотонина всего здорового организма человека (Междумян А.Г. и др., 1989). Выброс серотонина из тромбоцитарных гранул вызывает активизацию серотониновых рецепторов сосудистых стенок и клеточных элементов крови (Гурковская А.В. и др., 1988, Метелица Т.В., 1989, Фетковска Н. и др., 1991). Активизация серотонино-

вых рецепторов, через потенциал-чувствительные Ca^{++} каналы и через потенциал не чувствительные Ca^{++} каналы вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосудов, что может содействовать физиологическим механизмам подъема артериального давления в этих сосудах (Никифоров В.Н., Никифоров В.В., 1981, Бурый В.А. и др., 1988, Гурковская А.В. и др., 1988, Бурый В.А. и др., 1992).

Появление серотонина в циркулирующей крови значительно активизирует синтез простагландин F-2-альфа (Кубатиев А.А., Андреев С.В., 1981). Данный простагландин обладает выраженным вазоконстрикторным действием и одновременно с этим является стимулятором воспалительных процессов (Мусил Я., 1985). Кроме того, простагландин F-2-альфа является активнейшим стимулятором продукции норадреналина и ацетилхолина (Абоскулиева Л.И. и др., 1987). В то же время этот агент обладает выраженным свойством повышать сократительные эффекты норадреналина и, что примечательно – высокоизбирательно провоцирует спазм ренальных артерий (Bredy-Dobreva G., Zafirov D., 1984). Одновременно с этим образующийся ацетилхолин не только повышает сосудистую проницаемость (с учетом ранее изложенных сведений – в первую очередь имеется в виду проницаемость сердечных сосудов), но и оказывает интенсивный сократительный эффект на поврежденные сосуды (Зеймаль Э.В., Шелковников С.А., 1989, Пуговкин А.П. и др., 1992). Повышение проницаемости артериальных сосудов часто содействует поступлению в их структуры митогенных и атерогенных факторов плазмы и ее клеточных элементов. Все эти процессы способствуют запуску атерогенеза.

Следует также отметить и тот факт, что избыточное образование серотонина подавляет активность Na,K -АТФ-азы, обеспечивающей энергозависимый транспорт ионов Na^+ и K^+ через плазматическую мембрану, и соответственно ведет к избыточному накоплению натрия в клетках сосудов. Причем чувствительность Na,K -АТФ-азы к серотониновому воздействию в 10 раз больше, чем к аналогичному воздействию ацетилхолина (Самагулова Э.Ш. и др., 1990). Примечательно, что внутриклеточная задержка натрия (связанная с бло-

кадой Na₊К-АТФ-азы) сопровождается двукратно большей задержкой Ca⁺⁺ внутри клетки. Этот своеобразный механизма натриево-кальциевой системы резко симулирует приток Ca⁺⁺ в клетки (Шварц А., 1977) и усиливает их сократительную активность. Серотонин играет центральную роль в регулировании взаимодействий надпочечников и гипофиза. Серотонин управляет активностью гипофиза и гипоталамических CRF нейронов через взаимодействие с 5-HT рецепторами в этих структурах. Серотонин стимулирует синтез ренина, ангиотензина и альдостерона. На надпочечниковом уровне серотонин через паракриновую систему стимулирует секреторную активность адренокортикальных клеток. Одновременно с этим, через аденилатциклазу серотонин стимулирует внутриклеточный приток ионов Ca⁺⁺ в адренокортикоидных клетках (Contesse V., et al., 2000).

Серотонин также активно взаимодействует с лейкоцитами, участвуя в процессах их положительного хемотаксиса, хемокинезиса, экскреции их лизосомальных ферментов и в активизации фагоцитоза (Дормидонтов Е.Н. и др., 1981, Тернер-Уорвик М., 1982, Мусил Я., 1985). Во время фагоцитоза (например, фибриновых структур) лейкоциты генерируют в высокой степени активные формы кислорода: супeroxид анион радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород. Данные активные формы кислорода могут оказывать повреждающее действие на клеточные мембранны, в частности путем стимуляции процессов перекисного окисления липидов (Ланкин В.З. и др., 1985, Голиков А.П. и др., 1989, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992, Неверов Н.И. и др., 1992, Погромов А.П. и др., 1992). Примечательно, что макрофаги во время фагоцитоза на 80% интенсивнее выделяют активные формы кислорода и на 250% больше диеновых коньюгатов. При такой интенсивности процессов перекисного окисления липидов адгезивность макрофагов к стеклу возрастает в 2 раза (Колосова Н.Г., Шишкова Л.Н., 1989). Данная активизация перекисного окисления липидов приводит к накоплению гидроперекисей липидов (Рудык Б.И., Сабадашин Р.А., 1991), которые могут разрушать клеточные

мембранны, повреждать эндотелий сосудов и, кроме того, могут непосредственно вызывать вазоконстрикцию аорты и артериальных сосудов (Биленко М.В. и др., 1989). Активизированные (в том числе — серотонином) лейкоциты вырабатывают лейкотриены и тромбоксаны, участвующие в процессах вазоконстрикции и подъема артериального давления (Голиков А.П. и др., 1989, Люсов В.А. и др., 1989, Мойбенко А.А. и др., 1991, Кипшидзе Н.Н. и др., 1992), а так же генерируют фактор активации тромбоцитов.

Продукты перекисного окисления липидов не только повышают проницаемость эндотелия, повреждают липидный слой клеточных мембран, но и непосредственно содействуют развитию гиперхолестеринемии (Бровкович В.М. и др., 1987, Скаун П.Н., 1987, Сильвестров В.П. и др., 1991, Следзевская И.К. и др., 1992). В то же время известны факты роли гиперхолестеринемии в процессах увеличения числа альфа-адренорецепторов в аорте кроликов и снижения количества бета-адренорецепторов в сердце крыс (Прусских Г.А. и др., 1989), что также может содействовать механизмам подъема артериального давления. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов может приводить к модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые активно соединяются с холестерином, подвергаются агрегации и захватываются клетками макрофагального типа с последующей трансформацией их в «пенистые» клетки. Даные реакции могут создавать морфологические основы для атерогенеза (Климов А.Н. и др., 1987, Панасенко О.М. и др., 1988, Кузнецов А.С. и др., 1989).

Активизация перекисного окисления липидов содействует появлению различных путей формирования сдвигов рН в кислую сторону (вплоть до ацидоза), включая и механизм подавления активности креатинфосфоркиназы (Брыгинский С.А. и др., 1988, Одинкова В.А. и др., 1988, Голубева Л.Ю. и др., 1989, Спиричева Н.В. и др., 1989, Магомедов Н.М. и др., 1990).

Все указанные механизмы создают оптимальные условия для формирования атеросклеротического процесса в арте-

риальном русле (Jouko Viljanto., et al., 1981, Титов В.Н., Санфирова В.М., 1984, Шехонин Б.В. и др., 1986, Абакумова О.Ю. и др., 1989).

Одновременно с этим фибронектины содействуют проникновению тромбоцитов в поврежденные артериальные структуры. После проникновения кровяных пластинок в поврежденные артериальные стенки фибронектины инициируют прилипание тромбоцитов к коллагену артерий. Указанные процессы сопровождаются освобождением из тромбоцитов разнообразных повреждающих и митогенных факторов, меняющих фенотип миоцитов артерий, стимулирующих пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена в ранее поврежденных артериальных структурах. Эти же механизмы активизируют синтез ДНК в гладкомышечных волокнах, стимулируют пролиферацию фибробластов и иницируют миграцию гладкомышечных клеток в субинтимарные слои артерий (Born G.V.R., 1984, Schwartz S.M., Ross R., 1984, Sherry S., 1984, Ефимов В.В., Ладный А.И., 1985, Титов В.Н. и др., 1985). Во всех вышеперечисленных реакциях фибронектина активно помогают тромбоксаны (Cannon P.G., 1984).

Подводя итоги обсуждения роли нарушений гемостаза в механизмах возникновения и дальнейшего развития атеросклероза, мы предлагаем нашему читателю основные процессы атерогенеза, представленные нами в виде следующих иллюстраций.

И перед тем как начать изложение данного материала, мы вновь хотим напомнить тот факт, что в физиологических условиях постоянно происходит повреждение и самая обычная гибель эндотелиоцитов. Это в свою очередь ведет к выбросу в циркулирующую кровь избыточного количества тканевых факторов гемостаза. Результатом этого выброса является появление в сосудах совершенно здоровых людей многочисленных и весьма агрессивных молекул активного тромбина. В ответ на этот феномен, опять же подчеркиваем, — у совершенно здоровых людей, — активизируется тромбин-тромбомодулин-протеин-С система. Активизация данной системы приводит к адекватному увеличению синтеза гепа-

рина (преимущественно в легких), антитромбина-III (преимущественно в печени) и простациклина (преимущественно в почках). Эти феномены были изучены и достоверно доказаны в наших предыдущих работах (Воробьев В.Б., 2004).

Однако, опять же согласно нашим приоритетным данным, у больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей ответной реакции на избыток тромбина со стороны тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы не происходит!!! Возможные причины поломки тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы у больных с начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей мы обсуждали ранее.

В результате повреждения тромбин-тромбомодулин-протеин-С системы гипертромбинемия крайне агрессивно инициирует многочисленный вязкий метаморфоз тромбоцитов. Результатом указанного процесса является синтез и экскреция из альфа-гранул кровяных пластинок — тромбоксанов. Тромбоксаны, попадая в циркулирующую кровь, живут своей весьма не долгой жизнью. Примерно через 30 секунд они начинают разрушаться, образуя при этом гидроперекиси липидов (рис. 1).

В свою очередь, образовавшиеся вследствие гибели тромбоксанов гидроперекиси липидов агрессивно разрушают все новые и новые эндотелиоциты. В результате разрушения массивных эндотелиоцитарных зон в кровь выбрасывается множество тканевых факторов гемостаза. Это в свою очередь провоцирует очередной всплеск гипертромбинемии (рис. 2).

Однако нам вновь следует вернуться к феномену не компенсированной гипертромбинемии. В результате избыточного образования тромбина происходит его мощнейшее рецепторное взаимодействие с самыми различными форменными элементами крови. Так, при интимном взаимодействии активных молекул тромбина с лимфоцитами последние начинают синтезировать и экскретировать фактор, усиливающий образование активатора плазминогена макрофагами. В результате этого взаимодействия макрофаги начинают поставлять в зоны поврежденных («больных») эндотелиоцитов многочисленные

молекулы плазмина. И как положено, плазмин включается в процесс разрушения эндотелиальной поверхности артериального дерева (рис. 3).

Опять же в результате избыточного образования тромбина происходит его интенсивное рецепторное взаимодействие с нейтрофилами. В результате данного процесса нейтрофилы начинают выделять из своих лизосом кислые гидролазы. И опять же все это ведет к очередному витку разрушения как эндотелиоцитов, так и субэндотелиальных структур (рис. 4).

Вместе с тем гипертромбинемия рецепторно инициирует синтез и экскрецию в эозинофилах лейкотриенов. В свою очередь выброшенные в кровь лейкотриены принимают самое активное участие в воспалительных процессах, возникших в зонах поврежденного эндотелиального слоя артериального дерева. Наряду с этим, лейкотриены, очень быстро распадаясь, образовывают гидроперекиси липидов. В свою очередь — гидроперекиси липидов вновь и вновь активно разрушают все новые и новые эндотелиоциты (рис. 5).

Наряду с этим, множество активных молекул тромбина инициируют образование разнообразных фибронектиновых комплексов. И именно данные фибронектиновые комплексы «заставляют» моноциты мигрировать в зоны поврежденного эндотелия. Эти же комплексы провоцируют моноциты для внедрения в субэндотелиальные структуры. Кроме того, фибронектиновые комплексы «принуждают» моноциты совершать уникальный метаморфоз в пенистые клетки, являющиеся основой для дальнейшего атерогенеза (рис. 6).

Непрерывный каскад реакций, приводящий к гипертромбинемии, постоянно инициирует избыточное образование тромбоксанов. В свою очередь гидроперекиси липидов, образующиеся в результате распада тромбоксанов, активизируют фибронектиновые комплексы для транспорта холестерина и модифицированных (теми же гидроперекисями) липопротеинов низкой и очень низкой плотности в субэндотелиальные зоны. Там все эти вещества активно поглощаются пенистыми клетками (рис. 7).

Опять же гипертромбинемия, инициируя вязкий метаморфоз тромбоцитов, провоцирует синтез и экскрецию из аль-

фа-гранул кровяных пластинок фактора роста. Последний осуществляет трансформацию гладкомышечных клеток артериального дерева в фибробласты. В свою очередь, новообразованные фибробласты осуществляют избыточное образование соединительнотканых структур, что ведет к значительному утолщению атеросклеротически поврежденных артерий (рис. 8).

Постоянно потенцированная самыми различными механизмами гипертромбинемия инициирует в свою очередь митоз гладкомышечных клеток в стенках артериального дерева больных, страдающих начальным атеросклеротическим повреждением аорты и ее магистральных ветвей. Это явление, опять же, содействует дальнейшему утолщению атеросклеротически поврежденных артерий. Данный процесс провоцируется тромбоцитарным фактором роста в синергизме с гидроперекисями липидов (рис. 9).

Гидроперекиси липидов и синглетные формы кислорода, образующиеся в значительных количествах в результате ранее изложенных механизмов, не только вызывают окисление липопротеидов низкой и очень низкой плотности, но и содействуют захвату указанных веществ макрофагами. В свою очередь макрофаги, содержащие модифицированные молекулы липопротеидов низкой и очень низкой плотности, инициируют в эндотелиоцитах синтез эндотелина-І и ангиотензина-ІІ. Избыточное образование данных биологически активных веществ ведет к гипоксии или даже к ишемии сосудистых регионов, ранее поврежденных атеросклеротическим процессом. Соответственно, указанные процессы приводят в дальнейшем к разрывам атероматозных бляшек, так как ишемизированные зоны артериальных сосудов испытывают, кроме прочего, мощнейший вазоконстрикторный эффект эндотелина-І. Разрывы атероматозных бляшек являются главнейшей базой для развития пристеночных тромбозов в аорте и ее магистральных ветвях (рис. 10).

Наряду с этим гипертромбинемия, провоцируя тромбофилию, вызывает стаз и дальнейший «сладж-феномен», который в свою очередь ведет к блокадам микроциркуляторного русла практически во всех сосудистых регионах

больных, страдающих начальными атеросклеротическими повреждениями аорты и ее магистральных ветвей (рис. 11).

Подводя итоги нашего обсуждения, опираясь на полученные нами факты и литературные данные, мы можем проиллюстрировать основные механизмы участия патологически измененной системы гемостаза в формировании и развитии атеросклероза аорты и ее магистральных артерий у обследованных нами больных на рис. 12.

Резюме

Одним из механизмов гемостазиологического патогенеза атеросклероза у человека является нарушение адекватных, корректирующих тромбофилию, ответных реакций противосвертывающей системы крови. Нарушение адекватного ответа противосвертывающей системы крови не связано с первыми этапами формирования этого ответа – то есть с реакцией взаимодействия тромбина с тромбомодулином. Нарушение адекватного ответа противосвертывающей системы крови (в реагировании на тромбиновые механизмы атерогенеза) непосредственно связано с нарушением физиологического метаболизма протеина С. Нарушение метаболизма протеина С в артериальном регионе препятствует (в самом начале атерогенеза) адекватному увеличению синтеза тучными клетками гепарина в легочном регионе (где в норме преобладает его производство).

Нарушение физиологических путей стимулирования гепариногенеза в тучных клетках создает возможности непосредственного реагирования тромбина с перитонеальными тучными клетками, что приводит к интенсивному поступлению гистамина в абдоминальный регион и может являться пусковым механизмом развития синдрома хронической абдоминальной ишемии. Снижение нормального гепаринового от-

вета на тромбинемию способствует гиперфибриногенемии в артериальном русле, что на фоне высокой фибриназной активности позволяет включаться этому коагулянту в процессы формирования атеросклеротического поражения артерий.

Избыточное образование гидроперекисей, являющееся следствием тромбиновой активизации арахидонового каскада, способствует нарушению целостности эндотелия (на что указывает появление большого количества антиплазминов и ингибиторов активации плазминогена в артериальной крови) и значительно облегчает контакт избыточного числа фибриновых молекул с коллагеновыми структурами аорты, то есть создает возможности для формирования атеросклеротических и фиброзных бляшек. Избыточное образование тромбоксанов и выброс серотонина, при необратимой агрегации тромбоцитов, вызывают интенсивную местную вазоконстрицию, способствуют дальнейшему повреждению артерий, а в дальнейшем и ишемизации регионов.

Тромбиновая стимуляция образования фибриновых сгустков и клеточных конгломератов в артериальной крови, при резком нарушении физиологического катаболизма фибриногена и его дериватов в легких, способствует обтурации микроциркуляторных систем и развитию ишемизации регионов организма. Ответной реакцией на обтурацию микроциркуляторного русла печени является появление в ней активного катаболизма фибриногена, не имеющего места в физиологических условиях. Патофизиологический катаболизм фибриногена в печеночном регионе (в самом начале атерогенеза), ведет к образованию низкомолекулярных ПДФ, блокирующих агрегацию тромбоцитов. Тромбоциты играют роль переносчиков фибриногена в печень, для его катаболизма.

Освобождая свои рецепторы от фибриногеновых молекул, тромбоциты становятся предельно уязвимыми для рецепторного взаимодействия с тромбином, что вызывает всплеск их тромбоксановой активности и способствует необратимым процессам тромбоцитарного агрегатообразования. Взгляд метаморфоз тромбоцитов резко снижает их жизнестойкость и заканчивается их массовой гибелью в печеночном регионе, что сопровождается освобождением тромбо-

цитарных факторов вазоконстрикции и фактора роста. Все это в совокупности является значительной предпосылкой формирования синдрома хронической абдоминальной ишемии. Вследствие блокирования тромбин-тромбомодулин-протеин С-путей синтеза гепарина в печени, этот регион корректирует тромбинемию интенсификацией синтеза плазмина и активаторов плазминогена, что не позволяет блокировать печеночную микроциркуляцию фибриновыми сгустками и способствует активному разрушению тромбоцитарных агрегатов.

В самом начале атерогенеза почки полностью устраняются от внутрирегионарного катаболизма фибриногена, пропуская его беспрепятственно сквозь свою микроциркуляторную систему. Однако интенсивное разрушение в почечном регионе тромбоцитарных агрегатов, с освобождением вазоконстрикторов и фактора роста, оказывают пусковое влияние на развитие атеросклеротического повреждения ренальных сосудов. Активное разрушение тромбоцитарных агрегатов в почечном регионе в значительной степени связано с интенсификацией ренального синтеза плазмина. Кроме разрушения агрегатов тромбоцитов, плазмин переводит ренин в активное состояние, что является началом еще одного пути формирования вазоренальной гипертензии. В механизмах формирования внутрипочечной ишемии одним из первых можно назвать закупорку микроциркуляторного русла почек тромбоцитарными агрегатами и адсорбцию почками бета-фибриногена, фибрин-мономеров и растворимого фибринова, что в совокупности способствует рыхлому внутрипочечному тромбообразованию.

В регионе верхних конечностей активность атерогенеза существенно ограничивается процессом образования собственного (внутрирегионарного) гепарин-фибриногена, активно разрушающего молекулы растворимого фибринова, что препятствует формированию фибриновых тромбов и блокирует в умеренной степени фибриновое участие в атерогенезе сосудов рук. Тромбиновые пути атерогенеза в нижних конечностях ведут к самому интенсивному в организме разрушению тромбоцитарных агрегатов, и соответственно — к наи-

большему освобождение вазоконстрикторов и фактора роста тромбоцитов в сосудах ног, что на фоне достоверных признаков формирования фибриновых тромбов и соответственно резкого нарушения местной микроциркуляции являлось базой развития хронической ишемической болезни нижних конечностей. Тромбиновым путем атерогенеза в сосудах ног содействовали плазминовые и гепарин-фибриногенные механизмы разрушения эндотелия, причем основная масса фибриноген-гепаринового комплексообразования происходила именно в сосудистом регионе нижних конечностей.

Литература

1. Абакумова О.Ю., Куценко Н.Г., Панасюк А.Ф. Регуляция синтеза ДНК фибронектином и продуктами его протеолиза в фибробластах кожи здоровых доноров и больных системной склеродермии и ревматоидным артритом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 12. — С.678-681.
2. Абоскулиева Д.М., Ханумова Т.А., Велиханова Д.М. Влияние активизации адренореактивных структур норадреналином на гемодинамические эффекты простагландина F — 2 альфа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 9. — С.268-270.
3. Айзенберг А.А., Грицюк А.И. Проблема внутрисосудистого тромбообразования в клинике внутренних болезней и перспективы ее дальнейшего изучения // Тромбоэмболическая болезнь, свертываемость крови и кровотечения. — Киев, 1967. — С.3-5.
4. Акалаев Р.Н., Абидов А.А., Левицкий Э.Р. Активность эндогенных фосфолипаз эритроцитов и уровень перекисного окисления липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Терапевтический архив. — 1992. — № 11. — С.57-58.
5. Алиев М.А., Арестова С.И., Душейналиева Ш. Горноадаптационная гипергепаринемия и ее саногенетическое влияние на артериальное давление при гипертонии у собак // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.13-15.
6. Алиев М.А., Захаров Г.А., Душейналиева Ш. Влияние экзогенных гормонов на содержание эндогенного гепарина // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.11-13.
7. Ананченко В.Г., Долбилова В.А. Лечение гепарином больных с коронарным атеросклерозом в поликлинических условиях // Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. — Каунас, 1965. — С.14-15.
8. Андреенко Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). — М., 1979.
9. Андреенко Г.В., Шелковина О.В., Подорольская Л.В. Изменение системы гемостаза и фибринолиза у крыс при экспериментальной почечной гипертензии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 10. — С.502-504.
10. Анисимова О.Ю., Преображенский С.Н., Лякишев А.А., Преображенский Д.В., Самко А.Н., Сидоренко Б.А. Иммуноферментный метод определения апапротеина В и его диагностическое значение при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1987. — №10. — С.39-43.
11. Ашкинази И.Я., Ярошевский А.Я. О роли эритроцитов в регуляции свертывания крови // 10-й съезд Всесоюзного физиологического общества имени Павлова И.П. — М., 1964. — С.141-142.
12. Ашкинази И.Я. Эритроцит и свертывание крови // Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии. — Чита, 1971. — С.10-17.
13. Бабаев В.Р., Крушинский А.В., Домогатский С.П., Ефремов Е.Е., Репин В.С. Выявление фибронектина и коллагена 1,3,4,5 типов на полутонких срезах аорты человека // Архив патологии. — 1988. — № 1. — С.77-79.
14. Бадальян Г.О., Епископян Н.Г. Функциональное состояние эритроцитов у больных инфарктом миокарда // Терапевтический архив. — 1983. — № 11. — С.31-33.
15. Балуда В.П. Взаимоотношение между свертывающей и фибринолитической системами крови в физиоло-

- гии и патологии // Тезисы докладов научной сессии по фибринолизу. — Л., 1965. — С. 5-6.
16. Балуда В.П., Жукова Н.А. Фактор XIII, его физиологическое значение // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1973. — № 2. — С. 34-40.
 17. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., Кузник Б.И., Лакин К.М. Лабораторные методы исследований системы гемостаза. — Томск: Красное знамя. — 1980. — 314 с.
 18. Балуда В.П., Сушкевич Г.Н., Лукоянова Т.И. Роль простагландинов, тромбоксанов и простациклина в регуляции процесса агрегации и реакции освобождения тромбоцитов в норме и патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1980. — № 4. — С. 80-85.
 19. Балуда В.П., Лукоянова Т.И. Простациклин генерирующая система стенки сосудов и тромбогенез // 1 Всесоюзная конференция «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». — Полтава, 1981. — С. 20.
 20. Балаянина Е.В., Атаханов Ш.Э., Габбасов З.А., Попов Е.Г., Юрьев А.П. Индуцированная АДФ-агрегация тромбоцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии миокарда левого желудочка // Терапевтический архив. — 1991. — № 12. — С. 50-53.
 21. Балаянина Е.В., Атаханов Ш.Э., Габбасов З.А., Попов Е.Г., Юрьев А.П. Влияние длительной терапии антагонистом кальция на функциональную активность тромбоцитов у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. — 1992. — № 8. — С. 39-43.
 22. Баркаган З.С., Баркаган Л.З. Определение гепарина в крови // Система гемостаза в норме и патологии. — Минск, 1973. — С. 227-229.
 23. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1980. — 336 с.
 24. Баркаган З.С. Гематогенные тромбофилии // Терапевтический архив. — 1983. — С.88-95.
 25. Батиста-Диас А. Активатор плазминогена плазмы (АПП) человека // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1982. — № 1. — С. 40-44.
 26. Башков Г.В. Нарушение взаимодействия тромбина с сосудистой стенкой и его инактивация антитромбином-III при экспериментальном нефротическом синдроме // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — № 8. — С. 133-136.
 27. Бекболотова А.К., Варваштян В.В., Алиев М.А. Влияние альфа-токоферола на условно-рефлекторную деятельность при адреналовой дистрофии миокарда у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — №3. — С.211-213.
 28. Белоусов Ю.Б. Тромболитическая терапия // Кардиология. — 1986. — № 9. — С. 116-118.
 29. Белоусов Ю.Б., Кудаев М.Т., Работникова Т.В. Чувствительность и специфичность показателей гемостаза в диагностике тромбоэмболии легочной артерии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 1986. — № 9. С. 63-66.
 30. Биленко М.В., Тельпухов В.И., Чуракова Т.Д., Комаров П.Г. Влияние ишемии и реперфузии головного мозга крыс на процессы перекисного окисления липидов и защитный эффект антиоксидантов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 4. — С.394-397.
 31. Биленко М.В., Булгаков В.Г., Моргунов А.А. Отрицательный инотропный и вазоконстрикторный эффекты окисления фосфолипидов // Кардиология. — 1989.- № 6. — С. 88-94.
 32. Бишевский К.М. Метод определения антитромбина-III // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — С. 199-202.
 33. Борисова Т.А., Горшкова Т.Н., Эдокова Г.И. Влияние фибринопептидов А и В на антикоагулянтные свойства крови // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С. 44-45.

34. Бояджиан Х.П. Клиническое значение определения фибриногена при заболеваниях печени // Клиническая медицина. — 1985. — № 8. — С.101-104.
35. Бровкович В.М., Беневольский Д.С., Левицкий Д.О. Нарушение функции саркоплазматического ретикулума при тотальной ишемии миокарда, защитное действие кверцетина // Кардиология. — 1987. — № 10. — С.102-105.
36. Бровкович В.М., Никитченко Ю.В., Лемешко В.В. Нарушение Ca^{++} — транспортирующей функции и липидного компонента мембран саркоплазматического ретикулума при тотальной ишемии миокарда крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 11. — С.546-548.
37. Бровкович Э.Д., Воробьев В.Б., Воробьева Э.В., Воробьева Ю.В. Функционирование противосвертывающей системы крови у больных с нарушениями мозгового кровообращения // Механизмы некоторых патологических процессов в эксперименте и клинике. — Ростов-на-Дону, 1999. — С.132.
38. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К., Миняйленко Т.Д., Пожаров В.П., Розова Е.В., Середенко М.М., Стефанов А.В. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 10. — С.421-423.
39. Бурый В.А., Гурковская А.В., Гокина Н.И., Шуба М.Ф. Роль внутри- и внеклеточного Са в активации сокращения гладких мышц легочной артерии, вызываемого серотонином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 9. — С.261-264.
40. Бурый В.А., Гурковская А.В., Гокина Н.И., Шуба М.Ф. Влияние уровня мембранныго потенциала на вызываемые серотонином сокращения гладких мышц легочной артерии кролика // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1992. — №1. — С.13-16.
41. Бышевский А.Ш. О непрерывном осуществлении процесса свертывания крови // Гематология и трансфузиология. — 1984. — № 7. — С.36-40.
42. Вартанян Г.С., Паносян А.Г., Карагезян К.Г., Геворкян Г.А. Влияние тригидроксиоктадекаиновых кислот на содержание простагландинов Е-2, F-2-альфа-5-гидроксизэйкозатетраеновой кислоты в крови крыс при аллоксановом диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1986. — № 4. — С.418-419.
43. Васильев С.А., Джумбаева В.Т., Колесникова А.С., Ермолин Г.А., Ефремов Е.Е., Котелянский В.Э., Рогова Э.М. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи // Терапевтический архив. — 1987. — № 5. — С.127-130.
44. Васильев С.А., Арчвадзе В.Г., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А., Жердева Л.В., Гусева Н.Г., Бранаускайте А.А. Селективный лимфаферез (метод избирательной алиминации из лимфы клеточных элементов и фибронектиновых комплексов) при системной склеродермии // Терапевтический архив. — 1992. — № 7. — С.93-96.
45. Васильева Е.В., Мазнева Л.М., Голованова О.Е., Сура В.В. Фибронектин в норме и патологии // Терапевтический архив. — 1991. — № 12. — С.130-134.
46. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. — М.: Медицина, 1982. — 88 с.
47. Вершин В.Н., Лапотников В.А., Хараш Л.М., Барышникова О.В., Беркович О.А., Моисеев С.И., Цыбина Т.Г. Гемореологические нарушения при нестабильной стенокардии // Советская медицина. — 1982. — № 10. — С.3-5.
48. Веселкин П.Н., Ильин В.С., Чаплыгина З.А. О роли легких в обмене фибриногена // Вопросы медицинской химии. — 1955. — № 2. — С.121-127.

49. Викторов А.В., Данк Е.Х., Кузнецов В.А., Тер-Симонян В.Г., Юрков В.А. Способность липосахаридного токсина усиливать функциональный ответ тромбоцитов человека на стимуляцию тромбином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 2. — С.158-160.
50. Вихерт А.М. Взгляды А.Л.Мясникова на атеросклероз и их влияние на некоторые последующие исследования // Кардиология. — 1989. — № 11. — С.15-20.
51. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
52. Воробьев В.Б., Пономарева А.Г. Патогенетическое лечение III стадии хронической сердечной недостаточности // Тез. докл. респ. науч. кон. — Оренбург. — 1978. — С.168-170.
53. Воробьев В.Б., Пономарева А.Г., Гусарев А.Ф. Некоторые причины рефракторного течения хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. — 1978. — №12. — С.110-114.
54. Воробьев В.Б. Гемокоагуляция при хронической сердечной недостаточности // Автореферат. — Краснодар. — 1979.
55. Воробьев В.Б. Тромбиновые пути гемостазиологических и реологических нарушений у больных гипертонической болезнью // Актуальные вопросы внутренней патологии. — Ростов-на-Дону. — 1993. — С.68-69.
56. Воробьев В.Б. Роль нарушений гемостаза в патогенезе повреждений внутренних органов и тканей костей // Докторская диссертация. — Ростов-на-Дону. — 1994. — 752 с.
57. Воробьев В.Б. Роль нарушений гемостаза в патогенезе повреждений внутренних органов и тканей костей // Автореферат. — Волгоград. — 1995.
58. Воробьев В.Б. Гемостазиологические аспекты патогенеза гипертонической болезни // Актуальные вопро-
- росы кардиологии. — Ростов-на-Дону, — 1996. — С.44-50.
59. Воробьев В.Б., Воробьева Э.В., Волошин В.В. Роль тромбоксанов и гидроперекисей липидов в патогенезе гипертонической болезни // Актуальные вопросы кардиологии. — Ростов-на-Дону, — 1996. — С.61-66.
60. Воробьев В.Б., Бехтерева Н.А., Гречко Г.В., Павлинова И.Б., Воробьева Э.В. Исследование роли эритроцитов в физиологии гемостаза методом дифференцированной электрокоагулографии // Успехи современного естествознания. — 2003. — №9. — С.83-84.
61. Воробьев В.Б. Физиология гемостаза // Монография. — Ростов-на-Дону, Издательский дом «Профпресс»: — 2004. — С.200.
62. Воробьева Э.В., Воробьев В.Б. Состояние противосвертывающей системы крови у больных с нарушениями мозгового кровообращения (НМК) // Актуальные вопросы кардиологии. — Ростов-на-Дону, 1996. — С.74-79.
63. Воробьева Э.В., Воробьев В.Б. Изменение содержания фибриногена, его дериватов, комплексов и продуктов деградации у больных с нарушениями мозгового кровообращения (НМК) // Актуальные вопросы кардиологии. — Ростов-на-Дону, 1996. — С.79-82.
64. Воробьева Э.В., Воробьев В.Б., Леонова Т.Н. Роль тромбоксанов и изменения функционального состояния тромбоцитов в патогенезе нарушений кровообращения головного мозга у больных, страдающих гипертонической болезнью // Актуальные вопросы кардиологии. — Ростов-на-Дону, 1996. — С.82-86.
65. Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Девяткина Т.А., Павленко В.Ф., Бобырев В.Н., Новосельцева Т.В., Устянская Т.И. Перекисные механизмы атеросклеротического поражения сосудистой стенки и гемостаз // I Всесоюзная конференция «Поражение сосу-

- дистой стенки и гемостаз». — Полтава, 1981. — С.37-38.
66. Габриелян Э.С., Акопов С.Э., Мелик-Исраелян Ш.С., Ерзинкян С.М., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Влияние лейкотриена Е-4 на центральную гемодинамику и сократительную активность сосудов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1986. — № 4. — С.438-440.
67. Габриелян Э.С., Акопов С.Э., Паносян А.Г., Хашимов Х.А., Тертов В.В., Орехов А.Н. Влияние эйко-заноидов на накопление холестерина и пролиферацию субэндотелиальных клеток аорты человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 1. — С.35-37.
68. Габриелян Э.С., Григорян С.В., Давтян Д.Г., Мхитарян Г.С., Паносян А.Г. Уровень лейкотриенов В-4 и С-4 в плазме крови больных периодической болезнью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — № 9. — С.296-297.
69. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С.33-36.
70. Герасимова Е.Н. Развитие концепции А.Л. Мясникова в современных исследованиях роли липидов в патогенезе атеросклероза // Кардиология. — 1989. — №11. — С. 20-25.
71. Гефтер А.И., Пономарева А.Г., Жданов Ю.Е. Фибринолитическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. — Каунас, 1965. — С.22-23.
72. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В., Карев В.А. Башкатова В.Г., Белозеров Г.Е., Голиков П.П., Берестов А.А. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активизации у больных инфарктом миокарда // Кардиология. — 1989. — № 7. — С.53-59.
73. Голубева Л.Ю., Белкина Л.М., Салтыкова В.А., Мерзен Ф.З. Влияние антиоксиданта ионола на показатели энергетического метаболизма и функцию сердца при острой гипоксии и последующей реоксигенации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 6. — С.685-688.
74. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: некоторые вопросы патогенеза и лечения // Кардиология. — 1989. — №10. — С. 26-31.
75. Грицюк А.И. Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования. — Киев: Здоров'я, 1969. — 160 с.
76. Громнацкий Н.И. О роли тромбоцитов в патогенезе атеросклероза // Кардиология. — 1974. — № 11. — С.62-66.
77. Губачев Ю.М., Винокур В.А, Дорничев В.М. Влияние никотинамида на нейрогуморальную регуляцию и перекисное окисление липидов при ишемической болезни // Советская медицина. — 1988. — №1. — С.13-16.
78. Гурковская А.В., Бурый В.А., Гокина Н.И., Шуба М.Ф. Исследование мембранных механизмов возбуждающего действия серотонина на гладкие мышцы легочной артерии кролика // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 2. — С.131-133.
79. Данилов Г.Е., Ибатов А.Д. Экспериментальная модель атеросклероза, вызванная введением ацетилхолина в ретикулярную формацию среднего мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — № 4. — С.361-363.
80. Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. — М.: Медицина, 1981. — 176с.
81. Дубяга А.Н., Зиганшин Р.В., Цушко В.С. Диагностика и лечение тромбогеморрагического синдрома // Хирургия. — 1985. — № 12. — С.67-71.

82. Дудаев В.А., Горин В.В., Шингирей М.В., Ключникова Ж.И., Дюков И.В. Влияние пробукола на липидный обмен и клиническое течение ишемической болезни сердца и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей // Кардиология. — 1984. — № 6. — С.76-79.
83. Дудаев В.А., Дюков И.В., Бородкин В.В. Влияние физических тренировок на клиническое течение и состояние коагуляционного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1988. — № 11. — С.22-26.
84. Дюбанова Г.А., Сидорова Л.Д., Баркаган Л.З., Мовчан Е.А., Валеник М.Ф. Механизмы внутрисосудистого свертывания крови у больных системной склеродермией // Терапевтический архив. — 1990. — № 5. — С.63-65.
85. Ена Я.М., Дранкин Г.Н., Коноплева Л.Ф. Продукты распада фибриногена в диагностике тромбоэмболии легочной артерии // Терапевтический архив. — 1985. — № 4. — С.143-146.
86. Ермолин Г.А., Литвинов Р.И., Харин Г.М., Ефремов Е.Е., Котелянский В.Э. Уровень фибронектина в крови при экспериментальном ожоговом шоке // Терапевтический архив. — 1984. — № 6. — С.33-35.
87. Ермолин Г.А., Люсов В.А., Панченко Е.П. Количественный иммуноферментный метод определения продуктов распада фибриногена-фибрина в крови // Лабораторное дело. — 1984. — № 1. — С.11-15.
88. Ефетова Т.М. Применение гепарина при остром расстройстве ретинального кровообращения // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.112-114.
89. Ефимов В.В., Ладный А.И. Патогенетическое значение простатицилина при атеросклерозе // Терапевтический архив. — 1985. — № 9. — С.142-148.
90. Жадкевич М.М., Каракин А.В., Матвеев Д.В., Сантова Г.Д. Влияние криопреципитата на фагоцитарную активность клеток печени при перитоните // Советская медицина. — 1988. — № 12. — С.3-6.
91. Жамбалова Б.А., Азизова О.А., Лопухин Ю.М. Влияние фибриногена на функциональную активность лейкоцитов крови. Сообщения экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — № 5. — С. 519-521.
92. Захаров В.В., Магомедов Л.А., Мещерякова С.А., Шехтер А.Б., Капитонов Н.И., Гончаренко Е.Н., Гудзь Т.И., Рагимов Ч.Р., Агаев А.Ю. Взаимосвязь серотонина и продуктов липопероксидации в процессе заживления ран в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 6. — С.690-693.
93. Зеймаль Э.В., Шелковников С.А. Мускариновые рецепторы. — Л.: Наука, 1989. — 287 с.
94. Зинкевич О.Д., Литвинов Р.И., Зубаиров Д.М., Куравская М.С. Взаимодействие фибронектина с полиморфонуклеарными лейкоцитами в норме и при анафилаксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1986. — № 10. — С.449-452.
95. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А. Биохимические механизмы влияния сосудистой стенки на гемостаз // 1 Всесоюзная конференция «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». — Полтава, 1981. — С.74-75.
96. Зубаиров Д.М., Субханкулова Ф.Б., Эвранова Г.Б. Участие альвеолярных макрофагов в катаболизме фибриногена и фибрина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 3. — С.335-337.
97. Иашвили В.П. Внутрисосудистое свертывание крови и нарушение микроциркуляции при ожоговой болезни // Хирургия. — 1984. — № 11. — С.75-77.
98. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. — Минск: Беларусь, 1983. — 222 с.
99. Какабанда А., Кацадзе Ю.Л., Котовщикова М.А. Сравнительная оценка трех различных методов исследования антитромбина-3 // Лабораторное дело. — 1984. — № 5. — С.276-279.

100. Калишевская Т.М., Голубева М.Г., Айсина Р.Б., Попова Г.Ю., Башков Г.В. Роль активного центра фермента в тригерном механизме компенсаторной реакции на плазмин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 3. — С.260-264.
101. Карпович П.Н. Тромбоэластография в хирургической практике: Автореферат кандидата медицинских наук. — Рига, 1966. — 20с.
102. Каррыева Б.Ч., Сокуренко Е.В., Самойлов Е.В., Козловская Л.В. Значение определения уровня фибронектина в плазме крови и моче у больных хроническим гломерулонефритом и амилоидозом // Терапевтический архив. — 1992. — № 4. — С.75-78.
103. Кибарскис Х., Сабитова Л. Изменение скорости пульсовой волны и артериального давления под влиянием гепарина у больных хронической коронарной недостаточностью // Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. — Каунас, 1965. — С.43-44.
104. Кипшидзе Н.Н., Хомерики С.Г., Кубатиев А.А., Шляпников В.Н. Изменение лектинининдуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов после облучения крови светом гелий-неонового лазера // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1992. — № 1. — С.24-26.
105. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.И. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 5. — С.550-552.
106. Коган А.Е., Струкова С.М. Генерация антикоагулянтной и фибринолитической активности крови при внутривенном введении протеина С крысам // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 1. — С. 3-5.
107. Коган А.Е., Струкова С.М. Влияние гепарина и тромбопластина на время полужизни 125-I-протеина С в кровотоке крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — № 2. — С.116-118.
108. Коломиец В.И., Васильев Ю.М. Плазменные и клеточные факторы атерогенеза и синтеза простаноидов на ранних стадиях артериальной гипертонии // Кардиология. — 1989. — № 9. — С.21-25.
109. Колосова Н.Г., Шишкина Л.Н. Характеристика мембран и функциональной активности фагоцитирующих альвеолярных макрофагов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 1. — С.71-74.
110. Коровкин Б.Ф., Полякова Э.Д., Стволинская Н.С., Герасимова Ц.И., Иванова Т.Н., Голубев М.А. Активность кислой фосфотазы и состояние лизосомных мембран в первичной культуре кардиомиоцитов новорожденных крыс при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 4. — С.417-419.
111. Котелянский В.Э., Орехов А.Н., Тертов В.В., Хишимов Х.А., Глухова М.А., Фрид М.Г., Орнатская О.И., Василевская Т.Д., Смирнов В.И. Влияние компонентов экстрацеллюлярного матрикса на накопление липидов в клетках человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 11. — С.562-564.
112. Красноперов Ф.Т. Гепарин в малых дозах как фактор стимуляции адаптационных возможностей организма // Система свертывания крови и фибринолиз. — Саратов. 1975. — С.72-74.
113. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Эндогенные простагландини в динамике индуцированной агрегации тромбоцитов // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981. — С.150-153
114. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.— М. — 1975.
115. Кузнецов А.С., Миссюль Б.В., Парfenov Н.С. Модификация липопротеидов плазмы крови продуктом

- перикисного окисления липидов — гексаналем // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 3. — С.294-296.
116. Кузник Б.И., Альфонсов В.В., Мищенко В.П., Руслев В.Ф., Бочкарников В.В., Савушкин А.В., Малежник Л.П. К механизму развития гиперкоагуляции и вторичной гипокоагуляции // Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии. — Чита, 1971. — С.73-83.
 117. Кузник Б.И., Ельчанинова Т.И., Корнеева Л.А., Кучук В.М., Попова В.Е., Александрова Е.М., Наумов А.Д., Ивлиева Т., Тюхлова Г., Малинская Н., Иванов К., Наумов В. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и система свертывания крови у человека и различных животных // Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свертывания крови в условиях нормы и патологии. — Чита, 1971. — С.130-142.
 118. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1977. — 308с.
 119. Лакин К.М., Овнатанова М.С. Исследование действия на агрегацию эритроцитов средств, применяемых в терапии тромботических и геморрагических состояний // Кардиология. — 1977. — № 5. — С.79-83.
 120. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Ракита Д.Р., Афонская Н.И., Руда М.Я., Вихерт А.М. Утилизация активных форм кислорода и липопероксидов в крови больных инфарктом миокарда // Терапевтический архив. — 1985. — № 5. — С.58-62.
 121. Ланкин В.З., Каценович Э.Р., Костко С.З., Тихазе А.К., Митина В.М. Изменение активности антиоксидантных ферментов в крови больных ишемической болезнью сердца при лечении нитросорбитом // Кардиология. — 1987. — № 10. — С.117-119.
 122. Левина Л.Д., Мхитарян Л.М. Лечение острого вирусного гепатита В цитохромом С // Советская медицина. — 1988. — № 2. — С.92-94.
 123. Левитан Б.Н., Панов А.А., Чичков Ю.Ф. Синдром внутрисосудистого свертывания при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Советская медицина. — 1988. — № 7. — С.6-9.
 124. Ломазова Х.Д. Рефлекторная афибриногенемия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1970. — №1. — С.16-19.
 125. Лукьяненко Е.Ф., Киреева Е.Г., Струкова С.М. Влияние тромбомодулина на специфические функции тромбина: свертывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 11. — С.517-519.
 126. Лынев С.Н., Туманян С.В., Авшалумов С.И. Состояние центральной гемодинамики и кислородно-транспортной функции крови у больных, оперированных по поводу нефрогенной гипертензии в условиях гемодилюции // Урология и нефрология. — 1985. — № 6. — С.43-45.
 127. Лычев В.Г., Момот А.П., Черкашин Г.В. Сравнительное изучение различных экспресс-методов определения продуктов трансформации фибриногена в диагностике внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза // Терапевтический архив. — 1984. — № 6. — С.106-109.
 128. Любина Л.В., Тлепшуков И.К. Нарушение функции сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в процессе опухолевого роста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 12. — С.716-718.
 129. Люсов В.А. Гемостаз (тромбоциты, свертываемость, фибринолиз) при коронарном атеросклерозе // Система свертывания крови и фибринолиз. — Саратов, 1975. — С.81-83.
 130. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Парfenov A.C., Савенков М.П., Панченко Е.П. Механизм нарушения гемостаза и реологических свойств крови при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 12. — С.716-718.

- обращения // Актуальные вопросы гемостазиологии. — М., 1981. — С.232-244.
131. Люсов В.А., Соболева В.Н., Катышкина Н.И. Изменения в системе гемостаза у больных ишемической болезнью сердца при изоволемической гемодилюции. // Кардиология. — 1985. — № 9. — С.63-67.
 132. Люсов В.А. Роль системы свертывания крови в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Превентивная кардиология. — М., 1987. — С.335-356.
 133. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бородкин В.В. Тромбозы и аритмии сердца // Кардиология. — 1989. — № 10. — С.10-15.
 134. Люсов В.А., Дудаев В.А., Бородкин В.В., Рудаков А.В. Изменения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и содержания циклических нуклеотидов под влиянием антиаритмической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1989. — № 1. — С.9-13.
 135. Магомедов Н.М., Азимова А.М., Джрафов А.И. Na,K — АТФ-азная активность отдельных структурных компонентов зрительной системы морских свинок при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — № 3. — С.248-250.
 136. Мазаев А.В., Саргин К.Е. Клиническое применение гепарина и его низкомолекулярных фракций // Кардиология. — 1986. — № 9. — С. I22-I25.
 137. Мазурик Ф.М., Рудый М.А., Сакевич П.П., Пономаренко А.И., Мазурик С.М. Лечение больных облитерирующими атеросклерозом сосудов нижних конечностей с множественными окклюзиями // Хирургия. — 1983. — № 5. — С.38-41.
 138. Мазырко А.В. Антитромбин III и показатели гепаринорезистентности у больных мочекаменной болезнью // Терапевтический архив. — 1983. — № 8. — С.102-105.
 139. Макацария А.Д., Нестерова С.Г. Значение определения антитромбина III при некоторых осложнениях беременности и послеродового периода // Акушерство и гинекология. — 1982. — № 5. — С.27-29.
 140. Малая Л.Т., Рейс Л.П., Бондаренко М.И. Перекисное окисление липидов в оценке заживления инфаркта миокарда // Терапевтический архив. — 1985. — №5. — С.52-58.
 141. Мандровская Н.В., Марков Х.М., Смирнов И.Е., Брязгунов И.П. Возрастные изменения биосинтеза простациклина и тромбоксана В-2 в норме и при артериальной гипертензии // Кардиология. — 1983. — № 12. — С.62-65.
 142. Манухин И.Б., Каширская Т.Н. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с клапанными протезами сердца и коррекция его нарушений // Акушерство и гинекология. — 1984. — № 7. — С.24-26.
 143. Манухина И.Б. Удаление эндотелия устраняет стрессорное снижение адренореактивности аорты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — № 8. — С.136-138.
 144. Маркова Е.А., Мисула И.Р., Ципа Ю.М. Влияние простагландинов Е₂ на развитие адреналовой миокардиодистрофии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — №11. — С.529-531.
 145. Междумян А.Г., Вихерт О.А., Габбасов З.А., Майсов Н.И., Гаврилов И.Ю., Кротов С.Н., Арабидзе Г.Г., Попов Е.Г. Функциональное состояние кровяных пластинок при артериальной гипертонии и изменения серотонинсодержащих гранул клеток // Кардиология. — 1989. — № 9. — С.13-18.
 146. Мерзон К.А. Кальций-регулирующие гормоны и сердечно-сосудистая система: патофизиологические и клинические аспекты их взаимоотношений // Кардиология. — 1987. — № 11. — С.122-128.
 147. Метелица Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Котансерин // Кардиология. — 1989. — № 9. — С.120-125.

148. Митрошина А.В., Горбунова З.В. Лечебно-профилактическое применение антикоагулянтов у больных ревматическими пороками сердца и его эффективность // Система свертывания крови и фибринолиз. — Саратов, 1975. — С.187-189.
149. Мищенко В.Н. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981. — С.153-157.
150. Мищенко В.П., Воскресенский О.Н., Дельва В.А., Крохмаль Г.А., Новикова О.Н., Девяткина Т.А., Гончаренко Л.Л., Еремина Е.Л., Бреченко В.В., Лобань Г.А., Новосельцева Т.В., Бобырев В.Н., Устянская Т.И., Подтреба А.И., Муляр Л.А. Поражение сосудистой стенки при активизации свободно-радикальных процессов в организме и гемостаз // I Все-союзная конференция «Поражение сосудистой стенки и гемостаз». — Полтава, 1981. — С.149.
151. Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Булах В.Н., Сорочинский А.Е. Влияние лейкотриена LTC-4 на коронарное сосудистое русло и сократительную функцию миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — № 2. С.120-123.
152. Моренкова С.А., Табуцадзе Т.У., Федорова Л.М., Масенко В.П. Действие ульцерогенного агента — цистеамина — на содержание глутатиона и глутатин-зависимых ферментов в слизистой оболочке гастроудоенальной зоны крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — №11. — С.570-572.
153. Мухин Н.А., Тареева И.Е. Диагностика и лечение болезней почек. — М.: Медицина, — 1985. — 240 с.
154. Неверов Н.И., Козловская Л.В., Каррыева Б.Ч., Колондук Н.В., Козлова Р.И., Тареева И.Е. Свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях почек // Терапевтический архив. — 1992. — № 11. — С.42-44.
155. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Гемостаз при ток-сико-инфекционном шоке // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., — 1981. — С.256-262.
156. Николаева Л.Ф., Алешин О.И., Павлов Н.А., Померанцев Е.В., Масенко В.П., Баранов А.В., Куприяненко Т.И. Состояние системы простациклин-тромбоксан А-2 у больных ишемической болезнью сердца во время индуцированной ишемии миокарда // Советская медицина. — 1988. — № 4. — С.3-6.
157. Николаева М.Я., Пархимович Р.М. Инсулин как регулятор гомеостаза ионов водорода // Советская медицина. — 1988. — № 4. — С.17-19.
158. Нурмухамбетов А.Н., Рябцева Т.А. Предупреждение нарушений сократительной функции сердца при адриобластновым повреждении с помощью никотинамида // Кардиология. — 1988. — №12. — С.91-93.
159. Одинокова В.А., Палеев Н.Р., Смирнов В.Б., Мравян С.Р. Ультраструктура предсердных миокардицитов при инфекционно-аллергическом миокардите // Советская медицина. — 1988. — № 2. — С.35-38.
160. Панасенко О.М., Вольнова Т.В., Азизова С.А., Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов — фактор, способствующий накоплению холестерина в клетках при атерогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 9. — С.277-280.
161. Панченко А.Л. Изменения сосудистой реактивности к нейромедиаторам под действием протеолитических ферментов крови // Поражение сосудистой стенки и гемостаз. — М., 1983. — С.579-581.
162. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Попова С.В., Антоненков В.Д. Влияние этанола и ингибитора катализы аминотриазола на перекисное окисление липидов в миокарде крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 4. — С.407-410.
163. Пасторова В.Е., Панченко В.М. Антиплазмин и его влияние на функцию противосвертывающей системы в норме и патологии // Тромбоэмболическая бо-

- лезнь, свертываемость крови и кровотечения. — Киев, 1967. — С.98-100.
164. Петрова Т.Р., Вильчинская М.Н. Гемостаз и микроциркуляция при диабетической ангиопатии // Советская медицина. — 1984. — № 4. — С.98-101.
 165. Погромов А.П., Коган А.Х., Лашкевич А.В., Гладышева Е.Г. О генерации активных форм кислорода лейкоцитами и их роли в развитии хронических гастроудоденальных заболеваний // Терапевтический архив. — 1992. — № 7. — С.97-100.
 166. Прусских Г.А., Щахов Ю.А., Чудакова И.А., Грацианский Н.А., Оганов Р.Г. Увеличение числа альфа-2-адренорецепторов в тромбоцитах лиц с гипоальфа-холестеринемией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 10. — С.423-426.
 167. Пуговкин А.П., Артемьева А.И., Лазарев С.Г. Резистивная и емкостная функция сосудов головного мозга в условиях активизации его холинергических механизмов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1992. — № 1. С.3-5.
 168. Рзаев Н.М. Эмболии и тромбозы легочной артерии. — Баку: Азернешр, 1970 — 224 с.
 169. Розен В.Б. Основы эндокринологии. — М.: Высшая школа, 1980 — 344с.
 170. Розенфельд И.А., Клейменов А.Н., Мешков Б.Б., Гершкович К.Б., Шимкевич Л.Л. Новые данные об антикоагулянтной активности гепарина // Поражение сосудистой стенки и гемостаз. — Полтава, 1981. — С.173.
 171. Рошкович Ю.В., Дилунг Е.И., Сабов В.А., Кересь М.С., Бокшай В.Ю. Содержание витаминов в органах и тканях людей, умерших от ревматизма и инфаркта миокарда // Декомпенсация сердца. — Ужгород, 1973. — С.31-36.
 172. Рудык Б.И., Сабадашин Р.А. Влияние эмоксипина на состояние перекисного окисления липидов у больных с хронической недостаточностью // Кардиология. — 1991. — № 11. — С.52-54.
 173. Рудык Б.И., Сабадашин Р.А., Блинова Н.Г. Состояние перекисного окисления липидов у больных хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. — 1991. — № 12. — С.66-69.
 174. Савельев В.С., Шестаков В.А., Ильин В.Н. Тромботическое и постстромботическое состояние гемостаза как общебиологическая закономерность тромбообразования // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981. — С.103-109.
 175. Савушкин А.В. Влияние гепарина на дзета-потенциал эритроцитов «ин витро» в филогенезе // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.272-273.
 176. Самагулова З.Ш., Даниленко М.П., Есырев О.В., Зумеров Е.Л. Характеристика АТФ-азной активности сарколеммы продольной и циркуляторной мускулатуры подвздошной кишки собаки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — № 10. — С.341-344.
 177. Самойлов А.П., Пятова Ж.А. Гистологические и гистохимические изменения в сердце при экспериментальном моделировании эндомиокардита в условиях введения гепарина // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.273-275.
 178. Сербинова Е.А., Кибийска М.Б., Тюрин В.А., Коган В.Е., Стойчев Ц.С. Защитное действие липо- и водорастворимых антиоксидантов на систему цитохрома Р-450 при перекисном окислении липидов в микросомах печени // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 2. — С.187-190.
 179. Сигал В.Л. Электрокинетический заряд эритроцитов и его роль в обеспечении структурных свойств крови // Гематология и трансфузиология. — 1988. — № 4. — С.40-44.

180. Сильвестров В.П., Никитин А.В., Чеснокова И.В. Об иммунологических и метаболических нарушениях и путях их коррекции у больных // Терапевтический архив. — 1991. — № 12. — С.7-11.
181. Скакун Н.П. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе заболеваний печени // Врачебное дело. — 1987. — № 10. — С.86-91.
182. Следзевская И.К., Братусь В.В., Бабов К.Д., Бульда В.И., Стрелко В.В., Воронков Г.С., Евстратова И.Н., Сергиенко О.В., Тараненко В.М. Применение энтеросорбента СКН при гиперлипопротеидемиях (клинико-экспериментальное исследование) // Терапевтический архив. — 1992. — № 8. — С.15-17.
183. Смирнов В.Н., Репин В.С. Атеросклероз: клеточные проявления и механизмы развития заболевания в артериях человека // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. — 1985. — № 2. — С.13-31.
184. Сократов Н.В. Роль почек в регуляции свертывания крови и фибринолиза // Система свертывания крови и фибринолиз. — Саратов, 1975. — С.357-358.
185. Спиричева Н.В., Аксенова М.В., Орлов О.Н., Бурбаева Г.Ш., Ерин А.Н. Повреждение креатинфосфокиназы синаптосом мозга крыс при активации молекулярного кислорода // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 6. — С.680-682.
186. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. — М.: Медгиз, 1963. — 323 с.
187. Струкова С.М., Умарова Б.А., Голубева М.Г., Кулибали М., Калишевская Т.М. Влияние гепарина на активацию противосвертывающей системы альфа-тромбином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1986. — № 12. — С.649-652.
188. Струкова С.М., Умарова Б.А., Голубева М.Г., Дугина Т.Н., Башков Г.В., Кулибали М. Ингибирование антитромбином III реакции возбуждения тромбином противосвертывающей системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 3. — С.268-270.
189. Струкова С.М., Хлгатян С.В., Зайцев С.В. Связывание меченного ФИТЦ альфа-тромбина перитонеальными тучными клетками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — № 10. — С.385-387.
190. Суряднова Б.А., Гольдберг Г.А. Некоторые вопросы механизма действия гепарина при стенокардии // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.290-292.
191. Сухоруков В.П., Бельченко Д.И., Симкин Д.С. О механизме адаптивного действия гепарина при постстеморрагической гипертензии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1973. — № 7. — С.27.
192. Тараненко В.М., Талаева Т.В., Тиштин С.В., Братусь В.В. Влияние гиперхолестеринемии на электрические и сократительные свойства сосудистой стенки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 10. — С.400-402.
193. Тересенов О.А., Платонов Е.В., Галенко О.В., Бышевский А.Ш. Гемокоагуляционная активность циркулирующих в крови надмолекулярных образований при воздействиях, изменяющих свертывающую активность // Гематология и трансфузиология. — 1988. — № 11. — С. 31-34.
194. Тимошенко Л.И. Продукты расщепления фибриногена и их биологическое значение // Лабораторное дело. — 1976. — № 9. — С.515-520.
195. Титов В.Н., Санфирова В.Н. Биологическая роль и диагностическое значение фибронектина крови // Лабораторное дело. — 1984. — № 10. — С.579-587.
196. Титов В.Н., Ермолин Г.А., Руда М.Я., Санфирова В.М., Ефремов Е.Е. Масенко В.П., Осипов С.Г., Ноева Е.А. Динамика уровня фибронектина крови

- при инфаркте миокарда // Терапевтический архив. — 1985. — №5. — С.47-52.
197. Трубецкой А.В. Коронарный спазм // Кардиология. — 1989. — № 11. — С. 25-28.
 198. Уголев А.Т., Дудченко А.М., Белоусова В.В., Лукьянова Л.Д. Влияние эмоционально-болевого стресса на индукцию цитохрома Р-450 в печени крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 7. — С.48-50.
 199. Ульянов А.М., Шапиро Ф.Б., Базазян Г.Г. Снижение чувствительности к гипогликемическому действию инсулина у животных с пониженной концентрацией гепарина в крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — № 5. — С.522-524.
 200. Умарова Б.А., Шапиро Ф.Б., Хлгатян С.В., Струкова С.М. Включение 35-S-гепарина в тучные клетки крысы и выделение его в кровеносные сосуды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 12. — С.648-651.
 201. Умарова Б.А., Хдгатян С.В., Струкова С.М. Стимуляция альфа-тромбином секреции гепарина перитонеальными тучными клетками крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 2. — С.131-133.
 202. Федоров Н.А., Радуловатский М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. — М.: Медицина, 1990. — 191 с.
 203. Федорова Э.Д., Туманская З.М. Применение гепарина в комплексной терапии акушерских коагулопатических кровотечений // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.316-317.
 204. Федорова Э.Д., Папаян Л.П., Шитикова А.С., Полянская И.В., Петрова С.И. Иммунологические исследования в коагулологии // Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1981. — С.177-186.
 205. Фельдбаум В.А. Влияние гепарина на метаболизм и функцию форменных элементов крови // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.319-320.
 206. Феоктистов И.А., Волгушев С.А., Карпов Р.С. Влияние липопротеидов высокой плотности на тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — № 5. — С.485-486.
 207. Феоктистов И.А., Пол С., Холлистер А.С., Робертсон Д., Биаджони И. Механизм действия аденоцина на внутриклеточный кальций и агрегацию тромбоцитов // Кардиология. — 1991. — № 11. — С.76-79.
 208. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз. Пер. с франц. — М. : Медицина, — 1984, — 192 с.
 209. Фролов В.А., Пухлянко В.П., Казанская Т.А. Изменения митохондрий миокарда в динамике фибрилляций желудочков сердца // Архив патологии. — 1986. — № 1. — С.19-24.
 210. Харкевич Д. Д. Влияние стимуляции дофаминовых и гистаминовых рецепторов на спонтанную адгезию лимфоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — №6. — С. 703-705.
 211. Харкевич Д. Д. Влияние стимуляции дофаминовых и гистаминовых рецепторов на спонтанную адгезию лимфоцитов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1987. — №6. — С. 703-705.
 212. Харкевич Д.Д. Влияние стимуляции адренорецепторов на спонтанную адгезию лимфоцитов *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — №1. — С.54-56.
 213. Ховратович В.И., Гаврилов В.Б. Роль адреналина в развитии гиперреакции тромбоцитов при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1985. — №8. — С.80-90.
 214. Целуйко В.И., Волков В.И., Симиренко Л.Л., Володько Н.Л. Простагландины и тромбоксан при коро-

- нарном атеросклерозе // Кардиология. — 1987. — № 10. — С.36-39.
215. Чазов Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1966. — 264с.
216. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. -М.: Медицина, 1977. — 312с.
217. Чазов Е.И. Стенка сосудов в атеро и тромбогенезе.— М., — 1983.
218. Черняев А.Л. Миоглобин миокарда и скелетной мускулатуры // Архив патологии. — 1988. — № 1. — С.82-87.
219. Чувикова В.Т., Креминская Н.К. Влияние гепарина на функциональное состояние сердца и эластические свойства крупных артерий при ревматизме // Тромбоэмбологическая болезнь, свертываемость крови и кровотечения. — Киев, 1967. -С.134-135.
220. Чулкова Т.М., Панасюк А.Ф. Изучение взаимодействия липопротеидов низкой плотности с иммобилизованными фибронгеном и фибронектином методом иммуноферментного анализа, М., — 1987.
221. Шалаев С.В. Антиагреганты в профилактике инфаркта миокарда: результаты перспективных исследований // Кардиология. — 1989. — № 9. — С.116-120.
222. Шварц А. Биология ишемии миокарда и сердечной недостаточности. Механизм действия сердечных гликозидов и терапевтическое применение нового ионофора (РО 2-2985) // Метаболизм миокарда. — М., 1977. — С.348-374.
223. Шестаков В.А., Бурыкина И.А., Александрова Н.П. Гепарин и электрофоретическая подвижность форменных элементов крови у больных с тромбозом глубоких вен и тромбоэмбологическими осложнениями // Гепарин. Физиология, биохимия, фармакология, клиническое применение. — М., 1973. — С.350-351.
224. Шехонин Б.В., Котелянский В.В., Идельсон Г.Л., Рукосуев В.С. Содержание фибронектина в интиме артерий в норме и при атеросклерозе // Кардиология. — 1985. — №8. — С.9-12.
225. Шехонин Б.В., Идельсон Г.Л., Котелянский В.В., Черноусов М.А., Сотников А.В., Рукосуев В.С. Иммуноморфологическое исследование фибронектина и коллагена I, III, IV, V типов в миокарде при кардиосклерозе // Архив патологии. — 1986. — №1. — С.24-31.
226. Шокарева Г.В., Конакбаева Т.Н., Исхаков К.М. Изменение содержания гистамина и серотонина в динамике у больных острым инфарктом миокарда при лечении стрептодеказой, финоптином и альфа-токоферола ацетатом // Терапевтический архив. — 1992. — № 8. — С.18-20.
227. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь // Руководство по кардиологии. — М., — 1982. — Т. 4. — С.5-65.
228. Шхвацабая И.К., Юрьев А. П. Гипертоническое сердце // Кардиология. — 1988. — №12. — С. 5-9.
229. Щепотин Б.М., Ена Я.М. Функциональная характеристика и клиническое значение бета-тромбоглобулина // Терапевтический архив. — 1987. — № 6. — С.138-142.
230. Щепотин Б.М., Ена Я.М., Заринская В.Н. Клинико-гемореологические аспекты течения гипертонической болезни // Кардиология. — 1989. — № 9. — С.18-21.
231. Юранек И.О., Федоров Н.А., Титов М.И., Дейгин В.И. Зависимость реакции агрегации тромбоцитов от фибронектина плазмы и трипептида аргинил-глицил-аспаргинил // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989. — № 5. — С.536-537.
232. Abrahams JM, Torchia MB, Mc Garvey M, Putt M, Baranov D, Sinson GP. Perioperative assessment of coagulability in neurosurgical patients using thromboelastography // Surg Neurol 2002 Jul; 58(1): 5-11; discussion 11-2.

233. Ahmad S; Jeske WP; Walenga JM; Aldabbagh A; Iqbal O; Fareed J. Human anti-heparin-platelet factor 4 antibodies are capable of activating primate platelets: towards the development of a HIT model in primates // Thromb Res, 2000 Oct 1, Vol. 100(1). pp. 47-54.
233. Alric C; Pecher C; Tack I; Schanstra JP; Bascands JL; Girolami JP. Inhibition of cGMP accumulation in mesangial cells by bradykinin and tyrosine kinase inhibitors // Int J Mol Med, 1999 Nov, Vol. 4(5). pp. 557-64.
234. Astrup T., Jespersen J. Thrombosis, disseminated intravascular coagulation, and the dynamic haemostatic balance. Aspects of prophylaxis and treatment // Int. Angiol. — 1984.- V. 3. № 4. — P. 331-342.
235. Bale M.B., Mosher D.F. Thrombospondin is a Substrate for Factor XIIa // Thrombosis and Haemostasis. — 1984. — V. 54, № 1. — P. 3(08).
236. Bale M.B., Mosher D.F. Copolymerisation of Thrombospondin and Fibrin // Thrombosis and Haemostasis. — 1985. — V. 54, № 1. — P. 2(03).
237. Bark N; Füldes-Papp Z; Rigler R. The incipient stage in thrombin-induced fibrin polymerization detected by FCS at the single molecule level // Biochem Biophys Res Commun, 1999 Jun 24, Vol. 260(1). pp. 35-41.
238. Barnes NC; Smith LJ. Biochemistry and physiology of the leukotrienes // Clin Rev Allergy Immunol, 1999 Spring-Summer, Vol. 17(1-2). pp. 27-42.
239. Basi DL, Ross KF, Hodges JS, Herzberg MC. Modulation of the factor of a tissue by endothelial cells during impact of a heat. J Biol Chem. 2003 Mar 28;278(13):11065-71.
240. Bataineh A; Raji L. Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension // Kidney Int Suppl, 1998 Dec, Vol. 68pp. 14-9.
241. Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M, Naguit I, Kovacs MJ, Ginsberg JS. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. Arch Intern Med 2001 Feb 12;161(3):447-53
242. Bea F, Puolakkainen MH, McMillen T, Hudson FN, Mackman N, Kuo CC, Campbell LA, Rosenfeld ME. Chlamydia pneumoniae invokes{produces} an expression of the factor of a tissue in macrophages of the mouse through activation Egr-1 and MEK-ERK1/2 a path{route}. Circ Res. 2003 Mar 7;92(4):394-401.
243. Benzakour O; Kanthou C. The anticoagulant factor, protein S, is produced by cultured human vascular smooth muscle cells and its expression is up-regulated by thrombin // Blood, 2000 Mar 15, Vol. 95(6). pp. 2008-14.
244. Bickel G. La medication anticoagulante son etat present et son avenir // Vie med. — 1972. — V. 53, № 38. — P. 4845-4856.
245. Bisgaard H., Groth S., Taudorf E., Madsen F. The possible role of LTD-4 in asthma in humans investigated in vivo // Biomedica Biochemica Acta. — 1984. — №8/9. — P.327-330.
246. Block H.U., Sziegoleit W., Mest H.J. Estimation of tyromboxane, B-2 in the clotting human whole blood by gas chromatography // Biomedica Biochemica Acta. — 1984. — №8/9. — P.385-388.
247. Bootle-Wilbraham CA, Tazzyman S, Thompson WD, Stirk CM, Lewis CE. Fibrin fragment E stimulates the proliferation, migration and differentiation of human microvascular endothelial cells in vitro. Angiogenesis 2001;4(4):269-75
248. Born G.V.R. Фотометрический метод графической регистрации процесса агрегации тромбоцитов // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск. — 1980, — С.83-84.
249. Born G.V.R. The role of the platelete // Z. Cardiol. — 1984, V. 73, Suppl. — P. 29-32.
250. Born G.V.R. Platelete anl Blood Vessels // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1984, — №6, Sappl. 4. — P. 706-713.

251. Briaud SA; Ding ZM; Michael LH; Entman ML; Daniel S; Ballantyne CM. Leukocyte trafficking and myocardial reperfusion injury in ICAM-1/P-selectin knockout mice // Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001 Jan, Vol. 280(1). pp. 60-7.
252. Bredy-Dobreva G., Zafirov D. Effect of PGF-2 on isolated renal artery from rabbit // Biomedica Biochemica Acta. — 1984. — № 8/9. — P. 307-310.
253. Buluk K., Malofiejew M. Gtrzamywanie aktywatora fibrinolisy w norce poza ustrojem (aktywator fibrinoliny wirolowaney nerce) // Acta Physiologica Polonica. — 1963, V. 14, № 4. — P.371.
254. Bujevacki G., Sultan Y., Izrael V. Coagulation intravasculaire disseminee et fibrinolyse au cours des leucemie aigues // Nouv Rev. franc. Hemat. — 1979, — V. 20, № 4. — P. 575-584.
255. Byrum RS; Goulet JL; Snouwaert JN; Griffiths RJ; Koller BH. Determination of the contribution of cysteinyl leukotrienes and leukotriene B₄ in acute inflammatory responses using 5-lipoxygenase and leukotriene A₄ hydrolase-deficient mice.// J Immunol, 1999 Dec 15, Vol. 163(12). pp. 68109.
256. Canning MO; Grotenhuis K; De Haan-Meulman M; De Wit HJ; Berghout A; Drexhage HA. An abnormal adherence of monocytes to fibronectin in thyroid autoimmunity has consequences for cell polarization and the development of veiled cells.// Clin Exp Immunol, 2001 Jul, Vol. 125(1). pp. 108.
257. Cannon PJ. Eicosanoids and the blood vessel wall // Circulation. — 1984, — V. 70, №4. — P. 523-528.
258. Castellino FJ. Gene targeting in hemostasis: protein C // Front Biosci, 2001 Jul 1, Vol. 6pp. 807-19.
259. Cavalcante MC; Allodi S; Valente AP; Straus AH; Takahashi HK; Mourro PA; Pavro MS. Occurrence of heparin in the invertebrate styela plicata (Tunicata) is restricted to cell layers facing the outside environment. An ancient role in defense?// J Biol Chem, 2000 Nov 17, Vol. 275(46). pp. 36189-6.
260. Chen S; Gong J; Liu F; Mohammed U. Naturally occurring polyphenolic antioxidants modulate IgE-mediated mast cell activation // Immunology, 2000 Aug, Vol. 100(4). pp. 471-80.
261. Chevalier D; Lo-Guidice JM; Sergent E; Allorge D; Debaysure H; Ferrari N; Libersa C; Lhermitte M; Broly F. Identification of genetic variants in the human thromboxane synthase gene (CYP5A1) // Mutat Res, 2001 Jan, Vol. 432(3-4). pp. 61-7.
262. Cho W. Structure, function, and regulation of group V phospholipase A(2) // Biochim Biophys Acta, 2000 Oct 31, Vol. 1488(12). pp. 48-58.
263. Chuang JL; Schleef RR. Adenovirus-mediated expression and packaging of tissue-type plasminogen activator in megakaryocytic cells // Thromb Haemost, 2001 Jun, Vol. 85(6). pp. 107—985.
264. Clagett G.P., Salman E.W. Prevention of Venous Thromboembolism // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1975, — V. 17, № 5. — P. 345-366.
265. Coffey MJ; Phare SM; Cinti S; Peters-Golden M; Kazanjian PH. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor upregulates reduced 5-lipoxygenase metabolism in peripheral blood monocytes and neutrophils in acquired immunodeficiency syndrome // Blood, 1999 Dec 1, Vol. 94(11). pp. 3897-905.
266. Common H.H., Seaman A.J., Rosch J., Porter J.M., Dotter Ch.T. Deep Vein Thrombosis Treated with Streptokinase or Heparin // Angiologi. — 1976, — V. 27, № 11. — P. 645-654.
267. Constantin G; Majeed M; Giagulli C; Piccio L; Kim JY; Butcher EC; Laudanna C Author's Chemokines trigger immediate beta2 integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow // Immunity, 2000 Dec, Vol. 13(6). pp. 759-69.
268. Contesse V; Lefebvre H; Lenglet S; Kuhn JM; Delarue C; Vaudry H. Role of 5-HT in the regulation of the brainpituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on

- adrenocortical cells // Can J Physiol Pharmacol, 2000 Dec, Vol. 78(12). pp. 967-83.
269. Cooper J.D., Teasdale S., Nelems J.M., Glynn M.F.X., Mac Gregor D.C., Duffin J., Scott A.A. Cardiorespiratory Failure secondary to peripheral pulmonary emboly // The Journal of Thoracic and Cardio vascular Surdgery. — 1976, — V. 71, № 6. — P. 872-877.
270. Corbett SA; Schwarzbauer JE. Requirements for alpha(5)beta(1) integrinmediated retraction of fibronectin-fibrin matrices // J Biol Chem, 1999 Jul 23, Vol. 274(30). pp. 209—438.
271. Corvera CU; Díry O; McConalogue K; Gamp P; Thoma M; Al-Ani B; Caughey GH; Hollenberg MD; Bunnett NW. Thrombin and mast cell tryptase regulate guineapig myenteric neurons through proteinaseactivated receptors-1 and -2 // J Physiol, 1999 Jun 15, Vol. 517 (Pt 3)pp. 74156.
272. Cotto A.K., Phil D. Directions of Atherosclerosis Research in the 1980s and 1990s //Circulation. — 1984, — V. 70, 5p 11. — P. 88-94.
273. Cui MZ, Zhao G, Winokur AL, Laag E, Bydash JR, Penn MS, Chisolm GM, Xu X. Lysophosphatidic acid induction of an expression of the factor of a tissue in arterial cells of a unstriated muscle. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Feb 1;23(2):224-30.
274. Cusack NJ; Hourani SM. Platelet P2 receptors: from curiosity to clinical targets // J Auton Nerv Syst, 2000 Jul 3, Vol. 81(1-3). pp. 37-43.
275. Day FL; Rafty LA; Chesterman CN; Khachigian LM. Angiotensin II (ATII)-inducible platelelderived growth factor A-chain gene expression is p42/44 extracellular signal-regulated kinase1/2 and Egr-1-dependent and mediated via the ATII type 1 but not type 2 receptor. Induction by ATII antagonized by nitric oxide // J Biol Chem, 1999 Aug 20, Vol. 274(34). pp. 23726-33.
276. De Clerck F, David J.L. Pharmacological control of platelet and red blood cell function in the microcirculation // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1981, — V. 3, № 6. — P. 1388.
277. de Haan J; van Oeveren W. Platelets and soluble fibrin promote plasminogen activation causing downregulation of platelet glycoprotein Ib/IX complexes: protection by aprotinin // Thromb Res, 1998 Nov 15, Vol. 92(4). pp. 171-9.
278. Dembinska-Kiec A., Korbut R., Zmuda A., Koteka-Trabka E., Simmet T., Peskar B.A. Formation of lipoxygenase and cyclooxygenase metabolitis of arachidonic acid by brain tissue // Biomedica Biochimicf Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 222-226.
279. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL; Fibrin Assay Comparative Trial study group. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. Thromb Haemost 2001 Apr;85(4):671-8
280. Duke O., Hobbs S., Poulter L.W., Panayi O.S. An immunohistological analysis of the synovial membrane in ankylosing spondylitis // Brit. J. Rheumatol. — 1985. — V. 24, No 1. — P.80.
281. Durán MG; Gómez GG; de Frutos T; Diaz Recasens J; Casado S; López Farré A. 17 Beta-estradiol-stimulated nitric oxide production by neutrophils: effect on platelet activation // Obstet Gynecol, 2000 Feb, Vol. 95(2). pp. 28490.
282. Edson J.R. Mechanisms and Dynamics of Intravascular Coagulation // Geriatrice. — 1974, V. 29, № 2. — P. 65-78.
283. Elovitz MA; Ascher-Landsberg J; Saunders T; Phillippe M. The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle // Am J Obstet Gynecol, 2000 Sep, Vol. 183(3). pp. 674-81.
284. Fabre JE; Nguyen M; Athirakul K; Coggins K; McNeish JD; Austin S; Parise LK; Fitz Gerald GA;

- Coffman TM; Koller BH. Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation // *J Clin Invest*, 2001 Mar, Vol. 107(5). pp. 60310.
285. Faraday N; Scharpf RB; Dodd-o JM; Martinez EA; Rosenfeld BA; Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin // *Anesthesiology*, 2001 Jan, Vol. 94(1). pp. 14551.
286. Fernandez-Patron C; Zhang Y; Radomski MW; Hollenberg MD; Davidge ST. Rapid release of matrix metalloproteinase (MMP)2 by thrombin in the rat aorta: modulation by protein tyrosine kinase/phosphatase // *Thromb Haemost*, 1999 Oct, Vol. 82(4). pp. 13537.
287. Фетковска Н., Себекова К., Тисри П., Дзурик Р. Эффекты эстулика на агрегацию тромбоцитов и активность адренергических и серотонинergicических систем 3 // Сандоз ревю. 1991, № 2. — С. 36-42.
288. Fareed J; Hoppensteadt DA; Jeske WP; Ahmad S; Bick RL. Acquired defects of fibrinolysis associated with thrombosis // *Semin Thromb Hemost*, 1999, Vol. 25(4). pp. 36774.
289. Fitscha P., Kaliman J., Sinzinger H. Is gamma-camera imaging of platelet deposition useful to assess the effectiveness of prostacyclin treatment // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, № 8/9. — P. 403-408.
290. Fitzgerald G.A., Smith B., Pedersen B., Brash A.R. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation // *New Engl. J. Med.* 1984, — V. 310, № 17. — P. 1065-1068.
291. Fiumelli H; Jabaudon D; Magistretti PJ; Martin JL. BDNF stimulates expression, activity and release of tissue-type plasminogen activator in mouse cortical neurons // *Eur J Neurosci*, 1999 May, Vol. 11(5). pp. 163946.
292. Forsberg E; Pejler G; Ringvall M; Lunderius C; Tomasini-Johansson B; Kusche-Gullberg M; Eriksson I; Ledin J; Hellman L; Kjellén L. Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin-synthesizing enzyme // *Nature*, 1999 Aug 19, Vol. 400(6746). pp. 773-6.
293. Forster W. Preface in IV th International on Prostaglandin, Thromboxanes and Leukotrienes in Cardiovascular System // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9. — P. 109-112.
294. Forsythe P; Gilchrist M; Kulka M; Befus AD. Mast cells and nitric oxide: control of production, mechanisms of response // *Int Immunopharmacol*, 2001 Aug, Vol. 1(8). pp. 1525-41.
295. Foster CJ; Prosser DM; Agans JM; Zhai Y; Smith MD; Lachowicz JE; Zhang FL; Gustafson E; Monsma FJ Jr; Wiekowski MT; Abbondanzo SJ; Cook DN; Bayne ML; Lira SA; Chintala MS. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs // *J Clin Invest*, 2001 Jun, Vol. 107(12). pp. 15918.
296. Фред Дж. Шиффм. Патофизиология крови. 2000.
297. Freedman JE; Li L; Sauter R; Keaney JF JR. Alpha-Tocopherol and protein kinase C inhibition enhance platelet-derived nitric oxide release // *FASEB J*, 2000 Dec, Vol. 14(15). pp. 2377-9.
298. Frumento RJ, Hirsh AL, Parides MK, Bennett-Guerrero E. Differences in arterial and venous thromboelastography parameters: Potential roles of shear stress and oxygen content // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002 Oct;16(5):551-4.
299. Geiger J. Inhibitors of platelet signal transduction as anti-aggregatory drugs // *Expert Opin Investig Drugs*, 2001 May, Vol. 10(5). pp. 865-90.
300. Gentilini G; Kirschbaum NE; Augustine JA; Aster RH; Visentin GP. Inhibition of human umbilical vein endothelial cell proliferation by the CXC chemokine, platelet factor 4 (PF4), is associated with impaired downregulation of p21(Cip1/WAF1) // *Blood*, 1999 Jan 1, Vol. 93(1). pp. 25-33.

301. Gesualdo L; Ranieri E; Monno R; Rossiello MR; Colucci M; Semeraro N; Grandaliano G; Schena FP; Ursi M; Cerullo G. Angiotensin IV stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in proximal tubular epithelial cells // Kidney Int, 1999 Aug, Vol. 56(2). pp. 461-70.
302. Gillitzer R; Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing // J Leukoc Biol, 2001 Apr, Vol. 69(4). pp. 513-21.
303. Goos H., Krause E.G., Bcuerdorfer I., Lindenman K.P., Hohnig J., Schimke J., Wagenknecht L., Parsi R.A. Improved protection in myocardial ischemia by combined prostacyclin administration and intrasortic balloon pumping // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, № 8/9. — P.159-162.
304. Grandaliano G; Monno R; Ranieri E; Gesualdo L; Schena FP; Martino C; Ursi M. Regenerative and proinflammatory effects of thrombin on human proximal tubular cells // J Am Soc Nephrol, 2000 Jun, Vol. 11(6). pp. 1016-25.
305. Grzeszkiewicz TM; Kirschling DJ; Chen N; Lau LF. CYR61 stimulates human skin fibroblast migration through Integrin alpha vbeta 5 and enhances mitogenesis through integrin alpha vbeta 3, independent of its carboxyl-terminal domain // J Biol Chem, 2001 Jun 15, Vol. 276(24). pp. 21943-50.
306. Gurewich V. Guidelienes for the Management of Anticoagulant Therapy // SeminareThromb. Hemostas. — 1976, — V, 2. — №3. — P.176-196.
307. Hackeng CM; Relou IA; Pladet MW; Gorter G; van Rijn HJ; Akkerman JW. Early platelet activation by low density lipoprotein via p38MAP kinase. Thromb Haemost, 1999 Dec, Vol. 82(6). pp. 174956.
308. Hakala JK; Oizri K; Ala-Korpela M; Kovanen PT. Lipolytic modification of LDL by phospholipase A2 induces particle aggregation in the absence and fusion in the presence of heparin. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999 May, Vol. 19(5). pp. 1276-83.
309. Haribabu B; Verghese MW; Steeber DA; Sellars DD; Bock CB; Snyderman R. Targeted disruption of the leukotriene B(4) receptor in mice reveals its role in inflammation and platelet-activating factor-induced anaphylaxis // J Exp Med, 2000 Aug 7, Vol. 192(3). pp. 433-8.
310. Hatziapostolou M, Katsoris P, Papadimitriou E. Different inhibitors of plasmin differentially affect angiostatin production and angiogenesis. Eur J Pharmacol 2003 Jan 26;460(1):1-8.
311. Heene D.L., Genth K. Diagnostische Bedeutung der proteolytischen Abdsupprodukte des Fibrinogens und Fibrins // Internist (Berl.) — 1984, Bd. 25, № 2. — S. 93-101.
312. Hepner DL, Concepcion M, Bhavani-Shankar K. Coagulation status using thromboelastography in patients receiving warfarin prophylaxis and epidural analgesia // J Clin Anesth 2002 Sep;14(6):405.
313. Heptinstall S. Properties of blood platelets that may be relevant to atherogenesis // Vasa. — 1984, V. 13, № 4. — P. 343-349.
314. Herouy Y; Mellios P; Bandemir E; Stetter C; Dichmann S; Idzko M; Hofmann C; Vanscheidt W; Schopf E; Norgauer J. Autologous platelet-derived wound healing factor promotes angiogenesis via alphavbeta3integrin expression in chronic wounds // Int J Mol Med, 2000 Nov, Vol. 6(5). pp. 515-9.
315. Hocking DC; Sottile J; Reho T; Fessler R; McKeown-Longo PJ. Inhibition of fibronectin matrix assembly by the heparin-binding domain of vitronectin // J Biol Chem, 1999 Sep 17, Vol. 274(38). pp. 27257-64.
316. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 2001 Dec;27(6):657-66
317. Hsu JY; Hsu MY; Sorger T; Herlyn M; Levine EM. Heparin/endothelial cell growth supplement regulates matrix gene expression and prolongs life span of vascular

- smooth muscle cells through modulation of interleukin-1 // In Vitro Cell Dev Biol Anim, 1999 Nov-Dec, Vol. 35(10). pp. 647-54.
318. Huang YQ; Li JJ; Karpatkin S. Thrombin inhibits tumor cell growth in association with up-regulation of p21(waf/cip1) and caspases via a p53-independent, STAT-1dependent pathway // J Biol Chem, 2000 Mar 3, Vol. 275(9). pp. 64628.
319. Humphries DE; Wong GW; Friend DS; Gurish MF; Qiu WT; Huang C; Sharpe AH; Stevens RL. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells // Nature, 1999 Aug 19, Vol. 400(6746). pp. 769-72.
320. Ito F; Toyota N; Sakai H; Takahashi H; Iizuka H. FK506 and cyclosporin A inhibit stem cell factor-dependent cell proliferation/survival, while inducing upregulation of c-kit expression in cells of the mast cell line MC/9 // Arch Dermatol Res, 1999 May, Vol. 291(5). pp. 275-83.
321. Ito T, Ogawa K., Watenabe J., Chen L.S., Shikano M., Imaisumi M., Shibata T., Ito Y., Miozaki Y., Satake T. Selective thromboxane synthetase inhibitor and ischemic heart disease // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, № 8/9. — P. 125-132.
322. Jordo L., Olsson R. The effect of long-Term Heparin administration on Experimental Liver Fibrosis in Rat // Digestion. — 1972, V. 7, № 3-4. — P. 204-211.
323. Jouko Viljanto, Risto Penttinen, Jyrki Raekallio. Fibronectin in Early Phases of Wound Healing in Children // Acta Chirurgica Scandinavica. — 1981. — V. 147, No 1. — P.7-13.
324. Judd BA; Myung PS; Leng L; Obergfell A; Pear WS; Shattil SJ; Koretzky GA. Hematopoietic reconstitution of SLP-76 corrects hemostasis and platelet signaling through alpha IIb beta 3 and collagen receptors // Proc Natl Acad Sci U S A, 2000 Oct 24, Vol. 97(22). pp. 12056-61.
325. Kuhn H., Ponick K., Schewe T., Forster W. The possible biological importance of lipoxygenase pathway in aorta endothelial cells // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 304-306.
326. Kahn N; Sinha A; Bauman W. Impaired platelet prostacyclin receptor activity: a monozygotic twin study discordant for spinal cord injury // Clin Physiol, 2001 Jan, Vol. 21(1). pp. 60-6.
327. Kang HM; Choi KS; Kassam G; Fitzpatrick SL; Kwon M; Waisman DM. Role of annexin II tetramer in plasminogen activation // Trends Cardiovasc Med, 1999 Apr-May, Vol. 9(34). pp. 92-102.
328. Kelley JL; Chi DS; Abou-Auda W; Smith JK; Krishnaswamy G. The molecular role of mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease // Mol Med Today, 2000 Aug, Vol. 6(8). pp. 304-8.
329. Kermode JC; Zheng Q; Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor // Blood, 1999 Jul 1, Vol. 94(1). pp. 199-207.
330. Kinashi T; Asaoka T; Setoguchi R; Takatsu K. Affinity modulation of very late antigen-5 through phosphatidylinositol 3-kinase in mast cells // J Immunol, 1999 Mar 1, Vol. 162(5). pp. 2850-7.
331. Koba S, Pakala R, Watanabe T, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic interaction between thromboxane A₂ and mildly oxidized low density lipoproteins on vascular smooth muscle cell proliferation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2000 Dec; 63(6): 329-35.
332. Kohyama T, Liu X, Wen FQ, Kim HJ, Takizawa H, Rennard SI. Potentiation of human lung fibroblast chemotaxis by the thromboxane A₂(2) analog U-46619. J Lab Clin Med 2002 Jan;139(1):43-9
333. Kojima H; Shinagawa A; Shimizu S; Kanada H; Hibi M; Hirano T; Nagasawa T. Role of phosphatidylinositol-3 kinase and its association with Gab1 in thrombopoietinmediated up-regulation of platelet

- function // *Exp Hematol*, 2001 May, Vol. 29(5). pp. 616-22.
334. Koller F. Zur Diagnostik der D.I.C. // *Folia haematol.* (Ipz.) — 1977, V. 104, № 6. -P. 839-850.
335. Koopmann W; Ediriwickrema C; Krangel MS. Structure and function of the glycosaminoglycan binding site of chemokine macrophageinflammatory protein-1 beta // *J Immunol*, 1999 Aug 15, Vol. 163(4). pp. 2120-7.
336. Kovace I.B., O'Grady J. Impaired red blood cell difformability after oral administration of aspirin in man // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, №8/9. — P. 395-398.
337. Krasnikova TL; Parfyonova Y; Alekseeva IA; Arefieva TI; Mukhina SA; Dobrovolsky AB; Titaeva Y; Lyakishev AA; Resink TJ; Erne P; Tkachuk VA. Urokinase plasminogen activator system in humans with stable coronary artery disease // *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999 Apr, Vol. 26(4). pp. 354-7.
338. Krzeminski T, Brus R., Juraszczuk Z., Kurcok A., Pogorzelska T. Role of H-2 receptors in the central and peripheral effects of prostacyclin (PGI-2) on circulatory system in rats // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9. — P. 199-202.
339. Kuhn H., Ponick K., Schewe T., Forster W. The possible biological importance of lipoxygenase pathway in aorta endothelial cells // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9. — P. 304-306.
340. Kuhns DB; Nelson EL; Alvord WG; Gallin JI. Fibrinogen Induces IL-8 Synthesis in Human Neutrophils Stimulated with Formyl-MethionylLeucyl-Phenylalanine or Leukotriene B(4) // *J Immunol*, 2001 Sep 1, Vol. 167(5). pp. 2869-78.
341. Leese PT; Hubbard RC; Karim A; Isakson PC; Yu SS; Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial // *J Clin Pharmacol*, 2000 Feb, Vol. 40(2). pp. 12432.
342. Li CQ; Vindigni A; Sadler JE; Wardell MR. Platelet glycoprotein Ib alpha binds to thrombin anion-binding exosite II inducing allosteric changes in the activity of thrombin // *J Biol Chem*, 2001 Mar 2, Vol. 276(9). pp. 61618.
343. Lougovskoi EV; Gogolinskaya GK. Preparation of fibrin des-AA by thrombin // *Ukr Biokhim Zh*, 1999 Jul-Aug, Vol. 71(4). pp. 107-8.
344. Ludwicka-Bradley A; Tourkina E; Suzuki S; Tyson E; Bonner M; Fenton JW; Hoffman S; Silver RM. Thrombin upregulates interleukin-8 in lung fibroblasts via cleavage of proteolytically activated receptor-I and protein kinase C-gamma activation // *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000 Feb, Vol. 22(2). pp. 235-43.
345. Macey MG; Carty E; Webb L; Chapman ES; Zelmanovic D; Okrongo D; Rampton DS; Newland AC. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system // *Cytometry*, 1999 Oct 15, Vol. 38(5). pp. 250-5.
346. Madamanchi NR; Li S; Patterson C; Runge MS. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell growth and heat shock proteins via the JAK-STAT pathway // *J Biol Chem*, 2001 Jun 1, Vol. 276(22). pp. 18915-24.
347. Magness RR; Shideman CR; Habermehl DA; Sullivan JA; Bird IM. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. V. Effects of ovariectomy, the ovarian cycle, and pregnancy on prostacyclin synthase expression // *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2000 Mar, Vol. 60(4-6). pp. 103-18.
348. Mahaut-Smith MP; Ennion SJ; Rolf MG; Evans RJ. ADP is not an agonist at P2X(1) receptors: evidence for separate receptors stimulated by ATP and ADP on human platelets // *Br J Pharmacol*, 2000 Sep, Vol. 131(1). pp. 10814.
349. Malomvolgyi B., Hadhazy P., Magyar K. Effects of cyclooxygenase inhibitors and PGI-2 on the adrenergic contractions of isolated rabbit arteries // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9. — P. 277-280.

350. Maragoudakis ME; Tsopanoglou NE. On the mechanism(s) of thrombin induced angiogenesis // *Adv Exp Med Biol*, 2000, Vol. 476pp. 47-55.
351. Marx N; Bourcier T; Sukhova GK; Libby P; Plutzky J. PPARgamma activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type 1 expression: PPARgamma as a potential mediator in vascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999 Mar, Vol. 19(3). pp. 546-51.
352. Matsubayashi H; Fastenau DR; McIntyre JA. Changes in platelet activation associated with left ventricular assist system placement // *J Heart Lung Transplant*, 2000 May, Vol. 19(5). pp. 462-8.
353. Matsuyama T; Izumi Y; Shibata K; Yotsumoto Y; Obama H; Uemura M; Maruyama I; Sueda T. Expression and activity of thrombomodulin in human gingival epithelium: in vivo and in vitro studies // *J Periodontal Res*, 2000 Jun, Vol. 35(3). pp. 146-57.
354. McLennan SV; Fisher E; Martell SY; Death AK; Williams PF; Lyons JG; Yue DK. Effects of glucose on matrix metalloproteinase and plasmin activities in mesangial cells: possible role in diabetic nephropathy // *Kidney Int*, 2000 Sep, Vol. 58. Suppl 77. pp. 81-7.
355. Mentz P., Pawelski K.E., Gissler C.H. Drug induced inhibition of the cardiac effects of V. 46619 as a thromboxane A₂ — like agonist // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9. — P. 163-166.
356. Mentz P., Pawelski K.E., Giessler C.H., Orlowa Z.R., Geling N.G., Taube C.H. Significance of myocardial prostaglandin biosynthesis and the influence of mechanical Loading, endogenous mediators and cardiovascular drugs // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, № 8/9. — P. 147-150.
357. Mercer-Jones MA; Shrotri MS; Heinzelmann M; Peyton JC; Cheadle WG. Regulation of early peritoneal neutrophil migration by macrophage inflammatory protein-2 and mast cells in experimental peritonitis // *J Leukoc Biol*, 1999 Feb, Vol. 65(2). pp. 249-55.
358. Miekka S.I., Ingham K.S., Menache D. Rapid Methods for Isolation of Human plasma Fibronectin // *Thrombosis Research*. — 1982, — V. 27, No 1. — P. 1-14.
359. Miggan SM, Kinsella BT. Regulation of extracellular signal-regulated kinase cascades by alpha- and beta-isoforms of the human thromboxane A(2) receptor. *Mol Pharmacol* 2002 Apr;61(4):817-31
360. Miyakawa Y; Rojnuckarin P; Habib T; Kaushansky K. Thrombopoietin Induces Phosphoinositol 3-Kinase Activation through SHP2, Gab, and Insulin Receptor Substrate Proteins in BAF3 Cells and Primary Murine Megakaryocytes // *J Biol Chem*, 2001 Jan 26, Vol. 276(4). pp. 2494502.
361. Monteseirhn J; Llamas E; Sánchez-Monteseirhn H; Bonilla I; Camacho MJ; Conde J; Sobrino F. IgE-mediated downregulation of L-selectin (CD62L) on lymphocytes from asthmatic patients // *Allergy*, 2001 Feb, Vol. 56(2). pp. 164-8.
362. Most H.J., Winkler J. Significanse of sympathetic nervous system for the central antiarrhythmic effect of sympathetic nervous system for the central antiarrhythmic effect of prostaglandin E-2 F-2 and I-2 on aconitine induced cardiac arrhythmias in rats // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, № 8/9. — P. 135-142.
363. Muller B., Maass B., Sturzebecher S., Skuballa W. Antifibrillatory action of the stable orally active prostacyclin analogues Iloprost and ZK 96 480 in rats after coronary artery ligation // *Biomedica Biochimica Acta*. — 1984, — № 8/9, — P. 175-178.
364. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов / Пер. с чешск. — М.: Медицина, 1985. — 432 с.
365. Nagase H; Miyamasu M; Yamaguchi M; Kawasaki H; Ohta K; Yamamoto K; Morita Y; Glucocorticoids preferentially upregulate functional CXCR4 expression

- in eosinophils // J Allergy Clin Immunol, 2000 Dec, Vol. 106(6). pp. 1132-9.
366. Naito M, Stirk CM, Smith EB, Thompson WD. Smooth muscle cell outgrowth stimulated by fibrin degradation products. The potential role of fibrin fragment E in restenosis and atherogenesis. Thromb Res 2000 Apr 15;98(2):165-74
367. Nakao A; Watanabe T; Ohishi N; Toda A; Asano K; Taniguchi S; Nosaka K; Noiri E; Suzuki T; Sakai T; Kurokawa K; Shimizu T; Kimura S. Ubiquitous localization of leukotriene A4 hydrolase in the rat nephron // Kidney Int, 1999 Jan, Vol. 55(1). pp. 100-8.
368. Nobukata H; Katsuki Y; Ishikawa T; Inokuma M; Shibutani Y. Effect of dienogest on bleeding time, coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in female rats // Toxicol Lett, 1999 Jan 11, Vol. 104(1-2). pp. 93-101.
369. Obama H; Obama K; Takemoto M; Soejima Y; Shirahama T; Ohi Y; Yoshida H; Qzawa M; Muramatsu T; Maruyama I. Expression of Thrombomodulin in the epithelium of the urinary bladder: a possible source of urinary thrombomodulin // Anticancer Res, 1999 Mar-Apr, Vol. 19(2A). pp. 1143-7.
370. O'Brien J.R. Микроскопический метод исследования агрегации тромбоцитов // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — С. 90-92.
371. O'Donnell VB; Coles B; Lewis MJ; Crews BC; Marnett LJ; Freeman BA. Catalytic consumption of nitric oxide by prostaglandin H synthase-1 regulates platelet function // J Biol Chem, 2000 Dec 8, Vol. 275(49). pp. 38239-44.
372. Ofosu FA; Nyarko KA. Human platelet thrombin receptors. Roles in platelet activation // Hematol Oncol Clin North Am, 2000 Oct, Vol. 14(5). pp. 1185-98.
373. Okahara K; Sun B; Kambayashi J. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells // Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998 Dec, Vol. 18(12). pp. 1922-6.
374. Olofsson A, Lindberg P, Lanke J, Matsson L, Kinnby B. Relationship between fibrinolytic activity and gingival inflammatory reaction in young individuals. J Periodontal Res 2003 Feb;38(1):104-8
375. Park M; Lee ST. The fourth immunoglobulin-like loop in the extracellular domain of FLT-1, a VEGF receptor, includes a major heparin-binding site // Biochem Biophys Res Commun, 1999 Nov 2, Vol. 264(3). pp. 730-4.
376. Patel DD; Koopmann W; Imai T; Whichard LP; Yoshie O; Krangel MS. Chemokines have diverse abilities to form solid phase gradients // Clin Immunol, 2001 Apr, Vol. 99(1). pp. 43-52.
377. Patscheke H., Stegmeier K.H. Charakterisierung der pharmacologischen Eigenschaften eines Thromboxan — Antagonisten (BM 13. 177) // Therapiewoche. — 1984, Bd. 34, № 42 — S. 4937-5937.
378. Patscheke H., Stegmeier K., Muller-Beckmann B., Sponer G., Stalger C., Neugebauer G. Inhibitory effects of the selective thromboxane receptor antagonist BM 13.177 on platelet aggregation and sudden death // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, №8/9. — P. 312-318.
379. Peerschke EI; Ghebrehiwet B. Human blood platelet gC1qR/p33 // Immunol Rev, 2001 Apr. Vol. 180. Pp. 56-64.
380. Pereira M; Simpson-Haidaris PJ. Fibrinogen modulates gene expression in wounded fibroblasts // Ann N Y Acad Sci, 2001, Vol. 936. Pp. 438-43.
381. Phillips DR; Nannizzi-Alaimo L; Prasad KS. Beta3 tyrosine phosphorylation in alphaIIbbeta3 (platelet membrane GP IIb-IIIa) outside-in integrin signaling // Thromb Haemost, 2001 Jul, Vol. 86(1). Pp. 24658.
382. Piliponsky AM; Levi-Schaffer F. Regulation of apoptosis

- in mast cells // Apoptosis, 2000 Nov, Vol. 5(5). pp. 435-41.
383. Ponicke K., Forster W. Influence of leukotriene C-4 on aggregation and malondialdehyde formation of human blood plateled // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 459-462.
384. Prisco D, Antonucci E, Marcucci R, Pepe G. [D-dimer in the year 2000: current data and new perspectives] Ann Ital Med Int 2000 Oct-Dec;15(4):267-72
385. Ramamurthi A; Lewis RS. Influence of agonist, shear rate, and perfusion time on nitric oxide inhibition of platelet deposition // Ann Biomed Eng, 2000 Feb, Vol. 28(2). pp. 17481.
386. Rampart M., Zonnekeyn L., Bult H., Herman A.G. Prostacyclin biosynthesis and hypotension in relation to complement activation in rabbit endotoxic shock // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, № 8/9. — P. 191-194.
387. Rao WH; Hales JM; Camp RD. Potent costimulation of effector T lymphocytes by human collagen type I // J Immunol, 2000 Nov 1, Vol. 165(9). pp. 4935-40.
388. Reiff DA; Kelpke S; Rue L 3rd; Thompson JA. Acidic fibroblast growth factor attenuates the cytotoxic effects of peroxynitrite in primary human osteoblast precursors // J Trauma, 2001 Mar, Vol. 50(3). Pp. 433-8; discussion 439.
389. Riddell DR; Owen JS. Nitric oxide and platelet aggregation. Vitam Horm, 1999, Vol. 57. Pp. 25-48.
390. Ritchie H; Fragoyannis A. Thrombin inhibits apoptosis of monocytes and plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) is not responsible for this inhibition // Exp Cell Res, 2000 Oct 10, Vol. 260(1). Pp. 209.
391. Rivera J; Lozano ML; Corral J; González Conejero R; Martínez C; Vicente V. Platelet GP Ib/IX/V complex: physiological role // J Physiol Biochem, 2000 Dec, Vol. 56(4). Pp. 355-66.
392. Rosskopf D. Sodium-hydrogen exchange and platelet function // J Thromb Thrombolysis, 1999 Jul, Vol. 8(1). pp. 15-24.
393. Sakamaki F. [Coagulation and fibrinolytic abnormality related to endothelial injury in pulmonary arterial hypertension] // Nippon Rinsho, 2001 Jun, Vol. 59(6). Pp. 1053-8.
394. Sakamaki F; Kyotani S; Nagaya N; Sato N; Oya H; Satoh T; Nakanishi N. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy // Circulation, 2000 Nov 28, Vol. 102(22). Pp. 2720-5.
395. Salek-Ardakani S; Arrand JR; Shaw D; Mackett M. Heparin and heparan sulfate bind interleukin-10 and modulate its activity // Blood, 2000 Sep 1, Vol. 96(5). Pp. 1879-88.
396. Santala A; Saarinen J; Kovanen P; Kuusela P. Activation of interstitial collagenase, MMP-1, by *Staphylococcus aureus* cells having surfacebound plasmin: a novel role of plasminogen receptors of bacteria // FEBS Lett, 1999 Nov 19, Vol. 461(3). Pp. 153-6.
397. Sarker KP; Yamahata H; Nakata M; Arisato T; Nakajima T; Kitajima I; Maruyama I. Recombinant thrombomodulin inhibits thrombininduced vascular endothelial growth factor production in neuronal cells // Haemostasis, 1999 Nov-Dec, Vol. 29(6). Pp. 34352.
398. Scharrer I. Thromboseprophylaxe mit Antikoagulatien // Therapiewoche. — 1975, V.26, № 13. — P. 1609-1627.
399. Scheuerer B; Ernst M; Dörrbaum-Landmann I; Fleischer J; Grage-Griebenow E; Brandt E; Flad HD; Petersen F. The CXC-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. Blood, 2000 Feb 15, Vol. 95(4). pp. 1158-66.
400. Scholkens B.A., Steinbach R., Ganzen D. Interactions

- between brain angiotensin and prostaglandins in rats // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 203-207.
401. Schwartz S.M., Ross R. Cellular Proliferation in Atherosclerosis and Hypertension // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1984, — V. 26, No 5. — P. 355-372.
 402. Sherry S. Aspirin and Antiplatelet Drugs: The Clinical Approach // Cardiovasc. Rev. Hep. — 1984, — V. 4, No 12. — P. 1208-1219.
 403. Shimizu M; Hara A; Okuno M; Matsuno H; Okada K; Ueshima S; Matsuo O; Niwa M; Akita K; Yamada Y; Yoshimi N; Uematsu T; Kojima S; Friedman SL; Moriaki H; Mori H. Mechanism of retarded liver regeneration in plasminogen activator-deficient mice: impaired activation of hepatocyte growth factor after Fas-mediated massive hepatic apoptosis // Hepatology, 2001 Mar, Vol. 33(3). Pp. 569-76.
 404. Shimizu T; Ohkawara A; Mizue Y; Nishihira J. Alpha-thrombin stimulates expression of macrophage migration inhibitory factor in skin fibroblasts // Semin Thromb Hemost, 1999, Vol. 25(6). Pp. 56973.
 404. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis // J Mol Cell Cardiol, 1999 Jan, Vol. 31(1). Pp. 23-37.
 405. Shiokoshi T; Ohsaki Y; Kawabe J; Fujino T; Kikuchi K. Downregulation of nitric oxide accumulation by cyclooxygenase-2 induction and thromboxane A2 production in interleukin-1beta-stimulated rat aortic smooth muscle cells. J Hypertens 2002 Mar; 20(3): 455-61.
 406. Shiraga M; Ritchie A; Aidoudi S; Baron V; Wilcox D; White G; Ybarrondo B; Murphy G; Leavitt A; Shattil S. Primary megakaryocytes reveal a role for transcription factor NF-E2 in integrin alpha IIb beta 3 signaling // J Cell Biol, 1999 Dec 27, Vol. 147(7). Pp. 141930.
 407. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. Semin Thromb Hemost 2000;26(6):605-18
 408. Skepper JN; Karydis I; Garnett MR; Hegyi L; Hardwick SJ; Warley A; Mitchinson MJ; Cary NR. Changes in elemental concentrations are associated with early stages of apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidized low-density lipoprotein: an X-ray microanalytical study. J Pathol, 1999 May, Vol. 188(1). Pp. 100-6.
 409. Smiley ST; King JA; Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 // J Immunol, 2001 Sep 1, Vol. 167(5). Pp. 2887-94.
 410. Smith D.L., Willis A.L., Mahmud I. Eicosanoid effects on cell proliferation in vitro: Relevance to atherosclerosis // Prostagland. Leukot. Med. — 1984, — V. 16, № 1 — Pp. 1-10.
 411. Smith E.F. III, Kloster G., Stockin G., Schror K. Effect of Iloprost (ZK 36 374). On Membrane Integrity In Ischemic Rabbit Hearts // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9, — Pp. 155-158.
 412. Smyth EM; Austin SC; Reilly MP; Fitzgerald GA. Internalization and sequestration of the human prostacyclin receptor // J Biol Chem, 2000 Oct 13, Vol. 275(41). Pp. 32037-45.
 413. Smith TJ; Parikh SJ. HMC-1 mast cells activate human orbital fibroblasts in coculture: evidence for upregulation of prostaglandin E2 and hyaluronan synthesis // Endocrinology, 1999 Aug, Vol. 140(8). Pp. 351825.
 414. Sobocka MB; Sobocki T; Banerjee P; Weiss C; Rushbrook JI; Norin AJ; Hartwig J; Salifu MO; Markell MS; Babinska A; Ehrlich YH; Kornecki E. Cloning of the human platelet F11 receptor: a cell adhesion molecule member of the immunoglobulin superfamily involved in platelet aggregation // Blood, 2000 Apr 15, Vol. 95(8). Pp. 2600-9.

415. Soslau G; Schechner AJ; Alcasid PJ; Class R. Influence of vortex speed on fresh versus stored platelet aggregation in the absence and presence of extracellular ATP // Thromb Res, 2000 Jan 15, Vol. 97(2). Pp. 15-27.
416. Spisni E; Griffoni C; Santi S; Riccio M; Marulli R; Bartolini G; Toni M; Ullrich V; Tomasi V. Colocalization prostacyclin (PGI2) synthase-caveolin-1 in endothelial cells and new roles for PGI2 in angiogenesis // Exp Cell Res, 2001 May 15, Vol. 266(1). Pp. 3143.
417. Stangl K; Dschietzig T; Alexiou K; Brunner F. Antithrombin increases pulmonary endothelins: inhibition byheparin and Ca²⁺ channel antagonism // Eur J Pharmacol, 1999 Apr 1, Vol. 370(1). Pp. 57-61.
418. Sterin-Borda L.J., Franchi A.M., Borda E.S., del Castillo E., Gimeno M.P., Gimeno A.L. Prostacyclin, its fatty and precareor and its metabolites on the inotropic function of and on the prostanoid generation by diabetic arteries // Biomedica Biochimica Acta. 1984, — № 8/9. — Pp. 257-264.
419. Stiernberg J; Norfleet AM; Redin WR; Warner WS; Fritz RR; Carney DH. Acceleration of full-thickness wound healing in normal rats by the synthetic thrombin peptide, TP508.// Wound Repair Regen, 2000 May-Jun, Vol. 8(3). Pp. 204-15.
420. Stirk CM, Reid A, Melvin WT, Thompson WD. Locating the active site for angiogenesis and cell proliferation due to fibrin fragment E with a phage epitope display library. Gen Pharmacol 2000 Nov; 35(5):261-7.
421. Szekeres L., Koltai M., Pataricza J., Takats I., Udvary Eva. On the late antuschaemic action of the stable PgI-2 analogue: 7-oxo-PgI-2 — Na and its possible mode of action // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — Pp. 135-142.
422. Syrovets T; Jendrach M; Rohwedder A; Schyle A; Simmet T. Plasmin-induced expression of cytokines and tissue factor in human monocytes involves AP-1 and IKKbeta-mediated NF-kappaB activation // Blood, 2001 Jun 15, Vol. 97(12). Pp. 3941-50.
423. Takao K; Takai S; Ishihara T; Mita S; Miyazaki M. Isolation of chymase complexed with physiological inhibitor similar to secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) from hamster cheek pouch tissues // Biochim Biophys Acta, 2001 Feb 9, Vol. 1545(12). Pp. 146-52.
424. Tanihara M; Suzuki Y; Yamamoto E; Noguchi A; Mizushima Y. Sustained release of basic fibroblast growth factor and angiogenesis in a novel covalently crosslinked gel of heparin and alginate // J Biomed Mater Res, 2001 Aug, Vol. 56(2). Pp. 216-21.
425. Taube C.H., Hohler H., Lerenz S., Forster W. The role of TXA-2 in hypertension // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — Pp. 208-211.
426. ten Hacken NH; Timens W; van der Mark TW; Nijkamp FP; Postma DS; Folkerts G. Stikstofmonoxide en astma // Ned Tijdschr Geneesk, 1999 Jul 31, Vol. 143(31). pp. 1606-11.
427. Тернер-Уорвик М. Иммунология легких / Пер. с анг. — М.: Медицина, — 1982. — 336 с.
428. Thiemermann C., Schror K. Comparison of Thromboxane Synthetase Inhibitor Dazoxib and the Prostacyclin Mimetic Iloprost in an Animal Model of acute Ischaemia and Reperfusion // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — Pp. 151-154.
429. Thivierge M; Doty M; Johnson J; Stankovб J; Rolapleszczynski M. IL-5 up-regulates cysteinyl leukotriene 1 receptor expression in HL-60 cells differentiated into eosinophils // J Immunol, 2000 Nov 1, Vol. 165(9). Pp. 5221-6.
430. Ti LK, Cheong KF, Chen FG. Prediction of excessive bleeding after coronary artery bypass graft surgery: The influence of timing and heparinase on thromboelastography // J Cardiothorac Vasc Anesth 2002 Oct; 16(5):545-50.
431. Tirosh O; Guo Q; Sen CK; Packer L. Mitochondrial

- control of inducible nitric oxide production in stimulated RAW 264.7 macrophages // Antioxid Redox Signal, 2001 Aug, Vol. 3(4). Pp. 711-9.
432. Tourkina E; Hoffman S; Fenton JW 2nd; Lipsitz S; Silver RM; Ludwicka-Bradley A . Depletion of protein kinase Cepsilon in normal and scleroderma lung fibroblasts has opposite effects on tenascin expression // Arthritis Rheum, 2001 Jun, Vol. 44(6). Pp. 137081.
433. Tran ND; Correale J; Schreiber SS; Fisher M. Transforming growth factor-beta mediates astrocyte-specific regulation of brain endothelial anticoagulant factors // Stroke, 1999 Aug, Vol. 30(8). Pp. 1671-8.
434. Tsopanoglou NE; Maragoudakis ME. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors // J Biol Chem, 1999 Aug 20, Vol. 274(34). Pp. 23969-76.
435. Tzima E; Trotter PJ; Orchard MA; Walker JH. Annexin V relocates to the platelet cytoskeleton upon activation and binds to a specific isoform of actin.// Eur J Biochem, 2000 Aug, Vol. 267(15). pp. 472030.
436. Uchiba M; Okajima K. Endothelial cells and coagulation abnormalities // Rinsho Byori, 2000 Apr, Vol. 48(4). Pp. 308-13.
437. Usha R. Pendurthi; Mylinh Ngyuen; Patricia Andrade-Gordon; Lars C. Petersen; L. Vijaya Mohan Rao. Plasmin Induces Cyr61 Gene Expression in Fibroblasts Via Protease-Activated Receptor-1 and p44/42 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Signaling Pathway. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002;22:1421.
438. Vapaatalo H., Lanstiola K., Seppala E., Raugermas R., Kaste M., Hillbom M., Kangasaho M. Exercis, ethanol and arachidonic acid metabolism in healthy men // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 413-420.
439. Votova Z. Are the leukotrienes involved in the bronchial asthma // Biomedica Biochimicf Acta. — 1984, — № 8/9. — P. 434-437.
440. Wang X; Reape TJ; Li X; Rayner K; Webb CL; Burnand KG; Lysko PG. Induced expression of adipophilin mRNA in human macrophages stimulated with oxidized lowdensity lipoprotein and in atherosclerotic lesions. FEBS Lett, 1999 Nov 26, Vol. 462(1-2). Pp. 14550.
441. Watanabe K; Takahashi H; Habu Y; Kamiya Kubushiro N; Kamiya S; Nakamura H; Yajima H; Ishii T; Katayama T; Miyazaki K; Fukai F. Interaction with heparin and matrix metalloproteinase 2 cleavage expose a cryptic anti-adhesive site of fibronectin // Biochemistry, 2000 Jun 20, Vol. 39(24). Pp. 7138-44.
442. Weltermann A; Wolzt M; Petersmann K; Czerni C; Graselli U; Lechner K; Kyrle PA. Large amounts of vascular endothelial growth factor at the site of hemostatic plug formation in vivo.// Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999 Jul, Vol. 19(7). Pp. 1757-60.
443. Wessler S., Thye E. On the Antithrombotic Action of Heparin // Thrombos. Diathes. Haemorrh. — 1974, — V. 32, № 1. — P. 71-78.
444. Wills FL; Gilchrist M; Befus AD. Interferon-gamma regulates the interaction of RBL-2H3 cells with fibronectin through production of nitric oxide // Immunology, 1999 Jul, Vol. 97(3). pp. 481-9.
445. Wilmer M, Schroder V, Kohler HP. [Methods for the determination of factor XIII/XIIIa] Hamostaseologie 2002 Feb; 22(1):32-42.
446. Wohn KD; Schmidt T; Kanse SM; Yutzy B; Germer M; Morgenstern E; Preissner KT. The role of plasminogen activator inhibitor-1 as inhibitor of platelet and megakaryoblastic cell adhesion // Br J Haematol, 1999 Mar, Vol. 104(4). Pp. 901-8.
447. Woods M; Wood EG; Mitchell JA; Warner TD. Cyclic AMP regulates cytokine stimulation of endothelin-1 release in human vascular smooth muscle cells. J

Cardiovasc Pharmacol, 2000 Nov, Vol. 36(5 Suppl 1). pp. 404-6.

448. Wu MH; Ustinova E; Granger HJ. Integrin binding to fibronectin and vitronectin maintains the barrier function of isolated porcine coronary venules // J Physiol, 2001 May 1, Vol. 532(Pt 3). Pp. 78591.
449. Yamamoto T; Hartmann K; Eckes B; Krieg T. Role of stem cell factor and monocyte chemoattractant protein-1 in the interaction between fibroblasts and mast cells in fibrosis // J Dermatol Sci, 2001 Jun, Vol. 26(2). Pp. 10611.
450. Yamanaga K; Yuuki T; Tsukada M; Koshiba H; Nakajima T; Takechi K; Nakamura N. Heparin cofactor II inhibits thrombus formation in a rat thrombosis model // Thromb Res, 2000 Apr 1, Vol. 98(1). Pp. 95-101.
451. Yang X; Zhang Y; Huang Y; Yang F. Changes of transmembrane Ca²⁺ gradient in the formation of macrophage-derived foam cells. Biosci Rep, 2000 Feb, Vol. 20(1). Pp. 1-12.
452. Yin ZF; Huang ZF; Cui J; Fiehler R; Lasky N; Ginsburg D; Broze GJ Jr. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency // Proc Natl Acad Sci U S A, 2000 Jun 6, Vol. 97(12). Pp. 6734-8.
453. Ylitalo P., Kaukinen S., Seppala E., Nurmi A.K., Pessi T., Krais Th., Vapastalo H. Pharmacological effects of iloprost (ZK 36 374) a stable prostacyclin analogue, in man // Biomedica Biochimica Acta. — 1984, — № 8, 9. — P. 399-402.
454. Zhou X, von Eckardstein A. Effect of HDL and apoAI on PGE2 production by monocyte-derived macrophages. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2002; 22(4):270-2.

Содержание

Глава 1	
Введение. Материалы и методы исследований. Обзор литературы	3
Глава 2	
Состояние артериального гемостаза у больных с начальными атеросклеротическими изменениями, без развития ишемического синдрома	16
Глава 3	
Состояние внутрипеченочного регионарного гемостаза, у больных с начальными поражениями, их артериальной системы, атеросклерозом	39
Глава 4	
Состояние внутрипочечного регионарного гемостаза у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом	55
Глава 5	
Состояние гемостаза в микроциркуляторном регионе верхних конечностей у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом	78
Глава 6	
Состояние гемостаза в микроциркуляторном регионе нижних конечностей у больных с начальными поражениями их артериальной системы атеросклерозом	99
Глава 7	
Состояние внутрилегочного и транс-легочного гемостаза у больных с начальными проявлениями атеросклеротического поражения артериальной системы	112
Глава 8	
Иллюстрация роли нарушений гемостаза в механизмах начальных этапов формирования атеросклеротических повреждений артериальной системы	132
Глава 9	
Роль патологии тромбин-тромбомодулин-протеин-C системы в атерогенезе	166
Резюме	196
Литература	200

Ростовский государственный
медицинский университет

Воробьев В.Б.

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ
ГЕМОСТАЗА
В АТЕРОГЕНЕЗЕ**

Обложка М. Пыльцына
Тех. редактор Т. Рашина
Корректор Л. Мирная

Подписано в печать 22.09.03

Формат 84x108 1/32.

Гарнитура Таймс.

Уч. изд. лист 10,08. Заказ .

Тираж

Ростов-на-Дону
«Книга-почтой»:
E-mail: book@prof-press.ru
Реализация:
тел. (8632) 97-60-83
факс 97-60-91, 97-60-92
Украина
г. Донецк (0622) 58-17-97

Для писем:

Издательский дом «Проф-Пресс», а/я № 5782,
г. Ростов-на-Дону, 344019.

Код по классификации ОК 005-93 (ОКП) 95 3000,
книги и брошюры