

ЗУБАИРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: НОВОЕ В КОАГУЛОЛОГИИ. МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

УДК 577.1: 612.115: 612.398.133: 615.273.5: 616.151.5 (091) (470.41) (571.55)

РАЗВИТИЕ ИДЕЙ Д.М. ЗУБАИРОВА ЧИТИНСКОЙ ШКОЛОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГОВ

Борис Ильич Кузник*

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015709

В представленном обзоре освещено влияние идей Д.М. Зубаирова на исследования системы гемостаза Читинской школой гемостазиологов. Ещё в 1957 г. Д.М. Зубаиров показал, что состояние системы гемокоагуляции в значительной степени обусловлено рефлекторными реакциями хемо- и барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты. Развивая эту теорию, мы установили, что рефлекторные реакции на состояние системы гемостаза могут возникать не только с известных рецепторных зон, но также и с сосудов почки, печени, лёгкого и других органов. Д.М. Зубаиров и соавт. в 1963 г. развеяли миф о несмачиваемости эндотелия сосудистой стенки, якобы обеспечивающей сохранение жидкого состояния крови. В дальнейшем нами было показано, что разность потенциалов между интимой и адвентицией повышается независимо от того, развивается первичная гиперкоагуляция или вторичная гипокоагуляция. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при краш-синдроме в лимфе фибринолиз по сравнению с кровью осуществляется в 23 раза быстрее, что свидетельствует о лучшей приспособляемости лимфы против тромбообразования. Представленные факты позволяют считать, что система гемостаза служит регулятором функциональной активности и жизнедеятельности клеток. При патологических состояниях, приводящих к резкому усилению процесса коагуляции, развивается не только диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, но и агрегация цитоплазмы клеток и коагуляция тканевой жидкости и лимфы — синдром интра- и экстравазальной коагуляции. Установить границу, определяющую, когда система гемостаза становится клеточным регулятором, а когда «палачом» клеток, пока не представляется возможным. Развитие идей Д.М. Зубаирова позволило по-новому взглянуть на патогенез усиленного постоянного свёртывания жидкостей единой транспортной системы организма и разработать новые эффективные меры в клинике для борьбы с этим грозным осложнением многих патологических состояний.

Ключевые слова: биохимия, физиология свёртывания крови, расстройства свёртывания, гемостатические средства, история медицины.

DEVELOPMENT OF D.M. ZUBAIROV IDEAS BY THE CHITA SCHOOL OF HEMOSTASIS

Boris Ilyich Kuznik

Chita state medical academy, Chita, Russia

Review is dedicated to the influence D.M. Zubairov ideas on the further research of hemostasis system in Chita scientific school. Even in 1957, D.M. Zubairov showed that the state of coagulation largely depends upon the reflex reactions from chemo- and baroreceptors of the carotid sinus and aortic arch. Building on this theory, we established that reflex reactions of hemostatic system can arise not only from known receptor zones, but also originate from the vessels of kidney, liver, lung and other organs. D.M. Zubairov et al. in 1963 dispelled the myth of the non-wetting vascular endothelium, ostensibly to retain the liquid state of the blood. Later we have shown that the increase in the potential difference between the intima and adventitia increased regardless of primary or secondary hypercoagulability. Our data indicate that when the crash syndrome lymph fibrinolysis is 23 times faster compared to the blood, which indicates a better adaptability against thrombosis. We have established the proof for the role of hemostatic system as a cellular regulator of the functional activity and survival. Pathological conditions associated with significant increase in the coagulation process, may not only lead to disseminated intravascular coagulation but also blood, extracellular fluid and cytoplasm of cells coagulation — a syndrome of intra- and extravasal coagulation. To date we can not tell the threshold determining when the hemostasis system is a cell regulator and when «executioner». Development of D.M. Zubairov ideas have led to new concepts of the «continuous liquid coagulation», «common transport system of the body», which helped to produce effective prophylactic and therapeutic methods for a significant number of life threatening conditions.

Keywords: biochemistry, physiology of blood clotting, coagulation disorders, hemostatic agents, history of medicine.

Начало второй половины XX века в СССР характеризуется значительными успехами в изучении системы гемостаза. К этому времени были открыты все 13 плазменных факторов свёртывания крови, детально изучена роль тромбоцитов в процессе образования фибринового сгустка. Вместе с тем, до конца 50-х годов публикации, характеризующие состояние системы свёртывания крови в эксперименте и клинике, носили примитивный характер. В большинстве таких работ определяли лишь время свёртывания крови,

число тромбоцитов, протромбиновое время и концентрацию фибриногена. На основании подобных исследований зачастую делали ложные выводы о развитии гипокоагуляции при различных патологических состояниях, а практические рекомендации в лучшем случае были бесполезны, а зачастую приносили вред больному.

С чем же связан резкий поворот в умах исследователей в конце 50-х и начале 60-х годов прошлого века?

1. Прежде всего, появление классических монографий Я.В. Белик и Е.Л. Ходоровой [6], Б.А. Кудряшова [20], А.А. Маркосяна [33],

М.С. Мачабели [34], освещающих революционные открытия в области исследований системы гемостаза и регуляции этого процесса.

2. Опубликование В.П. Балудой комплекса сравнительно простых методов исследования системы свёртывания крови [5].

3. Идеи Д.М. Зубаирова о сосудистой стенке как регуляторе процесса свёртывания крови [15, 16], о непрерывности (постоянстве) свёртывания крови в организме человека и животных [11, 13, 14].

В 1974 г. Д.М. Зубаиров и соавт. [17] приходят к выводу, что в процессе развития гиперкоагуляции значительная роль принадлежит фрагментам клеточных мембран эндотелия и тромбоцитов, получивших наименование «микровезикулы», или «микрочастицы» [18, 19].

В этом обзоре мне хочется остановиться на том, какое влияние оказали идеи Д.М. Зубаирова на исследования системы гемостаза Читинской школой гемостазиологов.

Ещё в 1957 г. Д.М. Зубаиров, будучи студентом мединститута, показал, что состояние системы гемокоагуляции в значительной степени обусловлено рефлекторными реакциями с хемо- и барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты [9, 10]. Вскоре Б.А. Кудряшовым была сформулирована гипотеза, согласно которой тромбин через рецепторы сосудов способен стимулировать выброс естественных антикоагулянтов и тем самым способствовать сохранению жидкого состояния крови [20].

Развивая эти исследования, мы установили, что рефлекторные реакции на состояние системы гемостаза могут возникать не только с рецепторных зон, но также и с сосудов почки, печени, лёгкого и других органов. Пропускание тромбина через гуморально изолированную почку собаки приводит к замедлению свёртывания крови и активации фибринолиза. Одновременно при этом усиливается поступление в сосудистое русло антитромбинов из артерий и вен. Указанная реакция оказалась более выраженной, чем при введении тромбина непосредственно в кровотоки [37].

Д.М. Зубаиров и соавт. в 1963 г. с помощью остроумных экспериментов развеяли миф о несмачиваемости эндотелия сосудистой стенки, якобы обеспечивающей сохранение жидкого состояния крови. В дальнейшем в Читинском медицинском институте было показано, что разность потенциалов между интимой и адвентицией всегда повышается независимо от того, развивается первичная

гиперкоагуляция или вторичная гипокоагуляция [27], и тем самым были не только подтверждены, но и расширены результаты, полученные школой Д.М. Зубаирова [15, 16].

Ещё в 1963 г. Д.М. Зубаиров показал [12], что при 20% острой кровопотере на протяжении 1 ч свёртывание лимфы не меняется, в то время как через 1–5 мин после кровопускания наблюдается выраженная гиперкоагуляция крови, обусловленная повышением тромбопластической активности. Был сделан вывод, что тканевой фактор не мог поступать в кровь из тканей через интерстиций и лимфу, а попадал непосредственно из сосудистой стенки.

Исходя из этих представлений, мы провели собственное исследование для оценки взаимоотношений свёртывающей и фибринолитической активности крови и лимфы при физиологических и патологических состояниях. В опытах на собаках установили, что лимфа свёртывается гораздо медленнее, чем кровь. В то же время в лимфе содержатся все факторы свёртывания крови. Уровень отдельных плазменных факторов в лимфе по сравнению с кровью ниже в 3–4 раза, а концентрация фибриногена — в 2 раза. Резко понижена в лимфе активность естественных антикоагулянтов, в том числе антитромбина III, и снижена концентрация антиплазмина. Между тем, фибринолитическая активность лимфы по сравнению с кровью значительно выше, одновременно в лимфе по сравнению с кровью в 2 раза повышена концентрация продуктов деградации фибриногена и фибрина [21].

Читинской школой гемостазиологов [26], как и Д.М. Зубаириным, было показано, что у собак после 20–30% кровопотери уже через 5 мин резко сокращается время свёртывания крови и рекальцификации плазмы, что обусловлено повышением тромбопластической активности. После инъекции адреналина собакам уже через 5–10 мин резко ускоряется свёртываемость крови и стимулируется фибринолиз. Свёртывание же лимфы, время её рекальцификации, фибринолитическая и антитромбиновая активность, концентрация различных факторов свёртывания на протяжении 1 ч не меняются [7].

Аналогичные результаты в свёртывании и фибринолитической активности крови и лимфы получены после инъекций ацетилхолина, нитроглицерина, питуитрина, холинхлората и острой гипоксии [35]. Несмотря на то, что во всех указанных экспериментах

на протяжении 1 ч ускорялось свёртывание крови, эти показатели в лимфе не претерпевали существенных изменений [23, 27, 28]. На основании полученных данных можно говорить о том, что при воздействии на автономную нервную систему, а также под влиянием сосудосуживающих и сосудорасширяющих субстанций гиперкоагуляция и усиление фибринолитической активности крови не сопровождаются аналогичными сдвигами в лимфе.

Однако из этого правила есть исключения. Так, при 50% кровопотере усиление свёртывающей и фибринолитической активности крови особенно интенсивно, резко снижена антитромбиновая активность, в плазме нередко появлялся тромбин, на что также указывал Д.М. Зубаиров.

Вместе с тем, после 50% кровопотери уже через 1 мин наступало сокращение времени свёртывания и рекальцификации лимфы. Однако этот эффект был выражен гораздо слабее, чем в крови. Чем больше времени проходило после кровопотери, тем сильнее в лимфе развивалась гиперкоагуляция (максимально время её свёртывания сокращалось через 30 мин после кровопотери на 34%), одновременно незначительно повышалась концентрация отдельных факторов свёртывания.

Иные результаты получены в опытах с внутривенным введением гистамина. Гиперкоагуляция сохранялась на протяжении всего срока исследования (1 ч). Вместе с тем у собак после инъекций гистамина сокращалось тромбиновое время лимфы, и в ней уменьшалась концентрация соединений, способных нейтрализовать тромбин. Видимо, в лимфе после введения гистамина происходило образование тромбина, связывающего естественные антикоагулянты, вследствие чего их концентрация уменьшалась [24].

При введении стрихнина уже через 1 мин после прекращения первого приступа судорог резко укорачивалось время свёртывания крови и лимфы, повышались утилизация протромбина и толерантность плазмы к гепарину. Активность большинства факторов коагуляции в крови и лимфе не изменялась, тогда как содержание фибриназы возрастало, а уровень фибриногена падал. В отдельных опытах в лимфе значительно снижалась концентрация фибриногена, что может быть обусловлено его потреблением при внутрисосудистом свёртывании. Кроме того, в лимфе уменьшалось содержание антитромбинов. Во всех случаях в крови и лимфе резко возрастала фибринолитичес-

кая активность, что связано с освобождением активатора плазминогена.

Данная серия экспериментов свидетельствует о том, что параллельные сдвиги в свёртывании и фибринолитической активности крови и лимфы наступают, когда раздражающий агент действует не только на сосудистую стенку, но и непосредственно или опосредованно на рабочие органы (в данном случае на мышцы). Из сокращающихся мышц в тканевую жидкость также поступают тканевой фактор и стимулирующие лизис сгустка агенты, что приводит к ускорению свёртывания и повышению фибринолитической активности интерстициальной жидкости, лимфы и крови. Особенно резкие изменения в свёртывающей и фибринолитической активности крови и лимфы возникают при краш-синдроме.

По нашим данным, регуляция свёртывания лимфы — более совершенный процесс по сравнению с кровью. В лимфе, несмотря на поступление из повреждённых тканей компонентов разрушенных клеточных структур, гиперкоагуляция была выражена относительно слабо, уровень фибриногена понижался (из-за его потребления), а фибринолиз возрастал. Это не означает, что при краш-синдроме не происходило свёртывания тканевой жидкости и лимфы. По сравнению с кровью в лимфе при краш-синдроме фибринолиз осуществлялся в 23 раза (!) быстрее. При столь выраженной фибринолитической активности в лимфе происходило быстрое растворение образующихся фибриновых сгустков. Этот факт свидетельствует о лучшей приспособляемости тканевой жидкости и лимфы в борьбе против тромбообразования.

Полученные Д.М. Зубаириным и нами данные имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Кровь, лимфа, тканевая жидкость и контактирующая с ней клетка составляют единую транспортную систему организма. Как показывают исследования Ю.М. Левина [30, 31], а также наши наблюдения [23], воздействие на коагуляционную активность единой транспортной системы приводит к сокращению летальности, числа рецидивов, осложнений и сроков пребывания больных в стационаре, снижению дозы используемых лекарств.

Однако если при многих физиологических и патологических состояниях свёртываемость лимфы не изменяется, то откуда же в кровь поступают инициаторы коагуляции? Согласно предположениям Д.М. Зубаирова, стабильный фактор, инициирующий коа-

гуляцию, должен поступать из сосудистой стенки.

Для проверки выдвинутой Д.М. Зубаировым гипотезы в 1964–1965 гг. нами был разработан метод гуморальной изоляции отрезка общей сонной артерии или яремной вены, сохранявшей нервные связи, через которую пропускали оксигенированный 0,9% раствор натрия хлорида до и после различных воздействий на организм. Перфузат уменьшал время рекальцификации плазмы и тромбиновое время, а также стимулировал лизис фибринового сгустка уже через 1–2 мин после 30% кровопотери [12].

Гуморальная изоляция общих сонных артерий с перерезкой блуждающих нервов сопровождается резким подъёмом артериального давления. Кровопотеря не приводила к выбросу в перфузат прокоагулянтных и фибринолитических субстанций. Выключение симпатического отдела при помощи редергама уменьшает выход из сосудистой стенки прокоагулирующих и фибринолитических субстанций. Кровоизвлечение на фоне предварительного введения редергама снижает выход прокоагулянта и активатора плазминогена, но не сказывается на выделении антикоагулянтов, обладающих антитромбиновым действием. Выключение парасимпатического отдела атропином незначительно повышает выброс из сосудов прокоагулянтной субстанции и активатора плазминогена. Кровопотеря на этом фоне сопровождается более значительным выходом из стенки сосуда субстанции со свойством тканевого фактора и активаторов фибринолиза. Блокада передачи нервных импульсов одновременно по симпатическим и парасимпатическим волокнам с помощью гексония предотвращает выход факторов, влияющих на гемокoaгуляцию и фибринолиз, из стенки сосудов. На этом фоне кровопотеря не приводит к выбросу тканевых субстанций, стимулирующих свёртывание крови и фибринолиз, из поверхностного слоя артерий в общий кровоток.

Перфузат (подогретый до 37 °С оксигенированный 0,9% раствор натрия хлорида) до инъекции адреналина практически не влияет на время свёртывания плазмы, тромбиновое время и фибринолитическую активность зуглобулиновой фракции плазмы. После инъекции адреналина перфузат выражено стимулирует исследуемые параметры. При этом фактор, ускоряющий свёртывание крови, появляется в перфузате артерии уже через 1, максимум 2 мин, тогда как активатор плазминогена — через 2–3 мин. Нередко

выделение фибринолитических агентов из артерий протекает в две фазы: первая через 1–3 мин, вторая через 6–7 мин. Несколько по-иному происходит выделение исследуемых факторов из яремной вены. Выход прокоагулянта после инъекции адреналина наступал через 1–3 мин, а активатора плазминогена — через 2–3 мин.

Выброс тканевого фактора из сосудистой стенки — универсальное явление, возникающее при повышении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы: болевом раздражении, острой гипоксии, стимуляции блуждающего нерва или симпатических ганглиев, введении ацетилхолина, гистамина, нитроглицерина, тромбина и гетерогенной крови, краш-синдроме, ожоговом шоке и др. [29]. Проведённые опыты свидетельствовали о том, что регуляция выброса факторов свёртывания и фибринолиза из сосудов осуществляется автономной нервной системой.

Д.М. Зубаиров, будучи чрезвычайно вдумчивым экспериментатором, решил до конца разобраться, что же представляет собой фактор, приводящий к гиперкоагуляции при острой кровопотере, введении адреналина и других воздействиях на вегетативную нервную систему.

А.А. Андрушко и соавт. было показано, что в перфузате, пропущенном через гуморально изолированный отрезок общей сонной артерии, после кровопотери или введения адреналина параллельно с повышением тромбопластической активности увеличивается концентрация щелочной фосфатазы, сосредоточенной на внутренней поверхности мембраны эндотелиальных клеток. Уже эти опыты наводили на мысль, что ускорение свёртывания крови обусловлено фрагментами клеточных мембран эндотелия, несущих тканевый фактор [4].

Однако окончательно к такому выводу Д.М. Зубаиров пришёл лишь в 1974 г., значительно опередив исследования в этом направлении иностранных учёных. Фрагменты, способствующие ускорению свёртывания крови, Д.М. Зубаиров назвал микровезикулами. Следует отметить, что в этом же году нами [29] вслед за Д.М. Зубаировым было высказано предположение, что такие же фрагменты могут отрываться от эритроцитов и участвовать в развитии гиперкоагуляции и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) при гемолитических состояниях.

С помощью электронной микроскопии в

лаборатории, руководимой нашим сотрудником В.В. Альфонсовым [1–3], было доказано, что при метаболическом ацидозе (рН венозной крови 7,0–7,2), достигаемом введением молочной кислоты, развивается гиперкоагуляция, сопровождаемая нарушением целостности клеточных структур. Оказалось, что экспериментальный лактат-ацидоз приводит к неспецифическому морфологическому синдрому, который захватывает не только эндотелий, но и ткани различных органов, и сопровождается повреждением структур клеток и межклеточного вещества.

Клетка, даже «приговорённая к гибели», отчаянно борется за своё существование. При этом у неё существует, как минимум, три основных «эшелона обороны».

Первый — белки теплового шока. При развитии многих заболеваний они не справляются, и тогда наступает массовая гибель поражённых клеток с высвобождением тканевого фактора и других тканевых прокоагулянтов, попадающих в тканевую жидкость, а затем в лимфу и кровь.

Второй — врождённый и адаптивный иммунитет. Все форменные элементы крови содержат прокоагулянты, а стимулированные макрофаги экспрессируют тканевой фактор.

Третий — система коагуляции, включающая прокоагулянты, естественные антикоагулянты и факторы, способствующие и препятствующие растворению фибринового сгустка.

Белки теплового шока, врождённый и приобретённый иммунитет, а также система гемостаза тесно связаны между собой, оказывают влияние друг на друга и образуют единую защитную систему организма [22, 25].

Следует отметить, что на эндотелии, лейкоцитах, макрофагах, тромбоцитах, тучных и многих других клетках обнаружена группа рецепторов, активируемых протеазами-PAR (от англ. *Protease-Activated Receptor* — активируемые протеазами рецепторы). У факторов коагуляции, действующих на PAR, обнаружены свойства клеточных регуляторов, влияющих на эмбриогенез, ангиогенез.

Согласно нашим данным, тромбин способен вызывать бласттрансформацию лимфоцитов, усиливать фагоцитарную активность макрофагов и более чем в 3 раза ограничивать их способность к миграции. Одновременно из них выделяются прокоагулянты, активатор плазминогена и протеаза, способная самостоятельно расщеплять фибрин [22, 23, 32].

Под действием тромбина усиливаются

рост и митотическая активность фибробластов с одновременным повышением синтеза оксипролина и гликозаминогликанов, а также тромбопластическая активность фибробластов и выделение прокоагулянтов и активатора плазминогена в инкубационную среду [22, 23]. В отдельных клетках, в том числе нейронах базальных ганглиев, таламуса, гипоталамуса, гиппокампа, мозжечка и коры головного мозга, обнаружена экспрессия генов и матричной рибонуклеиновой кислоты факторов I, II, X, t-PA, u-PA. В нейронах и раковых клетках в довольно высоких концентрациях содержится тромбин. После повреждения нервной ткани концентрация тромбина в первые 3 дня резко возрастает (в 10 раз) [36].

Для чего же нужны факторы, имеющие отношение к системе гемостаза, в клетке? Наши исследования [22, 32] показывают, что контакт лизосом с тромбином вызывает их активацию и выброс в окружающую среду (в естественных условиях — в цитоплазму) плазминогена и его активатора. При этом в клетке появляются продукты деградации фибрина. При гипоксии, вызванной 50% кровопотерей, их содержание в цитоплазме возрастает. Следовательно, на лизосомах существуют рецепторы к тромбину, что было обнаружено нами ещё до открытия PAR [23, 32]. В настоящее время PAR обнаружены в ядре тучных клеток, позитивных по триптазе [8]. Таким образом, через тромбин возможна регуляция функциональной активности и жизнедеятельности клетки.

Видимо, отдельные прокоагулянты и тромбин способны в очень низких дозах проникать в клетку и, воздействуя через внутриклеточные структуры, регулировать функции клетки. В то же время при патологических состояниях и разрушении клеток клеточные прокоагулянты, в том числе микровезикулы, несущие отрицательно заряженные фосфолипиды, а нередко и тканевой фактор, должны поступать непосредственно в тканевую жидкость, а затем в лимфу. В интерстиции и лимфе, как и в крови, уже в физиологических условиях происходит постоянное свёртывание жидкости, которое значительно усиливается при наличии различных патологических состояний. Можно предполагать, что образующиеся в процессе свёртывания крови и тканевой жидкости активированные факторы (II, X и др.) связываются с мембранными PAR, а проникая внутрь клетки — с PAR внутриклеточных структур, приспособляя клетку к новым условиям существования.

Представленные факты позволяют считать, что *система гемостаза — регулятор функциональной активности и жизнедеятельности клеток*. При патологических состояниях, приводящих к резкому усилению коагуляции, не только развивается ДВС, но также происходят агрегация цитоплазмы клеток и коагуляция тканевой жидкости и лимфы, то есть проявляется *синдром интра- и экстра-вазальной коагуляции, захватывающий цитоплазму клетки, интерстиций, лимфу и кровь*. Установить границу, определяющую, когда система гемостаза является клеточным регулятором, а когда «палачом» клеток, пока не представляется возможным.

Развитие идей Д.М. Зубаирова позволило поновому взглянуть на патогенез усиленного постоянного свёртывания жидкостей единой транспортной системы организма и разработать новые эффективные меры для борьбы с этим грозным осложнением многих патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альфонсов В.В., Бочарникова Н.В., Альфонсова Е.В. и др. Ацидоз, гемостаз и морфология органов пищеварительной системы. — Чита, 2005. — 100 с. [Al'fonsov V.V., Bockharnikova N.V., Al'fonsova E.V. et al. *Atsidoz, gemostaz i morfologiya organov pishchevaritel'noy sistemy*. (Acidosis, hemostasis and morphology in alimentary system.) Chita: 2005: 100 p. (In Russ.)]
2. Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В. Механизм развития морфологического эквивалента ДВС-синдрома // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2010. — №1. — С. 44-51. [Al'fonsov V.V., Al'fonsova E.V. Mechanism of DIC syndrome morphological equivalent. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010; 1: 44-51. (In Russ.)]
3. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Структурная организация миокарда при метаболическом ацидозе // *Кубан. науч. мед. вестн.* — 2013. — №1. — С. 27-30. [Al'fonsova E.V., Zabrodina L.A. Structural changes of myocardium in a state of metabolic acidosis. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2013; 1: 27-30. (In Russ.)]
4. Андрушко И.А., Давыдов В.С., Зубаиров Д.М. и др. Адреналин, мембраны и свёртываемость крови / В сб.: Физиологическая роль медиаторов. — Казань, 1972. — С. 8-12. [Andrushko I.A., Davydov V.S., Zubairov D.M. et al. *Adrenalin, membrany i svertyvaemost' krovi*. (Adrenalin, membranes and blood clotting.) In: *Fiziologicheskaya rol' mediatorov*. Kazan. 1972; 8-12. (In Russ.)]
5. Балуда В.П. Коагулограмма — показатель состояния свёртывающей системы крови // *Лаб. дело*. — 1959. — №5. — С. 79-86. [Baluda V.P. Coagulogram — is indicator of clotting system. *Laboratornoe delo*. 1959; 5: 79-86. (in Russ.)]
6. Белик Я.В., Ходорова Е.Л. Биохимия свёртывания крови. — Киев. Изво АН УССР. — 1957. — 178 с. [Belik Ya.V., Khodorova E.L. *Biokhimiya svertyvaniya krovi*. (Biochemistry of blood coagulation.) Kiev: AN USSR. 1957; 178 p. (In Russ.)]
7. Воронянская Л.Г., Завьялов А.В., Кузник Б.И. К механизму развития гиперкоагуляции при острой кровопотере // *Бюлл. exper. биол. и мед.* — 1967. — №9. — С. 26-30. [Voronianskaya L.G., Zav'yalov A.V., Kuznik B.I. On the mechanism of hypercoagulation state after acute blood loss. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1967; 9: 26-30. (In Russ.)]
8. Деруан С.К., Демано Б.П., Д'Андре М.Р. и др. Регуляция тромбином клеточных функций через рецепторы, расщепляемые протеиназами // *Биохимия*. — 2002. — №1. — С. 66-76. [Derian S.K., Demano B.P., D'Andre M.R. et al. Role of thrombin as a regulator of cell functions via proteinase-cleaved receptors. *Biochemistry*. 2002; 1: 66-76. (In Russ.)]
9. Зубаиров Д.М. Интероцептивная регуляция свёртываемости крови. Сообщение 1. Рефлекторные влияния с хеморецепторов каротидного синуса на свёртываемость крови // *Бюл. exper. биол. мед.* — 1957. — №7. — С. 23-25. [Zubairov D.M. Intracereptive regulation of blood clotting. Report 1. Influence of carotid sinus reflexes on the blood coagulation. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1957; 7: 23-25. (In Russ.)]
10. Зубаиров Д.М. Роль интерорецепторов в регуляции свёртываемости крови. Сообщение 2. Роль сосудистых рецептивных зон каротидного синуса и дуги аорты в ускорении свёртываемости крови при острой кровопотере // *Бюл. exper. биол. мед.* — 1957. — №11. — С. 48-52. [Zubairov D.M. Intracereptive regulation of blood clotting. Report 2. Role of vascular receptor zones of carotid sinus and aortic arch in accelerated blood coagulation after acute hemorrhage. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1957; 11: 48-52. (In Russ.)]
11. Зубаиров Д.М. О непрерывности процесса гемокоагуляции в организме // *Казанский мед. ж.* — 1961. — №2. — С. 16-24. [Zubairov D.M. On the concept of continuous blood coagulation. *Kazansky medicinskiy zhurnal*. 1961; 2: 16-24. (In Russ.)]
12. Зубаиров Д.М. О стабильности агента, вызывающего гиперкоагуляцию после острой кровопотери // *Вопр. мед. хим.* — 1963. — №6. — С. 621-626. [Zubairov D.M. Stability of agent leading to hypercoagulation state after acute hemorrhage. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1963; 6: 621-626. (In Russ.)]
13. Зубаиров Д.А. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000. — 368 с. [Zubairov D.A. *Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya*. (Molecular bases of blood clotting and thrombosis.) Kazan. 2000: 368 p. (In Russ.)]
14. Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свёртывания крови в организме // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2010. — №1. — С. 17-21. [Zubairov D.M. Current evidence for the concept of continuous blood coagulation. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010; 1: 17-21. (In Russ.)]
15. Зубаиров Д.М., Репейков А.В., Тимербаев В.Н. О смачиваемости сосудистого эндотелия // *Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова* — 1963. — №1. — С. 85-90. [Zubairov D.M., Repeykov A.V., Timerbaev V.N. Wetness of the vascular endothelium. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1963; 1: 85-90. (In Russ.)]
16. Зубаиров Д.М., Поletaев Г.И., Тимербаев В.Н. О зависимости свёртываемости от электрического потенциала стенки кровеносного сосуда // *Физиол. ж. СССР*. — 1964. — Т. 50, №2. — С. 220-224. [Zubairov D.M., Poletaev G.I., Timerbaev V.N. Relation of clotting and electric potential of blood vessel wall. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR*. 1964; 50 (2): 220-224. (In Russ.)]
17. Зубаиров Д.М., Андрушко А.А., Сторожева А.Л. Роль сосудистых и тромбоцитарных мембран в гиперкоагуляции // *Кардиология*. — 1974. — №11. — С. 75-80. [Zubairov D.M., Andrushko A.A., Storozhev A.L. Role of vascular and thrombocytic membranes in hypercoagulation states. *Kardiologiya*. 1974; 11: 75-80. (In Russ.)]
18. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. —

М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 168 с. [Zubairov D.M., Zubairova L.D. *Mikrovezikuly v krvi, funktsiya i ikh rol' v tromboobrazovanii*. (Blood microvesicles, their function and role in thrombosis.) М.: Geotar-Media. 2009; 168 p. (In Russ.)]

19. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.А. Роль клеточных микровезикул в свёртывании крови // Забайкал. мед. вестн. — 2004. — №4. — С. 39–43. [Zubairova L.D., Zubairov D.A. Role of cell microvesicles in blood clotting. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2004; 4: 39–43. (In Russ.)]

20. Кудряшов Б.А. Проблемы свёртывания крови и тромбообразования. — М.: Высшая школа, 1960. — 203 с. [Kudryashov B.A. *Problemy svertyvaniya krvi i tromboobrazovaniya*. (Issues of blood clotting and thrombosis.) М.: Vysshaya shkola. 1960; 203 p. (In Russ.)]

21. Кузник Б.И. Свёртываемость лимфы и тканевой жидкости / В кн.: Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. — М., 2003. — С. 92–107. [Kuznik B.I. *Svertyvaemost' limfy i tkanevoy zhidkosti*. (Clotting of lymphatic and extracellular fluid.) In: *Osnovy obshcheklinicheskoy limfologii i endoekologii*. (Basis of clinical lymphology and endoecology.) М. 2003; 92–107. (In Russ.)]

22. Кузник Б.И. Защитная и патологическая роль тканевого фактора и сериновых протеиназ при развитии гиперкоагуляции и ДВС-синдрома / В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. — Барнаул, 2007. — С. 99–111. [Kuznik B.I. *Zashchitnaya i patologicheskaya rol' tkanevogo faktora i serinovykh proteinaz pri razviti giperkoagulyatsii i DVS-sindroma*. (Protective and harmful effects of tissue factor in the hypercoagulation state and DIC syndrome.) In: *Problemy patologii sistemy gemostaza*. (Problems of hemostasis system pathology.) Barnaul. 2007; 99–111. (In Russ.)]

23. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 840 с. [Kuznik B.I. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii*. (Cellular and molecular mechanisms of hemostasis system regulation in physiologic and pathological conditions.) Chita: Ekspress-izdatel'stvo. 2010; 840 p. (In Russ.)]

24. Кузник Б.И., Басов В.И., Цыбиков Н.Н. К механизму действия гистамина на свёртываемость крови // Фармакол. токсикол. — 1972. — №4. — С. 448–452. [Kuznik B.I., Basov V.I., Tsybikov N.N. On the mechanism of histamine role in blood clotting. *Farmakologicheskaya toksikologiya*. 1972; 4: 448–452. (In Russ.)]

25. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 320 с. [Kuznik B.I., Vasil'ev V.N., Tsybikov N.N. *Immunogenez, gemostaz i nespetsificheskaya rezistentnost' organizma*. (Immunogenesis, hemostasis and non-specific resistance of the organism.) М.: Meditsina. 1989; 320 p. (In Russ.)]

26. Кузник Б.И., Мищенко В.П. К механизму развития гиперкоагуляции при острой гипоксии // Бюлл. exper. биол. мед. — 1968. — №9. — С. 29–33. [Kuznik B.I., Mishchenko V.P. On the mechanism of hypercoagulation in a state of acute hypoxia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1968; 9: 29–33. (In Russ.)]

27. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Русаев В.Ф. Электрическая активность сосудистой стенки и выделение

тканевых факторов свёртывания крови при инъекции адреналина // Cor et Vaza. — 1970. — №4. — С. 274–282. [Kuznik B.I., Mishchenko V.P., Rusaev V.F. Electric activity if vascular wall and release of tissue factor after adrenalin injection. *Cor et Vaza*. 1970; 4: 274–282. (In Russ.)]

28. Кузник Б.И., Русаев В.Ф. О роли форменных элементов и сосудистой стенки в процессе свёртывания крови // Пробл. гематол. — 1974. — №3. — С. 50–56. [Kuznik B.I., Rusaev V.F. On the role of blood cells and vascular wall in coagulation of blood. *Problemy gematologii*. 1974; 3: 50–56. (In Russ.)]

29. Кузник Б.И., Скинетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974. — 308 с. [Kuznik B.I., Skipetrov V.P. *Formennye elementy krvi, sosudistaya stenka, gemostaz i tromboz*. (Blood cells, vascular wall, hemostasis and thrombosis.) М.: Meditsina. 1974; 308 p. (In Russ.)]

30. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. — М.: Медицина. 1986. — 288 с. [Levin Yu.M. *Osnovy lechebnoy limfologii*. (Basis of clinical lymphology.) М.: Meditsina. 1986; 288 p. (In Russ.)]

31. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. — М., 2003. — 465 с. [Levin Yu.M. *Osnovy obshcheklinicheskoy limfologii i endoekologii*. (Basis of clinical lymphology and endoecology.) М. 2003; 465 p. (In Russ.)]

32. Малежик Л.П., Цыбиков Н.Н., Травкина Т.Ф., Альфонсов В.В. (младший). Факторы свёртывания крови как биологически активные соединения // Гематол. и трансфузиол. — 1983. — №8. — С. 51–55. [Malezhik L.P., Tsybikov N.N., Travkina T.F., Al'fonsov V.V.Jr. Clotting factors as biologically active substances. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1983; 8: 51–55. (In Russ.)]

33. Маркосян А.А. Нервная регуляция свёртывания крови. — М.: Изво АПН СССР, 1960. — 376 с. [Markosyan A.A. *Nervnaya regulyatsiya svertyvaniya krvi*. (Nervous regulation of blood clotting.) М.: Izdatel'stvo APN SSSR. 1960; 376 p. (In Russ.)]

34. Мачабели М.С. Система свёртывания крови. — Тбилиси: Изво АН ГрузССР, 1961. — 276 с. [Machabeli M.S. *Sistema svertyvaniya krvi*. (System of blood coagulation.) Tbilisi: Izdatel'stvo AN GruzSSR. 1961; 276 p. (In Russ.)]

35. Мищенко В.П. Влияние холинхлората на свёртываемость крови и лимфы // Фармакол. и токсикол. — 1972. — №1. — С. 92–96. [Mishchenko V.P. Influence of cholinchlorate on the clotting of blood and lymph. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1972; 1: 92–96. (In Russ.)]

36. Струкова С.М. Роль тромбоцитов и сериновых протеиназ в сопряжении свёртывания крови и воспаления // Биохимия. — 2004. — Т. 69, вып. 10. — С. 1314–1331. [Strukova S.M. Role of platelets and serine proteinases in mediation of blood clotting and inflammation. *Biochemistry*. 2004; 69 (10): 1314–1331. (In Russ.)]

37. Цыбиков Н.Н. Роль сердечно-сосудистой и лимфатической систем в регуляции свёртывания крови при гетеротрансфузионном шоке // Пат. физиол. и exper. терап. — 1976. — №1. — С. 50–55. [Tsybikov N.N. Role of cardiovascular and lymphatic systems in regulation of blood clotting during heterotransfusion shock. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperementalnaya terapiya*. 1976; 1: 50–55. (In Russ.)]