

WHY DOES THE BLOOD CLOT?

D. M. ZUBAIROV

The article considers the modern viewpoint on enzymatic theory of blood clotting that has more than hundred years' history since it was announced by professor of Dorpat university Alexander Schmidt. Unremitting intensive investigations of this process made it possible to throw elucidate the cause of bleeding and thrombosis and to help people, suffered from these diseases.

В статье излагается современный взгляд на ферментативную теорию свертывания крови, которая имеет со дня своего провозглашения профессором Дерптского университета Александром Шмидтом более чем столетнюю историю. Непрерывные интенсивные исследования этого процесса позволили пролить свет на причины кровоточивости и тромбозов, а также помочь людям, страдающим ими.

ПОЧЕМУ СВЕРТЫВАЕТСЯ КРОВЬ?

Д. М. ЗУБАИРОВ

Казанский государственный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Вероятно, нет другого биологического процесса, который исследовался бы так же давно и интенсивно, как свертывание крови. Известно, что уже врачи древности умели останавливать кровотечения, а Аристотель (384–322 годы до н.э.) описал в крови волокна, необходимые для ее свертывания. Спонтанное превращение жидкой крови в плотный сгусток вызывает любопытство, как трюк фокусника. Кажется, что такой простой и неожиданный феномен должен иметь такое же простое объяснение. Однако есть серьезные причины для постоянного внимания к этой проблеме со стороны ученых на протяжении нескольких столетий. Свертывание крови хотя и не единственный, но важный механизм остановки кровотечения. Имеются многочисленные наблюдения, что люди с несвертываемостью крови могут умереть от кровотечения или же вести жизнь, сопряженную со многими ограничениями, в страхе перед возможным кровоизлиянием. К тому же образование сгустка крови внутри кровеносного сосуда представляет не меньшую угрозу для жизни и здоровья человека, так как препятствует нормальному кровоснабжению органов. Поэтому врачи со времен Р. Вирхова (1821–1902) вполне обоснованно пользуются образным выражением: “Нить фибрина обрывает нить жизни”.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАСКАД

Возникновение современного учения о свертывании крови связано с именем дерптского профессора Александра Шмидта. Он доказал, что в состав крови входит особое фибринородное вещество, которое сейчас носит название “фибриноген”. По ферментативной теории А.Шмидта (1876) процесс свертывания крови происходит в две фазы. В первой фазе активный фермент тромбин образуется из неактивного предшественника – протромбина, существующего в крови. Активирование происходит под действием веществ, выделяющихся из белых кровяных телец и окружающих кровь тканей. Во второй фазе тромбин вызывает превращение растворимого белка фибриногена в волокнистый фибрин (по терминологии А. Шмидта, волокнин). Эта теория в принципе мало отличается от современной. Современные дополнения заключаются в том, что активатор протромбина (протромбиназа) образуется из предшественников в несколько стадий, каскадов, также ферментативным путем (рис. 1).

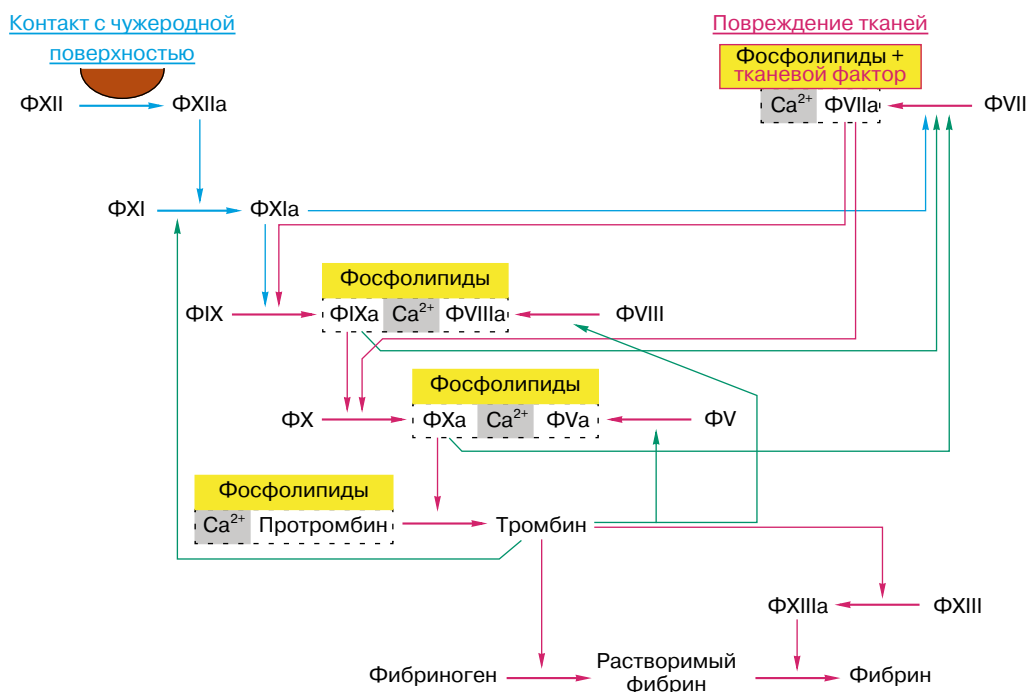


Рис. 1. Схема свертывания крови. Главный ферментативный каскад обозначен красным цветом, контактная фаза внутреннего пути свертывания крови – синим цветом, возвратные пути самоусиления – зеленые стрелки

Эти стадии катализируются высокоспецифичными протеолитическими ферментами, расщепляющими пептидные связи между аминокислотными остатками в белках, которые представляют собой компоненты последующих этапов коагуляционного каскада. Такой способ регуляции биохимических и физиологических процессов в организме получил наименование регуляции посредством ограниченного протеолиза. В случае свертывания крови первоначальные ферменты (фактор VIIa или фактор XIIa), а следом за ними и последующие отщепляют от своих субстратов иногда довольно значительные цепи аминокислотных участков, благодаря чему обнажаются ранее скрытые каталитические центры. Ферменты, обеспечивающие названные протеолитические реакции, относятся к одному и тому же подклассу сериновых протеаз. Это означает, что в активном центре у них каталитическую функцию выполняет гидроксильная группа аминокислоты серина. Более того, детальное изучение первичной структуры этих ферментов позволило выдвинуть вполне обоснованную догадку, что все они возникли в процессе эволюции из одного и того же предшественника.

Свертывание крови может быть инициировано двумя путями [1]. *Внешний путь* физиологически более важен. Он начинается с взаимодействия дремлющего фактора VII с тканевым фактором на месте повреждения кровеносных сосудов (рис. 1). В результате этого взаимодействия образуется актив-

ный фактор VIIa, который активирует факторы X и IX. Первый из них, фактор Xa, способен непосредственно превращать протромбин в тромбин.

Внутренний путь начинается с контакта крови с чужеродными поверхностями, то есть со всякими поверхностями, кроме клеток, выстилающих кровеносные сосуды изнутри. В лабораторной практике это может быть стекло химических пробирок. Низами Гянджеви (XII век) в произведении “Лейли и Меджнун” упоминает о кровоостанавливающих свойствах жемчуга, граната и паутины. В живом организме это могут быть волокна белка коллагена, обнажающиеся после сдвигания внутренней выстилки кровеносных сосудов. На всех этих поверхностях в результате адсорбции активируется фактор XII. Он, в свою очередь, превращает недействительный фактор XI в активный фактор XIa. Далее происходит последовательная активация фактора IX, затем фактора X и, наконец, протромбина.

Ступенчатый каскадный механизм обеспечивает многократное усиление процесса на каждой стадии, так как во всяких ферментативных реакциях количество образующегося продукта обычно превосходит количество катализатора. Это можно заметить, если проанализировать соотношение концентрации факторов свертывания крови, начинающихся, продолжающихся и завершающихся реакции (табл. 1). Кстати, данные табл. 1 показывают, как много различных типов молекул участвует в процессе свертывания

Таблица 1. Физиологическая концентрация некоторых факторов свертывания крови

Название	Фактор	Активная форма	Молекулярная масса	Концентрация в плазме крови, мкМ
Фибриноген	I		340 000	5,9–11,7
Протромбин	II	IIa	72 000	1,4–2,1
Тканевой тромбопластин	III			
Ca ²⁺	IV		40,08	1030–1270
Акцелератор глобулин	V	Va	350 000	0,02–0,04
Проконвертин	VII	VIIa	48 000	0,002–0,04
Антигемофильный глобулин	VIII	VIIIa	330 000	0,0003–0,003
Кристалмас-фактор	IX	IXa	57 500	0,2
Фактор Стюарта	X	Xa	66 000	0,3–0,4
Плазменный предшественник тромбопластина	XI	XIa	160 000	0,025–0,03
Фактор Хагемана	XII	XIIa	80 000	0,2–0,5

крови. Некоторые из них относительно невелики (молекулярная масса ~50 000 дальтонов), другие превышают их массу в 5–6 раз).

КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

Основным критерием для выделения внешнего и внутреннего путей свертывания крови служит источник клеточных мембран, на поверхности которых протекают ферментативные реакции. Во внутренней активирующей системе источником мембран является клетка самой крови, и главным образом безъядерные тромбоциты или, как их еще называют, кровяные пластинки. Во внешней активирующей системе источником мембран является не кровь, а иные, внешние по отношению к крови мембраны клеток (из других тканей), из которых они транспортируются в кровь или, наоборот, кровь проникает к ним, например при ранениях.

Мембраны клеток составлены в основном из липидов и белков [2]. Углеводы лишь небольшая, хотя и важная часть мембранных структур. В составе мембран обнаруживаются липиды трех классов, но для свертывания крови среди них наиболее важны глицерофосфолипиды, в частности фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин, упакованные в бислою, состоящий из двух листков: внутреннего и наружного (рис. 2). Важной особенностью мембран животных клеток является *асимметрия бислоя*, поддерживаемая внутриклеточными ферментами подчас с затратой энергии, а также различиями ионного состава цитоплазмы и внеклеточной жидкости, например концентрацией ионов кальция. Так как площадь проекции полярной головки на площадь углеводородных цепей в мембране у фосфатидилэтаноламинов меньше, чем у других названных глицерофосфолипидов, они менее охотно образуют бислойные структуры, а при ряде возмущающих воздействий упаковываются в обращенные мицеллы или цилиндрические структуры (так

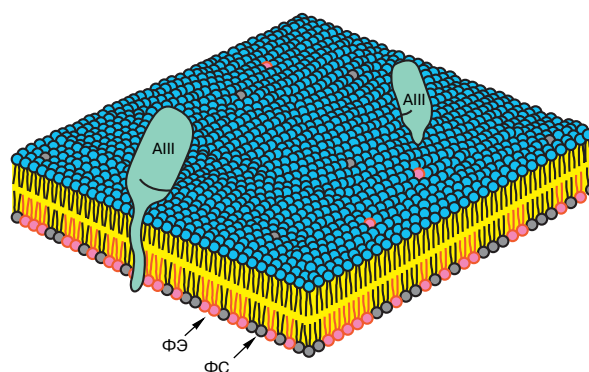


Рис. 2. Асимметричная атомогенная клеточная мембрана. Фосфатидилэтаноламины (ФЭ) и фосфатидилсерины (ФС) расположены преимущественно на внутреннем листке бислоя, обращенном внутрь клетки. Фосфатидилхолины и другие липиды (изображены черными контурами с голубой головкой) расположены на другом листке липидного бислоя, обращенном наружу. Апопротеин тканевого фактора (AIII) прикреплен к мембране за счет погруженного в нее хвоста, а внеклеточная часть способна избирательно соединяться с одним из ферментов свертывающей системы крови – фактором VII и его активной формой – фактором VIIa

называемая гексагональная мезофаза, рис. 3). Если большую часть липидов, образующих бислою, можно уподобить строительным квадратным кирпичикам, то фосфатидилэтаноламины – кирпичикам, имеющим форму усеченного конуса.

Белки могут быть связаны с липидным бислоем в мембране клеток разными способами. Один из наиболее важных для иницирования процесса свертывания крови белков, так называемый тканевой фактор, или апопротеин III, относится к числу интегральных, так как пронзает мембрану насквозь и прикрепляется к ней и изнутри и в толще мембраны за счет гидрофобных взаимодействий [2, 3].

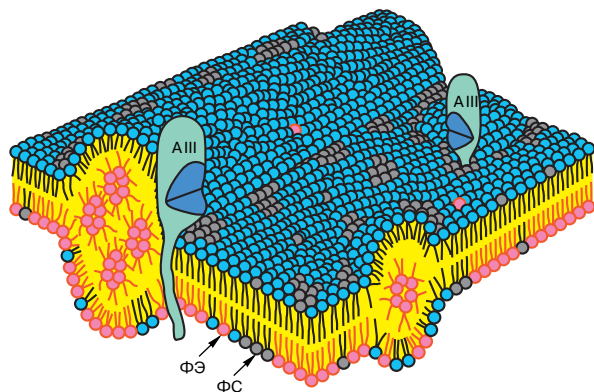


Рис. 3. Образование гексагональных мезофаз и кластеров в клеточных мембранах. Обозначения те же, что и на рис. 2. Оказавшиеся на наружной поверхности клеточной мембраны молекулы фосфатидилсерина благодаря карбоксильным группам, несущим отрицательный заряд, через кальциевые мостики объединяются в кластеры (скопления серых головок). Молекулы фосфатидилэтаноламинов (изображены красным цветом) образуют цилиндрические (в левой части рисунка) и мицеллярные (округлой формы) мезофазы

Специфическое присоединение к нему фактора VII и фактора X происходит в области двухдоменной (двухузловой) внеклеточной части (рис. 2 и 4). Липидный бислой является жидкой структурой, в которой образующие его молекулы способны к подвижности (вращениям, диффузии в пределах одного из листов бислойа мембраны), а при определенных условиях могут и перепрыгивать на другую сторону бислойа. По-английски это называется “флип-флоп”, а по-русски – “перескок”. Липиды могут образовывать упорядоченные скопления – “кластеры”, в которых плотность упаковки может отличаться от соседних полей (рис. 3).

В наружном листке бислоидной мембраны клеток, контактирующих с кровью, преобладают в основном фосфатидилхолин и сфингомиелин, то есть липиды, содержащие фосфохолин. Они обеспечивают их естественную атромбогенность, иначе говоря, инертность, неспособность инициировать свертывание крови. Громадное количество эритроцитов, тромбоцитов и других клеток, омываемых плазмой, содержащей все необходимое для свертывания, но тем не менее не свертывающейся, имеет именно такое асимметричное распределение липидов в наружной оболочке. Фосфохолин является цвиттерионной головкой, в которой соединены положительный заряд холина и отрицательный заряд фосфата. Таким образом, в ней нет преобладания одного из зарядов. В результате поверхность с привитым фосфохолином не адсорбирует белки. Применение инструментов с привитым фосфохолином уменьшает риск тромбообразования во время операций на сердце и кровеносных сосудах.

Фосфатидилсерины и фосфатидилэтаноламины, то есть липиды, содержащие свободную аминогруппу, располагаются преимущественно во внутреннем листке бислойа мембраны. Свертывание крови инициируется с того момента, когда фосфатидилсерины, полярная головка которых несет два отрицательных заряда и только один положительный, появляются на наружной поверхности клетки. Таким образом, для начала свертывания крови необходимо нарушение исходной асимметрии фосфолипидного состава нативных клеточных мембран.

УЧАСТИЕ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Еще в конце XIX века после работ М. Артюса и О. Гаммарстена (1890, 1896) стало известно об участии ионов кальция в свертывании крови. Этим знанием широко пользуются в медицинской практике для заготовки консервированной крови с целью переливания ее больным. К крови доноров добавляют стабилизаторы, связывающие ионизированный кальций (часто соли лимонной кислоты) и предотвращающие образование сгустка. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме клеток очень мала ($\sim 1 \cdot 10^{-7}$ М), тогда как в жидкости, в которой взвешены клетки крови (в плазме крови), и в межклеточной жидкости других тканей примерно в 10 тыс. раз больше ($\sim 1,2 \cdot 10^{-3}$ М). Только спустя сто лет после работ Артюса и Гаммарстена стала понятной роль ионов кальция в свертывании крови. Прежде всего ионы кальция выполняют роль одного из переносчиков информации в клетке. Физиологическими и патогенетическими причинами, вызывающими свертывание крови, являются многие физические, химические и бактериальные воздействия на организм. Однако во всех случаях молекулярный механизм реализации тромбогенного сигнала включает поступление Ca^{2+} в цитоплазму из внутриклеточных депо или внеклеточной жидкости и крови. Под действием физиологических агентов происходит дозированное, а под действием патогенных факторов недозированное проникновение Ca^{2+} к внутреннему листку бислойа наружной клеточной мембраны.

Согласно исследованиям Э.М. Беверса и соавторов (1989), поступление Ca^{2+} в тромбоциты и другие клетки выключает механизм поддержания асимметрии фосфолипидного состава. В результате равномерного перераспределения молекулы фосфатидилсерина, несущие суммарный отрицательный заряд, и фосфатидилэтаноламина экспонируются на поверхности клеток, так как перепрыгивают на наружный листок липидного бислойа. Войдя в соприкосновение с кровью, содержащей высокую концентрацию Ca^{2+} , молекулы фосфатидилсерина, взаимодействуя с этими ионами, образуют стабилизированные координационными связями скопления – кластеры (см. рис. 3). На соседних участках мембраны, обогащенных фосфатидилэтаноламинами, увеличивается

вероятность самопроизвольного формирования из них цилиндрической и мицеллярной мезофаз. Они разрыхляют структуру бислоя, создают в нем дефекты, облегчают перенос липидов с одной стороны бислоя на другую, а также фрагментацию мембран.

Ионы кальция необходимы для придания активной конформации факторам свертывания крови белковой природы, находящимся в крови. Кроме того, они выполняют роль связующих мостиков между белковыми компонентами свертывающей системы крови и клеточными мембранами. Если на тромбогенной поверхности клеточных мембран в качестве лиганда для связывания кальция используются полярные головки фосфатидилсерина, то ряд плазменных факторов (фактор VII, фактор IX, фактор X, протромбин) имеют в своем составе сгруппированные у одного из концов молекул остатки особой γ -карбоксиглутаминовой аминокислоты. Две свободные карбоксильные группы этой аминокислоты, как клешни, схватывают ион кальция, но оставляют при этом возможность присоединения к нему с другого конца полярных головок фосфатидилсерина [3, 4]. Положительно заряженный ион кальция может присоединить к себе до шести отрицательно заряженных клешней. За счет кальциевых мостиков происходит первоначальное ориентирование на фосфолипидной поверхности многих факторов свертывающей системы крови. Если ионы кальция отсутствуют, то не могут образоваться кластеры фосфатидилсерина и не взаимодействуют надлежащим образом друг с другом ферменты свертывания крови. Кровь теряет способность свертываться.

Дальнейшее более тесное взаимодействие между ними в необходимой последовательности происходит благодаря специфическим белок-белковым связям. Они включают присоединение факторов VII к апопротенину тканевого фактора, в результате чего малоактивный профермент образует активный комплекс тканевой фактор – фактор VIIa. При высокой концентрации этого комплекса быстро происходит активирование фактора X в фактор Xa, а далее с участием фактора V, выполняющего важную вспомогательную кофакторную функцию, и все на той же фосфолипидной поверхности формируется протромбиназный комплекс (рис. 4). Условием образования высокоактивного комплекса является ограниченный протеолиз фактора V с превращением его в фактор Va под действием фактора Xa, а далее и тромбина. Протромбиназный комплекс осуществляет эффективное активирование протромбина в фермент тромбин. Как показали исследования, проведенные в нашей лаборатории (Д.М. Зубаиров, В.Н. Тимербаев, С.В. Киселев), сродство тромбина к фосфолипидной поверхности значительно меньше, чем у протромбина, так как он лишен того участка молекулы, где сосредоточены остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты. Поэтому он легко переходит в раствор и атакует свои субстраты, в

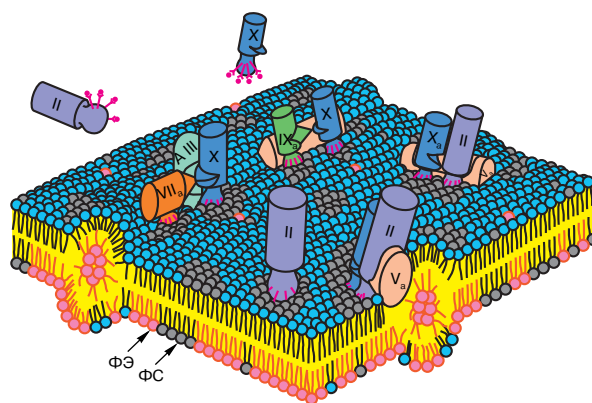


Рис. 4. Образование протромбиназного комплекса на тромбогенной поверхности клеточной мембраны. Обозначения те же, что и на рис. 2. Появление фосфатидилсерина на наружной поверхности клеточной мембраны увеличивает связывание фактора VII около AIII (см. схему на рис. 1). Кроме кластеров фосфатидилсерина, обеспечивающих присоединение через кальциевые мостики факторов VII, IX, X и II, разрыхление мембраны цилиндрическими и мицеллярными мезофазами облегчает проникновение в толщу мембраны жирорастворимых участков этих белковых факторов свертывания крови. В отличие от схемы на рис. 1 настоящий рисунок не охватывает все стадии процесса свертывания крови ввиду невозможности их одновременного размещения. Зато на этом рисунке можно видеть, что большая часть ферментативных реакций протекает не в трехмерном, а в двухмерном пространстве, привязывая процесс свертывания крови к месту повреждения клеток. Лишь освободившийся тромбин переходит в раствор

первую очередь фибриноген. Кроме того, выполняя регуляторную функцию, он осуществляет ограниченный протеолиз факторов V, VIII и XIII, переводя их в активные формы.

Фибриноген – единственный субстрат, из которого под действием тромбина создается волокнистая сеть фибрина – материальная основа сгустка крови. Эта крупная молекула состоит из трех пар полипептидных цепей, соединенных рядом дисульфидных связей. Когда тромбин отщепляет от нее относительно небольшие участки, на поверхности формируются центры взаимопритяжения и происходит полимеризация – выпадают нити фибрина.

ГЕМОФИЛИЯ

Однако такой ход событий, обозначаемый как внешний путь свертывания крови, разворачивается, как было отмечено, при высокой концентрации комплекса тканевой фактор – фактор VIIa, что обычно происходит лишь в лабораторной практике при искусственном добавлении к крови избытка тканевого фактора. При физиологических повреждениях кровеносных сосудов количество тканевого

фактора, приходящего в соприкосновение с кровью, бывает относительно небольшим. Поэтому для достаточного образования тромбина используется усиливающий механизм. Оказалось, что комплекс тканевой фактор – фактор VIIa помимо активации фактора X может активировать и фактор IX. Превращение фактора IX в активную форму – фактор IXa катализируется также фактором Xa.

Помимо активации ферментов усиливающий механизм включает в себя образование активной формы фактора VIII (фактор VIIIa), выполняющего тоже вспомогательную кофакторную функцию в тройном энзиматическом комплексе фосфолипидная поверхность – фактор VIIIa – фактор IXa (см. рис. 1). Последний также эффективно катализирует активацию фактора X и таким образом обеспечивает образование тромбина в достаточной концентрации для остановки кровотечения, ибо для протекания этих реакций используется более доступный источник фосфолипидной поверхности – мембрана тромбоцитов. Этих форменных элементов в крови немало. Больше всего в ней красных кровяных шариков – эритроцитов, но на каждые 20 эритроцитов приходится один тромбоцит. Исследованиями группы К. Манна из университета в Вермонте (США) установлено, что для массивного образования тромбина достаточно активации 1% факторов VII и IX, но требуется почти 100%-ная активация вспомогательных факторов VIII и V. Вопреки прежнему представлению об изолированности внешнего и внутреннего (на рис. 1 реакции, инициирующие внутренний путь, обозначены синим цветом) путей свертывания крови эти данные раскрывают вовлеченность факторов IXa и VIIIa – основных компонентов внутреннего пути – в реакции внешнего пути. Физиологически внешний путь реакций свертывания крови при остановке кровотечения преобладает, а внутренний имеет второстепенное значение. Только теперь стал понятен механизм возникнове-

ния кровоточивости у больных врожденной гемофилией. При одной наиболее часто встречающейся форме гемофилии A нарушения синтеза фактора VIII могут быть вызваны мутациями в соответствующем гене. При реже встречающейся гемофилии B подобные же повреждения происходят в гене фактора IX. Поскольку оба фактора участвуют на одном и том же этапе реакций свертывания крови, их недостаток вызывает сходные картины кровоточивости, которые клинически невозможно различить. Именно гемофилией страдал наследник русского престола царевич Алексей. А неизвестный Г. Распутин приблизился к семье царя Николая II потому, что умел успокаивать царевича. Сведения о наследственном характере передачи заболевания известны уже в Талмуде. Правила, изложенные в нем, указывают на то, что его создатели еще в древности выделяли женщин – передатчиц гемофилии. В частности, разрешалось не подвергать обряду обрезания мальчика, если у его матери два предшествующих сына погибли в результате этой операции, даже при условии, что она в этом промежутке времени вступила в брак с другим мужчиной. Если же у мужчины ранее погибли два сына на операции, его сыновья от другой жены обязаны были подвергаться обрезанию. В царской семье ген гемофилии прослеживается от английской королевы Виктории (1819–1901) и ее потомства женского пола (рис. 5). Таким образом, царевичу Алексею этот ген передала его мать. Когда царь Николай II отрекся от престола, он пригласил своего врача С. Боткина и спросил его, есть ли надежда на выздоровление наследника. Получив отрицательный ответ, царь подписал отречение за себя и сына. В настоящее время гемофилические кровотечения удается останавливать внутривенными вливаниями недостающего фактора свертывания крови, выделяемого из крови здоровых доноров. Получены и соответствующие гены. Они используются для получения факторов

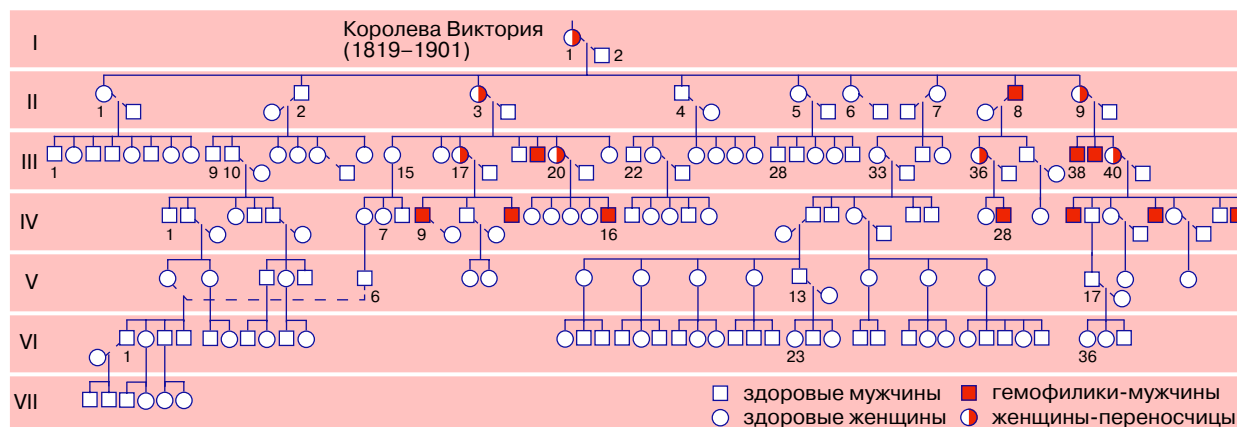


Рис. 5. Родословная царевича Алексея по материнской линии. Под номером 16 – царевич Алексей. Римскими цифрами обозначены поколения

VIII и IX биотехнологическим путем. Например, испытан такой способ: ген введен в продуцирующую молочную железу коз. И вместо дорогой донорской крови некоторые дефицитные факторы, участвующие в свертывании крови, получают из козьего молока. Для этого содержат специальное стадо коз. При этом еще устраняется опасность заражения вирусом СПИДа, которым, к сожалению, в странах Западной Европы и США оказались зараженными многие гемофилики, получившие инфицированную донорскую кровь.

ПЕРМАНЕНТНОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

В результате повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} происходит не только потеря атромбогенности наружной клеточной мембраны, но и выпячивание и отторжение от нее небольших мембранных пузырьков – “шелушение”. Обнаруженное нами и другими исследователями такое “шелушение” наряду с потерей клетками атромбогенности является причиной возникновения скрытого внутрисосудистого свертывания крови, описанного нами в 1961 году. При чрезмерной выраженности этого непрерывного процесса при многих заболеваниях он проявляется клинически и стал обозначаться врачами термином *синдром диссеминированого внутрисосудистого свертывания крови*. Многие больные тяжелой менингококковой инфекцией погибают при выраженных симптомах этого синдрома. Однако вспышка этой инфекции в Казани унесла гораздо меньше жертв, чем во многих других городах СССР, так как профессор Д.Ш. Еналеева (Казанский государственный медицинский университет) целенаправленно организовала соответствующее лечение.

Образовавшиеся путем полимеризации за счет слабых сил нити фибрина на заключительном этапе дополнительно укрепляются посредством образования под действием фактора XIIIa ковалентных

связей между мономерными единицами фибрина. Как видно, фактор XIIIa является единственным среди всех других рассмотренных ферментов, который катализирует не расщепление ковалентных связей, а их образование.

Итак, известные в настоящее время ферменты, катализирующие реакцию свертывания крови, образуют мультиферментную систему. Основные белки мультиферментной системы представляют собой ансамбли, возникшие путем адсорбции на границе раздела жидкой части крови и клеточных мембран. Факторы свертывания крови создают не просто цепь реакций, а разветвленную сеть с системой самоусиления. Кроме того, существуют и системы самоограничения за счет отрицательных обратных связей, однако их рассмотрение лежит за пределами настоящего обзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зубаиров Д.М.* Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. 176 с.
2. *Болдырев А.А.* Введение в биохимию мембран. М.: Высш. шк., 1986. 112 с.
3. *Васильев В.П.* Комплексоны и комплексоны // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 4. С. 39–44.
4. *Харитонов Ю.Я.* Комплексные соединения // Там же. № 1. С. 48–56.

* * *

Дилявер Мирзабдуллович Зубаиров, доктор медицинских наук, профессор, академик Академии наук Татарстана, зав. кафедрой биохимии Казанского государственного медицинского университета, лауреат Государственной премии России, заслуженный деятель науки Татарстана. Область научных интересов – биохимия свертывания крови. Автор четырех монографий и более 200 научных статей.