

ис-131139/2

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ  
ИЮНЬ  
1983  
3

ТОМ  
LXIV

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР  
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ



УДК 612.115

100 ЛЕТ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ТЕОРИИ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ<sup>1</sup>

*Заслуженный деятель науки ТАССР  
проф. Д. М. Зубаиров*

Уважаемые коллеги! Позвольте прежде всего выразить глубокую благодарность за почетное предложение Ученого совета прочитать актовую речь на торжественном собрании Института. Это предложение — высокая честь мне и всему нашему коллективу биохимиков. За всю более чем 100-летнюю историю существования кафедры биологической химии, основанной Александром Яковлевичем Данилевским в 1863 г., представители нашей дисциплины впервые выступают с актовой речью.

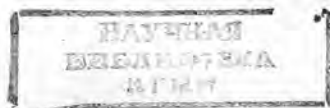
Вероятно, нет другого биологического процесса, который исследовался бы так же давно и интенсивно, как биохимия свертывания крови. Из наиболее ранней медицинской литературы известно, что уже врачи древности умели останавливать кровотечение. Гиппократом (459—377 гг. до н. э.) были сообщены факты свертывания излившейся крови, а Аристотель (384—322 гг. до н. э.) описал волокна в крови, необходимые для свертывания. Еще в эпоху Возрождения Мальпиги обнаружил, что пряди волокон остаются после промывания сгустка крови. Лишь в 1731 г. Пти, видимо первый, наметил научный подход к физиологии гемостаза, заключив, что кровотечение останавливается при образовании кровяного сгустка, часть которого прилипает к внутренней поверхности сосуда.

Гениальные химики Бойль, Дави, Либих и Лавуазье внесли свою лепту в изучение свертываемости крови. Берцелиус предположил, что фибрин возникает из красных кровяных клеток, и получил отповедь со стороны Мажанди, учителя Клода Бернара, хотя был глубоко почитаем им как великий химик.

Знаменитый голландский естествоиспытатель и изобретатель микроскопа Левенгук считал, что красные кровяные шарики, которые можно было видеть, образуют сгусток крови.

История медицины обычно сохраняет немногие имена, и под «историей» подчас дилетантски подразумевают аккумулятор дат и фактов, мало связанных друг с другом

<sup>1</sup> Актовая речь, посвященная 164-летию образования медицинского факультета при Казанском университете.



и часто располагаемых рядом с целью продемонстрировать нашу собственную эрудицию. Однако приведенный и далеко не полный перечень крупнейших ученых прошлого и их взглядов показывает, насколько смутными были представления о составе и функциях крови к середине прошлого столетия.

Возникновение современного учения о свертывании крови связано с именем Александра Шмидта. После окончания университета в Дерпте (ныне Тарту) некоторое время он работал под руководством Феликса Хоппе, более известного как Хоппе-Зейлер, в институте патологии Р. Вирхова, где приобщился к исследованиям в области свертывания крови. Однако утверждение, что создание классической теории относится к 1861 г., когда А. Шмидт работал в Берлине, ошибочно. Она была сформулирована в 1872 г., через 10 лет самостоятельной работы после его возвращения в Россию в родной Дерптский университет. А. Шмидт опроверг предположение Р. Вирхова о том, что фибрин является видоизмененным альбумином плазмы крови. Он доказал, что в состав крови входит особое фибринозное вещество. По ферментативной теории А. Шмидта процесс свертывания происходит в две фазы. В первой фазе активный фермент тромбин образуется из неактивного предшественника — протромбина, существующего в плазме крови, под действием активирующих зимопластических веществ, выделяющихся из белых телец и тканей. Во второй фазе тромбин вызывает ферментативную денатурацию растворимого белка фибриногена. Эта теория в принципе мало отличается от современной.

Было бы неверно думать, что классическая теория сразу завоевала признание. Еще в 1886 г. Вулдридж пытался оживить концепцию Гарвея, согласно которой кровь является живой жидкостью. Он утверждал, что плазма крови — это протоплазма и что процесс свертывания представляет собой последний акт жизни крови. Даже сегодня в нашей физиологической литературе можно найти видоизмененные отголоски этой идеалистической концепции. Ферментативная теория приняла классическую форму после того, как О. Хаммарстен выявил участие кальция в активации протромбина в тромбин, и ее адептом был П. Моравиц. Несмотря на это, с начала XX века до 40-х годов в области изучения свертывания крови существовала трудноописуемая путаница идей, перед которой смогли устоять лишь немногие ведущие ученые. Как ни странно, причиной этого послужило вторжение физической и коллоидной химии в физиологию и медицину. Некоторые исследователи, будучи знакомы со строгим миром физико-химических идей чаще всего поверхностно, впадали в ошибку переоценки коллоидно-химического толкования и недооценивали трудностей изучаемого вопроса. В своих упрощенных представлениях о процессе свертывания крови они исключали понятие о ферменте с его строго специфическим способом действия и на основе теории и методов коллоидной химии того времени стремились ограничиться неспецифической коагуляцией. К началу Второй мировой войны окончательно выяснилась бесплодность коллоидно-химических концепций, тогда как ферментативная теория обогатилась количественным методом определения протромбина. Создание этого метода является заслугой А. Квика.

Воистину наука развивается толчками, следующими за созданием новых методов. Стремление к максимальной строгости и объективности знаний всегда рождало новые научные достижения. Следуя призыву Галилея измерять доступное измерению и делать недоступное измерению доступным, клиницисты и биохимики, пользуясь методом и принципом А. Квика, уже в наше время сделали крупные открытия в области гемокоагуляции. Было установлено существование еще 11 факторов свертывания крови, кроме четырех, упомянутых ранее; обнаружены витамин К и его конкуренты — непрямые антикоагулянты. Одно из этих достижений — открытие витамина коагуляции — было отмечено в 1943 г. присуждением Даму и Дойзи Нобелевской премии.

Со времени Канта среди ученых существует мнение, что «наука лишь постольку наука, поскольку в нее входит математика». Прежде всего это математическое моделирование явлений. Те области науки, где четкость понятий достигнута нематематическими средствами, легко становятся благодатной почвой для математизации. Ферментативная теория свертывания крови, на мой взгляд, быстрым темпом стремится к тому уровню развития, который позволит дать всеобъемлющее количественное описание процесса. Немаловажное значение для достижения этого уровня имело открытие не только новых факторов свертывания крови, но и их расположения в определенной последовательности. В основе современной систематизации лежит «водопадная» или каскадная схема гемокоагуляции, которую предложили в какой-то степени независимо друг от друга Мак-Фарлан и Ратноф в 1964 г.

Для научной систематизации весьма полезным оказалось предложение выделить



присуща не «клеточному соку», как обычно об этом пишут и говорят, а клеточным мембранам, которые не проходят через ультрафильтр. Соотношение фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина в цельных тканевых гомогенатах прямо не определяет их гемокоагуляционную активность, хотя нередко большей пропорции фосфатидилэтаноламина соответствует большая тромбопластическая активность.

Не был обнаружен параллелизм и между протеолитической активностью тканевых гомогенатов мозга, селезенки, аорты и костного мозга по Ансону и их тромбопластической активности. Это дает основание считать, что если тромбопластическая активность и обусловлена комплексом клеточных мембран с протеиназой, то последняя имеет специфический характер. Из числа тканевых протеиназ в этом аспекте наше внимание привлёк катепсин С, который в частично очищенной системе был способен участвовать в образовании тромбина из протромбина. В процессе изучения распределения этого фермента в субклеточных фракциях гомогенатов мозга и эндотелиальных клеток Купфера не установлена связь тромбопластической активности с катепсином С, основная часть которого обнаруживалась в клеточном соке, лишенном прокоагулянтной активности. Тем не менее попытки выявить специфический протеолитический фермент, связанный с клеточными мембранами, обладающими тромбопластическим действием, еще заслуживают, на наш взгляд, внимания.

Из числа непротеолитических ферментов тромбопластическое действие было описано у щелочной фосфатазы (Ятридис и Фергюсон, 1970). Однако исследования, проведенные в нашей лаборатории А. Л. Сторожевым и И. А. Андрушко, показали, что каталитическое отщепление фосфатных групп под действием щелочной фосфатазы не является существенным звеном в биохимическом механизме свертывания крови. Гемокоагуляционные свойства препаратов щелочной фосфатазы обусловлены недостаточной очисткой от протеаз и фосфолипидов. Однако в ходе этих исследований была установлена закономерность, которая, по нашему мнению, может иметь диагностическое значение. Щелочная фосфатаза и особенно 5'-нуклеотидаза, тесно связанные с клеточными мембранами тканей, непосредственно соприкасающихся с плазмой крови, выступают как мониторы, индикаторы или, как принято теперь называть, маркеры выделения из клеток тканевого тромбопластина.

Первоначальным толчком для свертывания крови по внешнему пути является повреждение клеток — либо эндотелиальных, естественно соприкасающихся с кровью, либо других клеток организма, оказавшихся при травме в непосредственном контакте с изливающейся из сосудов кровью. Мы считаем, что высвобождение клеточных мембран — главное условие для инициирования свертывания крови путем первоначальной активации фактора VII. Надо полагать, липопротеидные осколки клеточных мембран, выполняющие роль матрицы, на поверхности которой протекают ферментативные реакции, на протяжении нескольких этапов не заменяются. Иными словами, на одном и том же осколке мембраны происходит последовательная активация вначале фактора VII, потом фактора X, а затем протромбина. При активации факторов VII и X не наступает отделения связывающего кальций участка молекул, что обеспечивает комплексообразование этих белков с фосфолипидами через кальций. Лишь при активации протромбина NH<sub>2</sub>-концевой фрагмент отщепляется и обуславливает утрату нарождающейся молекулой тромбина средства к фосфолипидной матрице и ее освобождение для взаимодействия с субстратом — фибриногеном.

В процессе физиологической фильтрации белков плазмы крови в лимфу не происходит активирования фактора VII при контакте с клеточными мембранами, во всяком случае существенного. Равным образом фактор VII не активируется при взаимодействии с мембранами гепатоцитов после биосинтеза до момента секреции. В то же время осколки эндотелиальных клеток, гепатоцитов, а также любых клеток, принадлежащих к данному и даже к далеко отстоящим видам, обладают тромбопластическим действием и являются инициаторами процесса свертывания крови. Универсальность тромбопластического действия, различающегося лишь по степени активности, дает основание предполагать, что активность фактора III (тромбопластина) обеспечивается каким-то универсальным компонентом клеточной мембраны и присуща торцовым граням, обнажающимся при повреждении мембран. Регулярная структура двойного фосфолипидного слоя с чередованием фосфатных, карбоксильных и аминных групп в сочетании с гидрофобным частотомом из остатков жирных кислот и холестерина, по-видимому, вместе с апопротеином служит для связывания через ионы кальция факторов VII, X и протромбина.

Модель, предложенная нами на основании этих данных, позволяет объяснить более высокую эффективность в процессе свертывания крови тканевого тромбопластина по сравнению с той, что наблюдается у эмульгированных фосфолипидов. Оскол-



ки клеточных мембран открывают для взаимодействия с плазменными белками лишь небольшую торцовую площадь с обнаженными отрицательными зарядами фосфатных групп, где в силу высокого к ним сродства кальция присоединяются и несущие кальций участки факторов VII, IX, X и протромбина. Вероятность их взаимодействия друг с другом при этом увеличивается, несмотря на сравнительно невысокую концентрацию в плазме крови (эффект концентрирования). Кроме того, возможно индуцирование изменений третичной структуры этих белков. Повышение в процессе свертывания плазмы количества фосфолипидов приводит к антикоагулирующему действию, так как возрастает неэффективное комплексообразование на поверхности фосфолипидной эмульсии. Таким образом, строгая упорядоченность клеточных мембран на разломе, на наш взгляд, является основным свойством этой матрицы, определяющим ее универсальное иницирующее участие в процессе свертывания крови.

Предлагаемая нами матричная модель тканевого тромбопластина (фактора III) постулирует, что и ценный процесс ферментативных превращений во внешнем пути свертывания крови вплоть до образования тромбина тоже носит матричный характер. Это не только обеспечивает всему процессу высокую эффективность, но и привязывает его к месту повреждения клеток. В условиях непрерывного кровотока в организме связывание ферментов с матрицей локализует процесс образования тромбина и фибрина на месте повреждения сосудистой стенки и других тканей и уменьшает вероятность распространения этих процессов в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Значительно более сложный каскад фермент-субстратных превращений обеспечивает процесс свертывания крови при генерации внутреннего активатора фактора X. В этом случае инициаторами выступают не осколки клеточных мембран, а обнажающиеся при сдвигании эндотелиальных клеток коллагеновые волокна субэндотелия. Адсорбция и активация контактных факторов протекают без участия ионов кальция и обуславливаются в основном ионными и водородными связями. Помимо образования фактора XIa, обнажение коллагеновых волокон вызывает адгезию тромбоцитов предположительно за счет электростатических, гидрофобных и гидрофильных взаимодействий. Адгезия тромбоцитов сменяется их вязким метаморфозом, за который, вероятно, ответственны свободные аминокислоты коллагена. Вязкий метаморфоз сопровождается реакцией освобождения из тромбоцитов их содержимого, в частности фактора P<sub>2</sub>.

Таким образом, на местах сдвигания эндотелия в случае дефицита осколков мембран поврежденных клеток происходит отложение и освобождение тромбоцитарного тромбопластина, который выполняет роль матрицы для последующих реакций ферментативного каскада.

Принципиальное сходство внутренней активирующей системы с внешней, представленной ранее, очевидно. Оно обусловлено наличием аналогичного участка, связывающего кальций в молекуле фактора IX, который заменяет во внутренней системе фактор VII. Отличия же состоят в том, что, во-первых, для активации фактора IX необходим протеолитический фермент XIa, появляющийся в результате реакций контактной фазы свертывания крови; во-вторых, для эффективного действия на субстрат фактор IXa нуждается в комплексообразовании с фактором VIII. После образования фактора Xa внешний и внутренний пути свертывания крови совпадают. Поэтому можно полагать, что осколки клеточных мембран, использующиеся для внешнего пути, могут служить для комплексообразования и с факторами IX и VIII. Действительно, экстракты из ткани мозга способны заменять тромбоциты при свертывании крови по внутреннему пути.

Последовательность ферментативных реакций внутреннего пути активации фактора X определяется специфичностью соответствующих энзимов, а эффективность их взаимодействия возрастает под влиянием упорядочивающего и концентрирующего действия матрицы — торцовой грани клеточных мембран.

Подразделение путей активации фактора X на внешний и внутренний является в известной мере лишь гносеологически удобной формой, ибо те же клеточные мембраны, которые используются во внешнем пути, пригодны и для внутреннего. Кроме того, калликреин, образующийся во время контактной фазы, активирует фактор VII, неперменный компонент внешнего пути, и наоборот — тромбин, генерируемый в реакциях внешнего пути, может использоваться для активации фактора VIII.

Если окинуть общим взглядом перечисленные ферменты, катализирующие реакции свертывания крови, то видно, что продукт первой реакции служит ферментом второй и т. д., то есть эти ферменты образуют мультиферментную систему. Основные блоки последней представляют собой ансамбли, возникающие путем адсорбции на границах раздела фаз. В первый блок входит фактор XII, прекалликреин, высокомо-

лекулярный кининоген и фактор XI. Они создают ансамбль при адсорбции на чужеродных отрицательно заряженных поверхностях, хотя возможно его слабое функционирование в жидкой фазе при действии катехоламинов.

Второй блок состоит из факторов IX, VIII, X, протромбина, фактора V,  $\text{Ca}^{2+}$ , тромбоцитов. Под действием продукта контактной активации (фактора XIa) на поверхности осколков тромбоцитов этот блок формирует ансамбль, генерирующий тромбин (см. рис.).

Третий блок складывается на поверхности мембранных осколков клеток (тканевого тромбопластина) из факторов VII, X, протромбина, фактора V,  $\text{Ca}^{2+}$ .

Среди этих реакций имеются две ключевые: образование факторов XIIa и VIIa. Учитывая многие перекрестные реакции между названными блоками и реципрокные реакции, можно думать, что генерация тромбина при гемостатическом процессе в колотых и резаных ранах протекает одновременно во всех трех блоках. Активация фактора XII на поверхности коллагеновых волокон ведет не только к инициированию реакции внутренней активирующей системы, но и к превращению одноцепочечной формы фактора VII в двуцепочечную.

Таким образом, факторы свертывания крови образуют не просто цепь реакций, как об этом писали Мак-Фарлан и Ратноф, а разветвленную сеть с системой самоусиления (положительная обратная связь: калликреин  $\rightarrow$  фактор XII, фактор XIIa  $\rightarrow$  фактор VII, тромбин  $\rightarrow$  фактор V и др., проявляющиеся в начальной стадии генерации тромбина) и самоограничения (отрицательная обратная связь: фактор XIIa  $\rightarrow$  фактор VIIa, тромбин  $\rightarrow$  протромбин и др., проявляющиеся при более глубоком протеолизе на более поздних этапах). Даже без учета физиологических антикоагулянтов, выполняющих, несомненно, очень важную роль, в системе факторов свертывания крови представлены совершенные способы регуляции гемостатической функции организма, достигнутые в процессе эволюции ферментов, осуществляющих реакции ограниченного протеолиза.

Как видно из приведенной схемы, стимулом для начала процесса свертывания крови служит местная травма кровеносных сосудов или дегенеративная деструкция их стенки, которые приводят к попаданию в кровь клеточных осколков и контакту крови с коллагеновыми волокнами субэндотелия. Если иметь в виду, что кровеносные сосуды постоянно подвергаются физиологической травматизации, то становится очевидным, что гемостатическая функция является обязательной, обеспечивая нормальную жизнедеятельность. Согласно нашему взгляду необходимо допустить, что в организме человека и других видов млекопитающих, нуждающихся в интенсивном кровообращении при значительном перепаде давлений и в связи с этим вырабатывающих в процессе эволюции специализированную высокоразвитую систему обеспечения гемостаза, всегда возможно внутрисосудистое свертывание в ограниченном размере.

Помимо известных из литературы косвенных указаний, нами в сотрудничестве с И. Е. Ворониной, И. А. Андрушко, И. В. Соболевой, Ф. Б. Субханкуловой и М. Х. Ахметшиной были получены прямые доказательства зависимости метаболизма фибриногена от активности протромбина и выявлено участие РЭС в катаболизме этого белка. Такие данные привели нас к формулированию теории непрерывного свертывания крови в организме, являющейся развитием предложенной нами в 1960 г. концепции. В отличие от А. Л. Колли (1964), мы не подразумеваем существования непрерывного фибринового слоя на эндотелии. Развиваемая нами теория непрерывного частичного свертывания крови подчеркивает специфическую пластическую функцию белков, ферментов, липидов и минеральных составных частей крови в обеспечении физиологического гемостаза на местах физиологических повреждений сосудов.

Наука — не продукт чистого мышления, а предмет мышления, постоянно вовлекаемый в практику. Вот почему положительный итог испытаний теоретических построений клиницистами дает ощущение нашей правоты, наивысшей формы творческого удовлетворения. Такое чувство невольно возникло недавно, когда академик АМН СССР, Герой Социалистического Труда Л. Персианинов так оценил эту часть нашей работы: «Правильной трактовке внутрисосудистых расстройств во многом способствовала теория о перманентном внутрисосудистом свертывании крови, успешно разрабатываемая в нашей стране проф. Д. М. Зубаириным»<sup>2</sup>.

Важнейшая роль в регуляции всех жизненных функций организма принадлежит гормонам. И нервная, и эндокринная системы контролируют и регулируют обмен

<sup>2</sup> Л. Персианинов, А. Макацария, А. Мельников. «Медицинская газета», № 15 (3733), 22 февраля 1978 г.

веществ при помощи биохимических механизмов. Н. Винер справедливо отметил, что «...связь и управление неотделимы друг от друга как в машине, так и в живом организме». По-видимому, большая часть изменений свертываемости крови, возникающих на протяжении жизни, носит эволюционно обусловленный адаптационный характер. Они либо подготавливают систему к более быстрому образованию сгустка, если угрожает травма, либо, наоборот, ограничивают тромбообразование при риске его чрезмерного распространения. Как показали наши исследования, особенность нервной регуляции свертываемости крови состоит в ее тесной сочетаемости, а возможно, даже ее соподчиненности нервной регуляции кровообращения и дыхания.

Поскольку я являюсь воспитанником Казанской медицинской школы, славной именами Н. А. Миславского, А. Ф. Самойлова, А. В. Кибякова, меня всегда увлекала идея реализации регуляторных влияний через медиаторы симпатической нервной системы. Еще в студенческие годы на кафедре патологической физиологии А. Д. Адо поручил мне разработку темы о реализации интероцептивных влияний на свертывание крови, которую я выполнял под руководством Л. М. Ишимовой. В этих исследованиях ясно выявилось участие выброса адреналина из надпочечных желез в ускорении свертывания крови. С тех пор по настоящее время этот вопрос продолжает привлекать мое внимание. В последние годы нами при участии Л. Г. Поповой, И. А. Андрушко, О. Д. Зинкевича, В. И. Ратмановой, А. Л. Сторожева, К. Ф. Ягудина, как и другими советскими исследователями (Б. А. Кудряшов, В. И. Кузник, Т. М. Калишевская, С. А. Георгиева, И. Я. Ашкинази и др.), продолжены работы, начатые В. Кенноном. В процессе этих изысканий удалось установить, что у катехоламинов имеется несколько точек приложения. Адреналин и норадреналин на первом этапе связываются с молекулой рецептора на поверхности клеточной мембраны и активируют аденилциклазу в различных тканях. Это обуславливает увеличение концентрации внутриклеточного  $3',5'$ -АМФ, который, функционируя в качестве вторичного переносчика, вызывает увеличение выхода свободных жирных кислот из жирового депо и является одним из механизмов повышения свертываемости крови путем активации фактора XII. Адреналин вызывает освобождение тромбопластина (фактора III) и тканевого активатора плазминогена из эндотелия кровеносных сосудов за счет сокращения микрофиламентов. Помимо связывания с рецепторами клеточных мембран, регулирующее действие катехоламинов и продуктов их окисления может реализовываться путем их непосредственного действия на ферменты контактной фазы свертывания крови через активацию прекалликреина в калликреин и фактора XII в фактор XIIIa. В процессе изучения специфичности этой реакции весьма полезным оказался метод аффинной хроматографии плазмы крови через норадреналин-сепфарозу, впервые предложенный и осуществленный в нашей лаборатории.

Еще во время гуморалистов и медицины Гиппократа характеру сгустка крови уделялось большое внимание для объяснения болезней, тем не менее только в последние три десятилетия исследования в области биохимии свертывания крови начали приносить реальную помощь больным и раненым.

В годы Великой Отечественной войны воспитанник Казанского университета, ныне заведующий кафедрой физиологии Московского университета профессор Б. А. Кудряшов разработал метод получения тромбина и организовал его производство с целью остановки паренхиматозных кровотечений во фронтовых медицинских учреждениях.

Открытие витамина К и особенно синтез его водорастворимого препарата викасола, осуществленный А. В. Палладиным тоже в годы Великой Отечественной войны, обогатили медицинскую практику ценнейшим средством, предотвращающим смертность от кровотечений.

Обнаружение Кэмпбеллом и Линком ингибиторов витамина К, не прямых антикоагулянтов, тоже значительно расширило терапевтический арсенал. В нашей стране особенным энтузиазмом антикоагулянтной терапии был воспитанник Казанской медицинской школы профессор Свердловского медицинского института Б. П. Кушелевский. Хотя некоторые клинические оценки применения гепарина и не прямых антикоагулянтов остаются противоречивыми, обзор мировой литературы позволяет полагать, что они, безусловно, показаны при лечении и профилактике венозной тромбоэмболии, поражениях митрального клапана с фибрилляцией предсердий. От их использования можно ожидать положительного результата при преходящих ишемических приступах, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, артериальной эмболии, протезировании клапанов сердца. Возможными показаниями для антикоагулянтной терапии является инфаркт миокарда и рак.

Резко улучшился прогноз лечения больных гемофилией благодаря разработке методов получения концентратов факторов VIII и IX. Значительных успехов в нашей

стране достигло практическое использование фибринолизина, которое стало возможным главным образом в результате целеустремленного изучения плазмينا в Московском университете под руководством Б. А. Кудряшова и Г. В. Андрееенко.

Можно предвидеть, что в недалеком будущем систематическое развитие плодотворной ферментативной теории свертывания крови обогатит медицину новыми диагностическими методами, более эффективными способами борьбы за жизнь и долголетие человека. Трудно перечислить все многообразие творческих устремлений, характеризующих научную мысль естествоиспытателей, работающих в этой области.

Так, в нашей лаборатории ведутся поиски гемосовместимых материалов для аллопластики кровеносных сосудов, клапанов сердца, внутрисосудистых катетеров. Исследования идут по двум направлениям: во-первых, в области изучения свойств поверхности твердых тел, которые обуславливают свертывание крови при контакте с ними (З. З. Асадуллина). При этом мы стремимся подражать природе, которая сделала внутреннюю выстилку кровеносных сосудов смачиваемой, что было установлено нами совместно с А. В. Репейковым и В. Н. Тимербаевым. Во-вторых, мы стараемся улучшить качество материалов, применяемых в настоящее время. В нашей лаборатории уже сейчас О. Д. Зинкевичем получены плетеные протезы кровеносных сосудов из капрона и лавсана, которые благодаря иммобилизации на их поверхности протеолитических ферментов обладают фибринолитическими свойствами, то есть растворяют находящиеся рядом сгустки крови.

Высокой фибринолитической активностью обладает урокиназа, выделенная из мочи человека М. Г. Асадуллиным. Близки к завершению работы по получению препарата урокиназы для парентерального введения в Ленинградском институте переливания крови под руководством З. Д. Федоровой. В нашем институте совместно с клиницистами приступила к испытанию нового диагностического метода выявления фактора III в крови И. А. Андрушко.

Даже беглое знакомство со столетней историей развития ферментативной теории А. Шмида ясно показывает, что в области изучения свертывания крови высокий полет академической мысли всегда был тесно связан с повседневной врачебной практикой. Стремление врачей руководствоваться в своей деятельности научными принципами побуждает нас, биохимиков, глубже проникать в тайны человеческой природы, обязывает шире пропагандировать современные теории, постоянно внедрять достижения науки в практику.

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.256.55

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОНТРАЦЕПЦИИ

З. Н. Якубова

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. — проф. З. Н. Якубова) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова*

Вопросы планирования семьи, имеющие прямое отношение к воспроизводству населения, приобрели в настоящее время значение глобальной медико-биологической и социально-экономической проблемы.

Страны «третьего мира», на территории которых проживает более  $\frac{2}{3}$  населения земного шара, стали ареной демографического взрыва. Небывалое в истории человечества ускорение темпов прироста населения (рождаемость 45—60 на 1000 населения) в условиях отсталой экономики привело к дальнейшему росту нищеты, безработицы и голода. Понятно, что регулирование размеров семьи в этих странах важно не только для физического здоровья матери и новорожденного, но также и для физического, социального и экономического благополучия всех других членов семьи.

Иная ситуация сложилась в высокоразвитых странах (рождаемость 12—18 на 1000 населения).

Важнейшими причинами снижения темпов прироста населения как в нашей стране, так и в других высокоразвитых странах, по единодушному признанию специалистов, являются аборт и бесплодие, однако проблема планирования семьи в разных государствах рассматривается в различных аспектах.

В капиталистических странах появились «излишки» населения, о чем свиде-