

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

© М.В. КОНДАШЕВСКАЯ

УДК 612.115.35

*М.В. Кондашевская*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕПАРИНА В ГЕМОСТАЗЕ И РЕГУЛЯЦИИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Лаборатория иммуноморфологии воспаления,

группа функциональной морфологии стресса НИИ морфологии человека РАМН

mariluka@mail.ru

По современным представлениям система гемостаза является одной из составляющих единой структурно и функционально определенной «полисистемы», играющей ключевую роль в сохранении гомеостаза организма. В данную «полисистему» включены, кроме системы гемостаза, калликреин-кининовая система, система комплемента и иммунитета. Они объединены общими механизмами активации и ингибирования, возможностью активации в любой точке сосудистого русла. Поэтому система гемостаза не только участвует в поддержании жидкого состояния крови, не только способствует остановке кровотечения, но также оказывает влияние на гемореологию, гемодинамику, проницаемость сосудов, участвует в заживлении ран, воспалении, иммунологических реакциях, имеет отношение к неспецифической резистентности организма [1, 2, 3, 4, 5].

Условно выделяют четыре функциональных звена гемостаза: коагуляционное, антикоагулянтное, фибринолитическое и антифибринолитическое. Их взаимодействие

позволяет системе гемостаза удерживаться в пределах физиологических колебаний между гипокоагуляцией и гиперкоагуляцией. Тонкий баланс между этими звеньями системы гемостаза может быть нарушен, в таком случае возникают тромботические осложнения или патологическая кровоточивость [1, 2, 4, 5, 6, 7].

В системе гемостаза различают три структурные группы: интима кровеносных сосудов, клетки крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) и плазменные ферментные системы крови [1, 2, 3, 4, 5, 7].

Монослой эндотелиальных клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромборезистентностью и составляет первый защитный барьер против различных процессов, включая гемостаз и тромбоз. В норме эндотелий сосудов покрыт гликокаликсом, который состоит из трансмембранных синдеканов, связанных с гепаран-сульфатами, обладающих противосвертывающей активностью. Эти структуры способны связываться с антитромбином III, повышать активность кофактора II гепарина, препятствовать адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, тем самым увеличивая антитромбогенный потенциал эндотелия [3, 4, 8].

Одной из самых важных молекул, продуцируемых эндотелием, является оксид азота, осуществляющая многие регуляторные функции. Одним из самых активных пептидов, выделяемых эндотелием, является сосудосуживающий фактор эндотелин, действие которого проявляется в чрезвычайно малых дозах (в одну миллионную мг). В организме присутствуют 3 изоформы эндотелина (эндотелин 1, эндотелин 2, эндотелин 3). Синтез эндотелина стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином-1 и различными ростовыми факторами. В естественных условиях, при повышении концентрации эндотелинов, наблюдается вазоконстрикторный эффект, обусловленный сокращением гладкой мускулатуры сосудов. Поэтому эндотелин, безусловно, является одним из факторов, играющих важную роль в механизмах развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, атеросклеротических повреждений сосудов, легочной и сердечной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и других патологических процессов [4].

Незамедлительной реакцией на травму сосудистого эндотелия является вазоконстрикция, затем эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность. Прокоагулянтная роль эндотелия сосудов состоит в синтезировании, выделении и привлечении многих прокоагулянтных веществ, включая тканевой фактор, фактора Виллебранда, фактор V, ингибиторы активатора плазминогена, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, эндотелин-1. Все это способствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, выявлена существенная роль эндотелия в снижении уровня ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), антитромбина, белков системы протеина C, а также в ингибировании фибринолиза (рис. 1) [3, 6, 9].

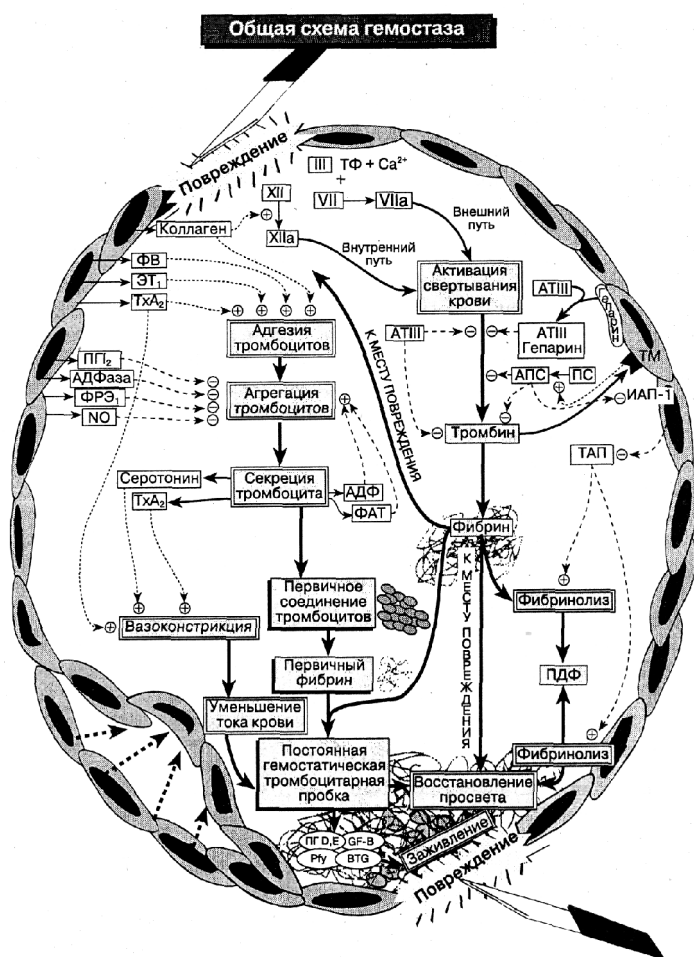


Рис. 1. Общая схема гемостаза (по Фред Дж. Шиффману, 2001).

ТхА<sub>2</sub> – тромбоксан А<sub>2</sub>, ФРЭ – фактор роста эндотелия, ТАП – тканевой активатор плазминогена, ПДФ – продукты деградации фибрина, ТМ – тромбомодулин, ПС – протеин С, АПС – активатор протеина С, АТ III – антитромбин III, ФВ – фактор Виллебранда, ТФ – тканевой фактор, ИАП – ингибитор активатора плазминогена, ПГ D, E – простагландины D, E.

При травме, под влиянием фактора Виллебранда, выделяемого эндотелием сосудов, отрицательно заряженные тромбоциты (кровяные пластинки) прилипают к положительно заряженной раневой поверхности (рис. 1). Практически одновременно происходит агрегация – скупивание и склеивание тромбоцитов с образованием тромбоцитарной пробки, или тромба. Стимуляторами агрегации являются коллаген, а также более сильные индукторы – АДФ, катехоламины и серотонин (рис. 1). Другим важным фактором, вызывающим агрегацию, является тромбин. Участие тромбоцитов в остановке кровотечения обеспечивается следующими функциями: 1) способностью поддерживать спазм поврежденных сосудов путем освобождения вазоактивных веществ – адреналина, норадреналина, серотонина, тромбоксана А<sub>2</sub> (метаболита арахидоновой кислоты); 2) способностью закупоривать поврежденные сосуды путем приклеивания тромбоцитов к субэндотелию (адгезивная функция) и склеивания тромбоцитов друг с другом (агрегационная функция) (рис. 1) [3, 5, 10, 11].

В крупных сосудах тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления и большой скорости кровотока, он вымывается. Поэтому в крупных сосудах гемостаз может быть осуществлен путем формирования более прочного фибринового тромба, для образования которого необходим ферментативный коагуляционный механизм [4].

Факторы коагуляции в норме циркулируют в неактивной форме. При нарушении сосудистой стенки происходит каскадная ферментативная активация факторов коагуляции путем протеолиза. В этом процессе участвуют ионы кальция. Конечной целью процесса коагуляции является полимеризация фибрина, ключевым этапом этого процесса является образование тромбина (рис. 1). Тромбин ответственен за превращение

фибриногена в фибрин (рис. 2), активацию фактора XIII и тромбоцитов и др., кроме того тромбин связан обратными связями с активацией других факторов [2, 4, 7].

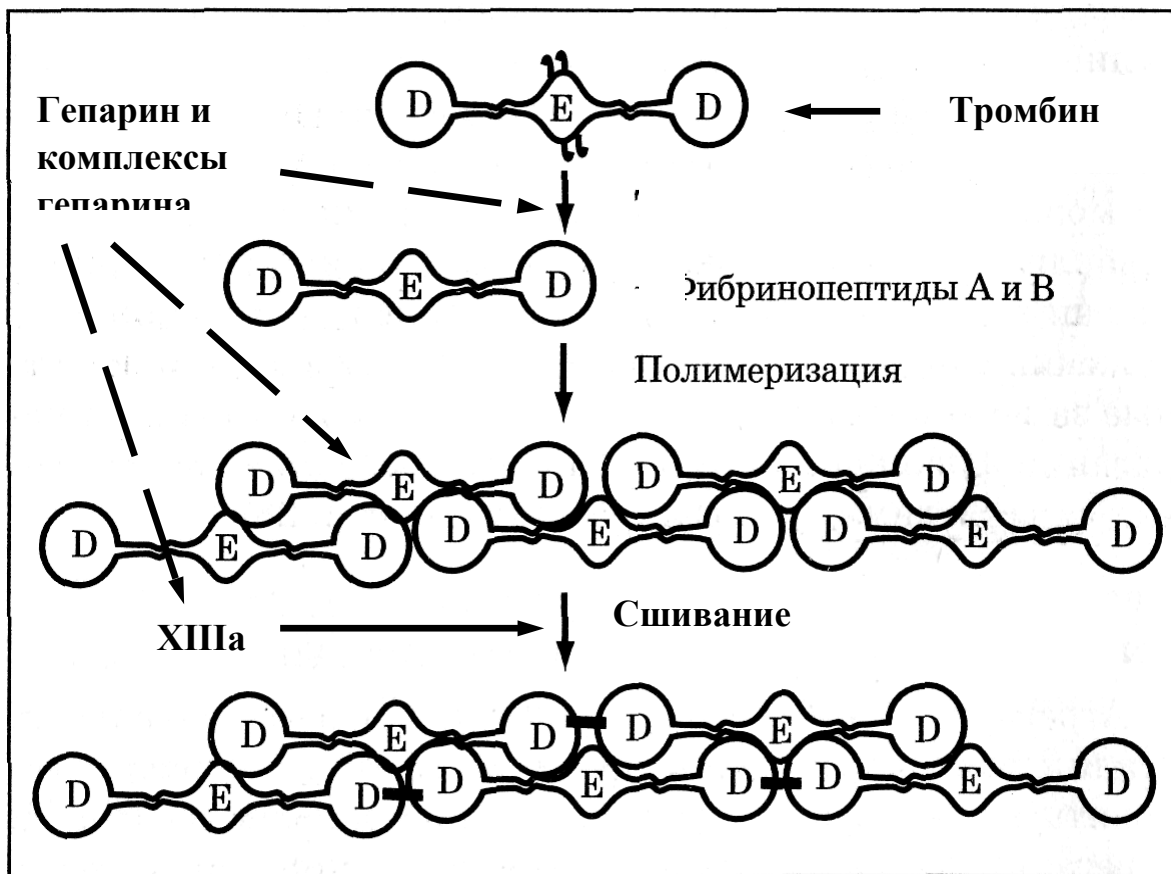


Рис. 2. Схема взаимодействия молекул фибрин-мономеров в процессе полимеризации и сшивания под действием тромбина при участии фактора XIIIa (сплошные стрелки), а также ингибирование этих процессов под действием гепарина и его комплексов с белками крови (пунктирные стрелки).

Следует подчеркнуть, что основоположником ферментативной теории свертывания крови является российский ученый – профессор Дерптского университета А.А. Шмидт, опубликовавший в 1876 г. первый вариант созданной им ферментативной теории свертывания крови. Эта теория получила общее признание лишь в начале XX века. Для развития современной теории свертывания крови очень много значат работы наших соотечественников – профессора Б.А. Кудряшова, профессора Д.М. Зубаирова, профессора Б.И. Кузника, профессора И.Н. Бокарева и др.

Образование тромбина начинается при нарушении стенки кровеносного сосуда и попадании из субэндотелия в кровоток тканевого фактора (ТФ). ТФ кроме того секретируется активированными тромбоцитами и лейкоцитами. ТФ образует комплекс с активированным фактором VII (VIIa). Комплекс ТФ-VIIa активирует фактор X (Xa). Последний образует протромбиназный комплекс с Va, который затем превращает протромбин (фактор II) в тромбин (IIa). Тромбин активирует тромбоциты, факторы V, VIII и XI, что усиливает процесс образования тромбина. Фактор IX, активированный комплексом ТФ-VIIa или XIa (на поверхности тромбоцитов) и фактор VIIIa в присутствии ионов кальция, на поверхности тромбоцитов образуют тромбоцитарный теназный комплекс (рис. 1). Последний активирует еще больше фактора X, который совместно с фактором Va создает «тромбиновый взрыв». Этот «тромбиновый взрыв» гораздо эффективнее формирует условия для стабильного прекращения кровотока [7].

Подробное описание всех аспектов гемостатического процесса не целесообразно, так как многие сведения детально изложены в ряде современных работ. Поэтому основное внимание данного обзора будет сконцентрировано на анализе роли гепарина и его комплексных соединений в гематологическом гомеостазе.

Среди веществ, участвующих в гемостатических ферментативных реакциях, явно доминируют сериновые протеазы, которыми управляют, в основном, серпины и их локальные кофакторы. Название «серпины» представляет собой аббревиатуру английского термина, обозначающего ингибиторы сериновых протеаз (SERPIN). Дисфункция, дефицит или переизбыток серпинов может быть причиной избыточного кровотечения или тромбоза [7].

Коагуляция регулируется преимущественно антитромбином III, ингибитором пути тканевого фактора (ИПТФ), белками системы протеина C и, в меньшей степени, кофактором гепарина II и ингибитором протеин Z-зависимого активатора (ЗПИ). Ингибитор протеина C (ПСИ) и ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1) также могут способствовать ингибированию тромбина. Из всех указанных ингибиторов только ИПТФ и белки системы протеина C не принадлежат к семейству серпинов [7].

Механизм ингибирования сериновых протеаз серпинами можно разделить на 2 этапа: 1) образование первичных обратимых комплексов (известных как комплексы Михаэлиса) с невысоким сродством; 2) образование финального комплекса с ковалентными связями, где протеаза удерживается в инактивированном состоянии. Специфичность серпинов определяется в основном скоростью образования комплекса Михаэлиса. Кофактор, связывающийся с серпинами (иногда с протеазами), может радикально изменить их специфичность. Присутствие кофактора на несколько порядков изменяет ингибирование протеаз серпинами. Наиболее хорошо известный *кофактор серпинов – гликозаминогликан гепарин* [7].

*Ускорение ингибирования протеаз гепарином в основном происходит через эффект матрицы* (подложки), где протеаза и серпин связываются с одной и той же цепью гепарина. Существует гипотеза, что это совместное связывание ограничивает диффузионную свободу этих молекул, тем самым увеличивая в несколько раз скорость и вероятность их взаимодействия. Гепарин через эффект матрицы обеспечивает связь между серпином и протеазой, что помогает стабилизировать комплекс Михаэлиса. Кроме того, *гепарин и другие гликозаминогликаны в некоторых случаях способны изменять структуру серпина*, что обеспечивает более быстрое комплексообразование с протеазой. Наиболее полно охарактеризовано антикоагулянтное действие гепарина на антитромбин III и гепариновый кофактор II [7].

**Антитромбин III** – наиболее важный физиологический ингибитор тромбина (рис. 3, 4). Его долгое время называли основным антикоагулянтом, так как антитромбин способен ингибировать практически все протеазы свертывания (за исключением фактора

VII), плазмин, трипсин, а также C1s компонент комплемента. Преобладает антикоагулянтная активность в отношении факторов Ха и XIa и тромбина [6, 7].

Основным местом синтеза антитромбина являются клетки паренхимы печени, но некоторое его количество синтезируется также и эндотелием. На долю антитромбина приходится 75–90% всей спонтанной антикоагулянтной активности крови. Значительное количество антитромбина депонируется в тканях. Предполагается, что депонированный белок может играть роль «буфера», поддерживающего стабильный уровень антитромбина в плазме [6, 7].

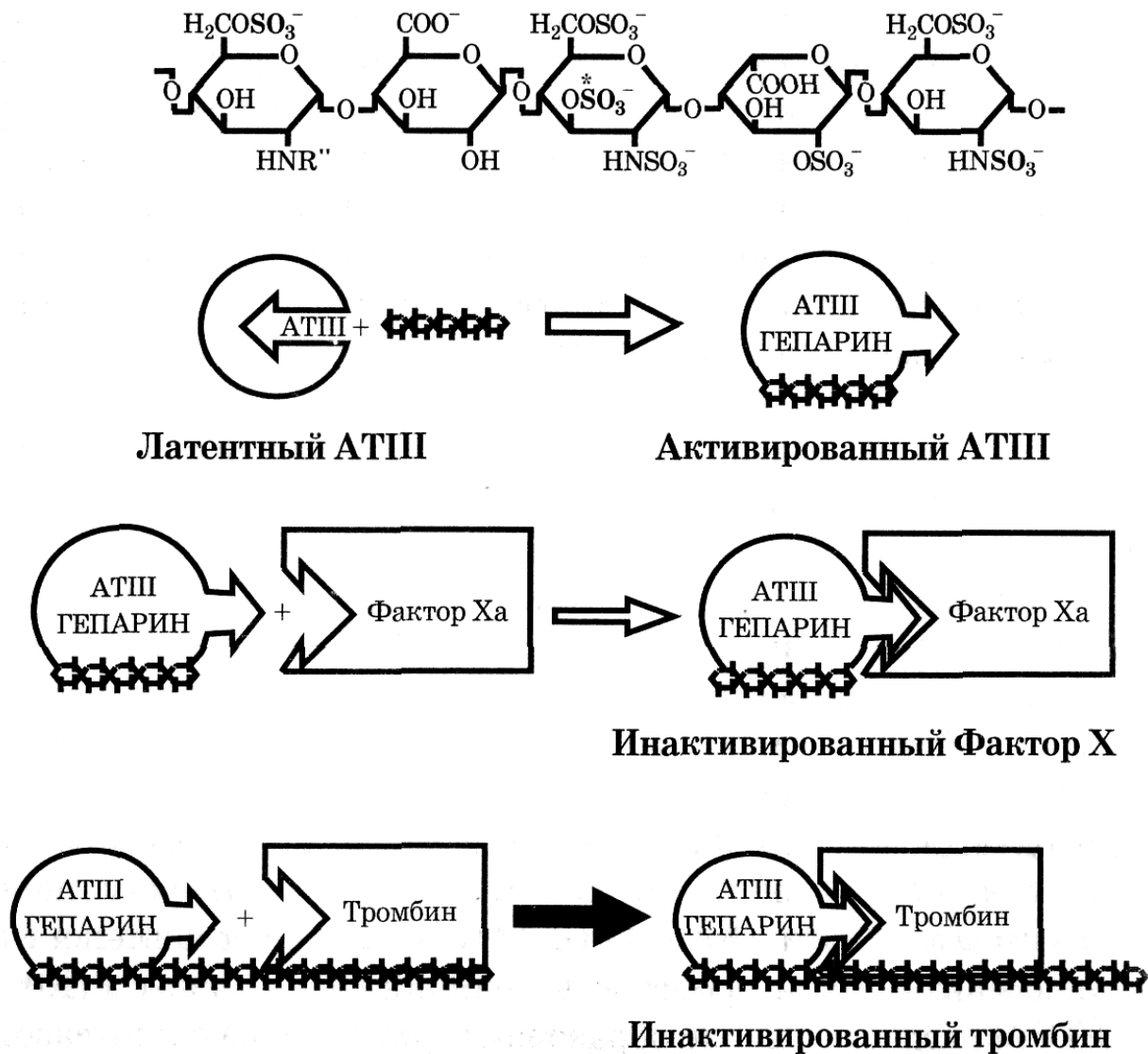


Рис. 3. Роль гепарина в инактивации факторов свертывания (по Панченко Е.П., Добровольскому А.Б., 1999).

Наличие сульфогруппы, отмеченной \*, является критическим для активации АТШ. Высокая скорость ингибирования тромбина комплексом АТШ-гепарин обусловлена тем, что в этой реакции гепарин выполняет роль не только активатора АТШ, но и матрицы, обеспечивающей эффективное взаимодействие ингибитора с ферментом.

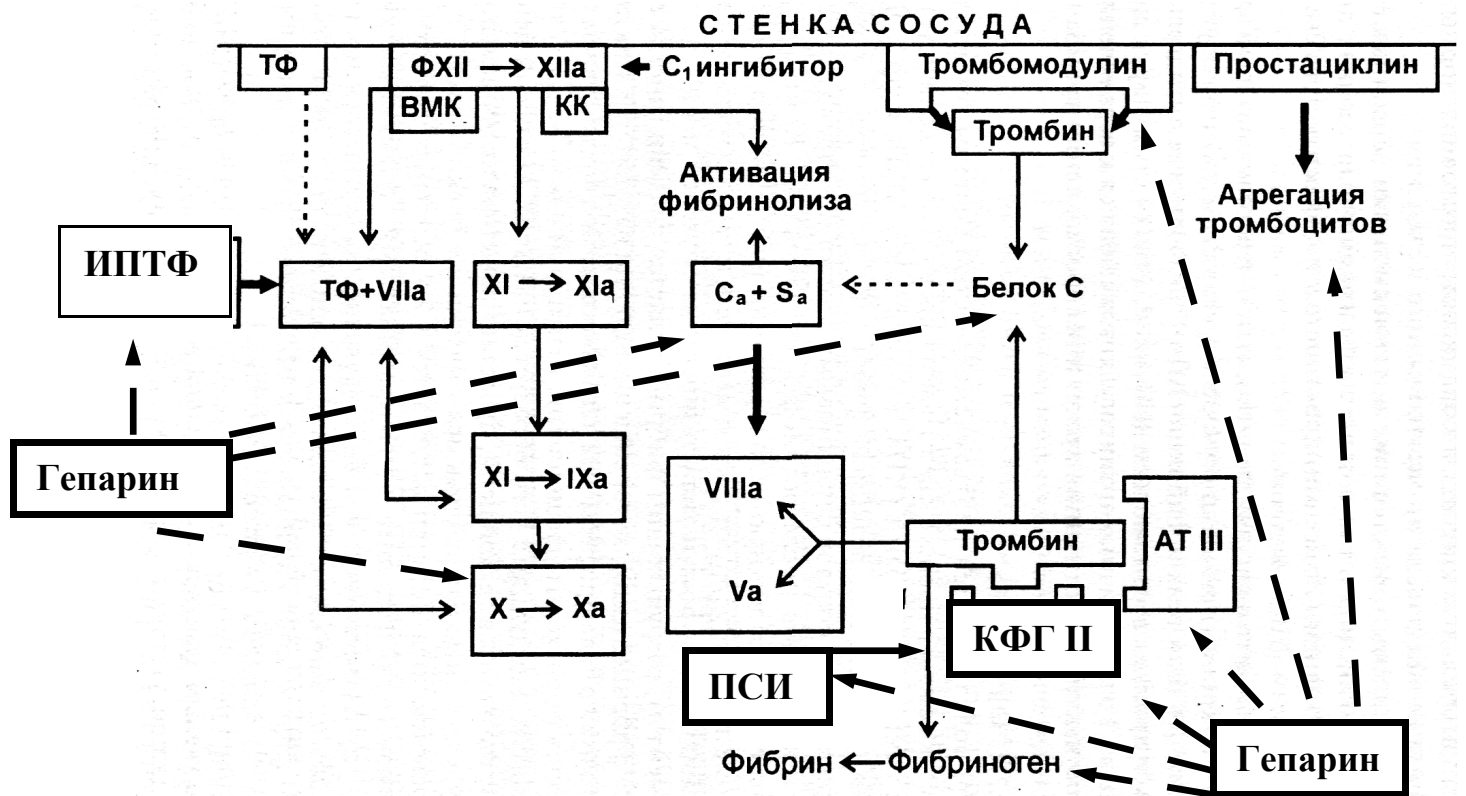


Рис. 4. Механизм действия естественного антикоагулянта гепарина  
ТФ – тканевой фактор, ВМК – высокомолекулярный кининоген, КК – калликреин, АТ III – антитромбин III, КФГ II – кофактор гепарина II, ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора, ПСИ – ингибитор протеина С.

Самостоятельно антитромбин обладает слабым антикоагулянтным действием. Антикоагулянтная активность антитромбина зависит от его кофактора гепарина, выделяющегося из гранул тучных клеток, ассоциированных с эндотелием. **Образование комплекса антитромбин-гепарин существенно увеличивает антикоагулянтное действие антитромбина** (в 1000–100 000 раз). Связывание гепарина с антитромбином ускоряет образование комплекса тромбин-антитромбин-гепарин. Ковалентная связь между активным сериновым центром тромбина и аргининовым сайтом комплекса антитромбин-гепарин вызывает инактивацию активной сериновой протеазы. После образования комплекса между антитромбином и тромбином гепарин диссоциирует из комплекса и связывается с другой молекулой антитромбина, генерируя множественные циклы инактивации фермента. Высокая скорость ингибирования тромбина обусловлена тем, что в этой реакции **гепарин не только активирует антитромбин, но и**

*связывается с тромбином, выполняя роль матрицы, обеспечивающей эффективное взаимодействие протеазы с ингибитором. Кроме тромбина это взаимодействие реализуется при ингибировании факторов IXa и XIa*, но только у тех молекул гепарина, которые содержат не менее 18 сахаридных остатков [6, 7].

В стенке сосудов и на люминальной поверхности эндотелия присутствует значительное количество гликозаминогликанов и гликопротеидов, углеводные цепи которых несут гепариноподобные структуры, участвующие в активации антитромбина и нейтрализации тромбина. Взаимодействие гепаран-сульфата, локализованного на поверхности эндотелия с антитромбином, делает поверхность сосуда атромбогенной [6, 7].

**Кофактор гепарина II** является серпином и важным ингибитором свертывания крови. Синтезируется в печени, имеются сведения, что в норме он содержится в интиме артериальных сосудов. *Действие этого серпина усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином* (рис. 4). Кроме гепарина кофактор гепарина II ингибирует тромбин в присутствии многих полианионных молекул, включая дерматан-сульфат. Данный серпин ингибирует тромбин свободный и связанный в тромбе, но не затрагивает другие протеазы коагуляции. Имеются сведения, что кофактор гепарина II обеспечивает ингибирование 20–30% тромбина при свертывании крови. Структура нативного кофактора гепарина II обнаруживает удивительное сходство с нативным антитромбином. Сродство к гепарину у кофактора гепарина II на порядок ниже, чем у антитромбина [1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12].

**Протеин Z-зависимый протеазный ингибитор (ЗПИ).** Данный серпин ингибирует факторы IXa, Xa, XIa. *Действие этого серпина в отношении фактора Xa усиливается во много раз при взаимодействии с гепарином.* Считается, что основной физиологической функцией ЗПИ является ингибирование процесса свертывания крови до образования протромбиназного комплекса [7, 13].

**Ингибитор протеина С (ПСИ) – это связывающийся с гепарином серпин, ингибирующий многие протеазы,** включая активатор протеина С, фактор IIa, комплекс IIa и тромбомодулин, активатор тканевого плазминогена и урокиназный активатор

плазминогена (рис. 4). Синтезируется в печени, обнаруживается в моче, слюне, амниотической жидкости, семенной жидкости и др. [7].

Белки системы протеина С относятся к сериновым протеазам, блокирующим образование протромбиназы. Протеин С активируется небольшим количеством тромбина. Эта реакция значительно ускоряется тромбомодулином, который связывается с тромбином. Взаимодействие между тромбином и тромбомодулином, видимо, опосредовано другим белком – витронектином. Активированный протеин С в присутствии своего кофактора – протеина S расщепляет и инактивирует факторы Va и VIIIa (рис. 4). Все это ограничивает генерацию тромбина на периферии тромба, где эндотелий не поврежден [6, 7].

Протеолитическая активность активатора протеина С регулируется преимущественно ПСИ, который, в зависимости от протеазных мишеней и присутствия специфического кофактора, может проявлять как прокоагулянтные, так и антикоагулянтные свойства. ***В присутствии гепарина ПСИ проявляет антикоагулянтные свойства***, ингибируя протеолитическое расщепление фибриногена тромбином (рис. 4). Тогда как в присутствии тромбомодулина ПСИ проявляет прокоагулянтные свойства, ингибируя активацию протеина С тромбином. ***Гепарин может ускорить ингибирование протеаз ПСИ или упразднить его*** [6, 7].

Кроме того, в инактивации протеина С в плазме может принимать участие ИПТФ и ПАИ-1, при этом ***гепарин играет роль матрицы, обеспечивающей взаимодействие TFPI и ПАИ-1 с активированным протеином С*** [6, 7].

**Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ)** – не является членом семейства серпинов, способен подавлять активацию проконвертина тромбопластином (рис. 4). Недавно обнаружен еще один ингибитор внешнего пути образования протромбиназы, получивший наименование ИПТФ<sub>2</sub> (аннексин V), однако он обладает меньшей активностью, чем ИПТФ. Основным местом синтеза и локализации в организме ИПТФ является эндотелий капилляров и мегакариоциты. ***Гепарин увеличивает эффективность ингибирования протеаз, в С-концевой части молекулы ИПТФ обнаружено два участка связывания гепарина*** [4, 6].

**Протеазный нексин-1 (ПН-1)** обладает значительной структурной гомологией с антитромбином и принадлежит к семейству серпинов. ПН-1 секретируется в основном гладкомышечными клетками сосудов, а также перидитами, фибробластами, глиальными клетками, клетками скелетной мускулатуры, тромбоцитами. Секретируемый ПН-1 довольно быстро связывается с внеклеточным матриксом – в основном с гепарансульфатами. Последний регулирует активность и специфичность ПН-1. *ПН-1 является нециркулирующим в кровотоке ингибитором многих протеаз (тромбина, активаторов плазминогена, плазмина, фактора XIa и др.), но если ПН-1 связывается с гепарином (или другими гликозаминогликанами), его активность направляется в основном на ингибирование тромбина.* Ингибирование происходит путем комплексообразования ПН-1-тромбин (ковалентные связи), данный комплекс интернализуется клетками сосудов и подвергается деградации. *Комплекс ПН-1-тромбин обладает высоким сродством к гепарину, с которым образует комплекс гепарин-ПН-1-тромбин и на котором, как на матрице (подложке) происходит процесс ингибирования.* Гепарин, снижая связывание ПН-1 с мембранами гладкомышечных клеток сосудов, во много раз ускоряет комплексообразование ПН-1 с тромбином, и увеличивает эффективность его ингибирования. Имеются сведения об аналогичном механизме ингибирования фактора XIa (образование комплекса ПН-1-фактор XIa, ускорение ингибирования при комплексообразовании с гепарином). В научной литературе появляется все больше данных о том, что ПН-1 является наиболее существенным регулятором активности тромбина и других протеаз в сосудистой стенке. Кроме того, ПН-1 обнаружен на поверхности тромбоцитов, где его локальная концентрация может достигать величины достаточной для регуляции активности тромбина и протеина С [6, 14, 15, 16, 17, 18].

**Гепарин** не влияет на процесс образования тромбина. Основная антикоагулянтная функция гепарина заключается в том, что он ингибирует ферменты свёртывания в присутствии антитромбина III, а также ингибируют активацию протромбина и в отсутствии антитромбина III, препятствует полимеризации фибрин-мономеров, воздействуя на фактор XIIIa. В настоящее время многие исследователи считают, что

ключевым моментом в проявлении гепарином этих свойств является воздействие на эндотелий микро- и макрососудов, состоящее в стимуляции секреции ИПТФ (на 20-40 %), тромбомодулина, активатора плазминогена и гепаран-сульфата, обеспечивающего тромборезистентность поверхности эндотелиальных клеток, а также ускоряется активация системы протеина С и протеина S (рис. 4). Все эти эффекты гепарина проявляются даже при активации прокоагулянтных свойств эндотелия. Кроме того, гепарин ингибирует адгезию нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, снижает уровень эндотелина-1, повышает уровень NO и скорость тока крови [1, 2, 5, 6, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Кровоток поддерживается надлежащим точным балансом между гемостазом и фибринолизом – взаимозависимыми системами физиологических процессов и последовательностями протеолитических реакций.

**Фибринолиз** – это процесс физиологического расщепления образовавшегося фибрина и ограничения фибринообразования. Фибринолиз – основной эндогенный механизм, предотвращающий тромбообразование. Фибринолиз всегда сопровождает процесс свертывания крови. *Различают ферментативный и неферментативный фибринолиз.* Компоненты фибринолиза регулируют рост и деление клеток, рост и метастазирование опухолей, играют важную роль в заживлении ран, регуляции состояния внеклеточного матрикса и т.д. [3, 4, 7, 19, 29].

**Ферментативный фибринолиз** осуществляется под влиянием центрального фермента системы фибринолиза – плазмина (фибринолизина), который в циркуляции находится в неактивном состоянии – в виде профермента плазминогена. В присутствии фибрина, сериновая протеаза – тканевой активатор плазминогена расщепляет плазминоген до плазмина. Для связывания с фибрином тканевой активатор плазминогена связывается с рецепторами аннексина II и другими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Таким образом, генерация плазмина и фибринолиз ограничиваются местом образования тромба. Плазмин разрушает фибрин и факторы Ia, Va, VIIIa плазменного звена коагуляции. Активация плазмина контролируется как активаторами, так и соответствующими ингибиторами. Среди

последних следует отметить  $\alpha_2$ -антиплазмин (серпин), ингибитор активатора пламиногена-1 (серпин) и ингибитор активации тромбина (рис. 1) [1, 2, 4, 5, 7, 11, 19, 30].

**Неферментативный фибринолиз** существует, по данным профессора Б.А. Кудряшова и его учеников, наряду с ферментативным фибринолизом. Этими исследователями было установлено не только реальное выделение гепарина в кровотоке при рефлекторно-гуморальном акте противосвертывающей системы, но и показано, что образующиеся комплексы гепарина с тромбогенными белками крови и другими активными веществами создают антикоагулянтный и литический фон в крови животных и человека. Было доказано, что *комплексы гепарина обладают способностью расщеплять нестабилизированный фибрин*, очищая сосудистое русло от фибрин-мономеров и фибрина s (рис. 2) [4, 19].

В лаборатории Б.А. Кудряшова было определено, что при осуществлении в организме рефлекторной реакции, вызываемой появлением в кровотоке тромбина, протекают 2 процесса: 1) превращение пламиногена в плазмин и 2) частичное (около 1/3) расходование пламиногена и плазмينا на образование комплексов пламиноген-гепарин и плазмин-гепарин. Последний, в отличие от свободного плазмина, осуществляет лизис нестабилизированных и стабилизированных сгустков фибрина в присутствии блокаторов энзиматического фибринолиза – антиплазмينا или эpsilon-аминокапроновой кислоты (ЭАКК). Комплекс плазмин-гепарин в тех же условиях осуществляет лизис также и стабилизированных сгустков, в том числе в среде, обогащенной антиплазмином или ЭАКК. Было установлено, что очередность возникновения различных комплексов при появлении гепарина в оптимальной концентрации имеет определенную последовательность. В первую очередь возникают комплексы фибриноген-гепарин и пламиноген-гепарин, а при достаточном содержании гепарина появляются комплексы плазмин-гепарин и адреналин-гепарин [19].

Особый интерес представляют работы Б.А. Кудряшова и соавт. по проблеме взаимоотношения гепарина с адреналином при физиологических реакциях, обусловленных эмоциональным и интеллектуальным напряжением, а также при стрессовых состояниях. Исследователи установили, что при физиологическом выделении

адреналина, появляющийся относительный избыток тромбина приводит к возбуждению противосвертывающей системы, завершающемуся выбросом в кровоток гуморальных агентов системы, в том числе гепарина. *Гепарин вступает в комплексообразование с рядом веществ, среди которых возникает и комплекс гепарина с адреналином, в котором адреналин теряет свою физиологическую активность.* Комплекс адреналин-гепарин, лишенный специфических свойств адреналина, является одним из гуморальных агентов противосвертывающей системы, препятствующих образованию сгустков фибрина, их стабилизации и растворяющих отложения нестабилизированного фибрина. У людей и животных в состоянии относительного покоя комплексные соединения гепарина с фибриногеном и адреналином отсутствуют, но они появляются в относительном избытке после значительной эмоциональной нагрузки. Было выдвинуто предположение, что нарушения, ведущие к недостатку гепарина в кровотоке при осуществлении рефлекторного акта противосвертывающей системы, в условиях эмоционального, интеллектуального напряжения или стрессорных реакциях, сопровождающихся выделением в кровь адреналина, по-видимому, являются одной из основных причин, вызывающих катастрофы в сердечно-сосудистой системе человека [19].

С 1964 по 1993 г.г. Б.А. Кудряшовым и его учениками были получены и исследованы в условиях *in vitro* и *in vivo* комплексы гепарина с фибриногеном, фактором XIII, тромбином, антитромбином III, антиплазмином, плазминогеном, плазмином, адреналином, норадренальном, серотонином, АТФ, АДФ, АМФ, АКТГ, глюкокортикоидами, диабетогенным фактором, ацетилсалициловой кислотой и др. [31, 32, 33, 34, 35]. *Все комплексы гепарина обладали антикоагулянтными свойствами, оказывали деполимеризующее действие на фибрин-мономер, т.е. блокировали образование сгустков фибрина, нейтрализовали стабилизацию фибрина фактором XIII. Важнейшим свойством этих комплексных соединений являлось их литическое действие на агрегаты нестабилизированного фибрина (рис. 2). Было доказано, что фибринолиз комплексов гепарина носит неэнзиматический характер* [19].

За последние 10 лет кроме российских ученых, комплексы гепарина с различными веществами получены и изучены в условиях *in vitro* и *in vivo*, также и зарубежными

исследователями. В. Mulloy и R.T. Linhardt [36] в своем обзоре отмечают, что множество веществ белкового и небелкового происхождения, значительно отличающихся по структуре и функциональным назначениям, способны связываться с гепарином, образуя комплексные соединения. Появляется все больше и больше сообщений о структурных характеристика многих типов таких комплексов. По данным С. Shao и соавт. [37], а также А. Cederholm и J. Hrostegard [38] гепарин способен образовывать принимающие участие в гемостазе комплексы с аннексином А2 и аннексином А5. Иностраные исследователи А.К. Chan с соавт. лишь в 2004 г. получили и изучили комплекс гепарин-антитромбин [39], тогда как Б.А. Кудряшов с соавт. еще в 1981 г. дали подробную характеристику этого комплекса и его действия на гемостаз [34]. А.К. Chan с соавт., также как и Б.А. Кудряшов с соавт., считают перспективным использование данного комплекса в клинике при лечении заболеваний, связанных с тромботическими осложнениями [34, 39]. Вслед за российскими учеными Л.А. Ляпиной, М.В. Кондашевской и соавт., получившими и изучившими в 1991 г. свойства комплекса гепарин-дефенсин [40], швейцарские исследователи Е. Andersson и соавт. в 2004 г. установили, что комплекс гепарин-дефенсин, дополнительно к антикоагулянтным и фибринолитическим эффектам, обладает антимикробными свойствами в отношении грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, а также противогрибковым действием, в частности по отношению к *Candida albicans* [41]. Keuren J.F. и соавт. получили комплекс гепарина с коллагеном (ковалентные связи), в котором коллаген утрачивал свою тромбогенную природу [42].

Все исследователи, изучающие свойства гепарина, отмечают, что **гепарин способен при комплексообразовании изменять свойства веществ сообразно физиологической ситуации.** Во-первых, имеются все основания допустить, что, регулируя активность ферментов и гормонов при комплексообразовании, гепарин способствует резервированию этих веществ, а также их транспортировке к органам-мишеням. Во-вторых, эти свойства указывают на существенную роль гепарина в трофических процессах. В-третьих, логично предположить, что гепарин является компонентом общего адаптационного синдрома.

Адаптацию биосистемы можно рассматривать как последовательное развертывание наследственной программы развития. В основном адаптация обеспечивается посредством генерализованной регуляции активности некоторых ферментных реакций по каналам прямой и обратной связи, исходя из потребностей всего организма. При этом в значительной степени ***активность гормонов и других активных веществ стабилизируется, регулируется и распределяется при образовании комплексов с гепарином.***

Таким образом, собранные в данном обзоре факты позволяют сделать вывод о том, что ***гепарин, выделяясь из гранул тучных клеток, играет роль матрицы, на которой разворачиваются многие внеклеточные реакции,*** направленность которым, в зависимости от физиологической ситуации, придает гепарин. По всей вероятности, эта ключевая роль в организме животных и человека объясняет множество эффектов гепарина, выходящих далеко за рамки системы свертывания крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Esmon C.T., Taylor F.B.* Inflammation and coagulation: Linked processes potential regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb. Haemost.* 1991; 66: 160–165.
2. *Козинец Г.И. Макаров В.А.* Исследование системы крови в клинической практике. П/ред Г.И. Козинца и В.А. Макарова. М., Триада–Х; 1997.
3. *Шиффман Ф.Дж.* Патофизиология крови. Перевод с английского П/р Ю.В. Наточина; 2001.
4. *Кузник Б.И.* Физиология и патология системы крови. Третье издание, исправленное и дополненное. М., Вузовская книга; 2004.
5. *Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Кочетов А.Г.* Тромбозы и тромбоэмболии при хронической сердечной недостаточности и их профилактика. Москва; 2004.
6. *Панченко Е.П., Добровольский А.Б.* Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва; 1999.
7. *Rau J.C., Beaulieu L.M., Huntington J.A., Church F.C.* Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (1): 102–115.

8. *Chappell D., Jacob M., Rehm M., Stoeckelhuber M., Welsch U., Conzen P., Becker B.F.* Heparinase selectively sheds heparan sulphate from the endothelial glycocalyx. *Biol. Chem.* 2008; 389 (1): 79–82.
9. *Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T.* Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (3): 536–545.
10. *Hirsh J.* Heparin. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1565–1574.
11. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепуцков И.К.* Физиология системы гемостаза. 1995.
12. *He L., Vicente C.P., Westrick R.J., Eitzman D.T., Tollefsen D.M.* Heparin cofactor II inhibits arterial thrombosis after endothelial injury. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (2): 213–219.
13. *Chandrasekaran V., Lee C.J., Lin P., Duke R.E., Pedersen L.G.* A computational modeling and molecular dynamics study of the Michaelis complex of human protein Z-dependent protease inhibitor (ZPI) and factor Xa (FXa). *J. Mol. Model.* 2009; 15 (8): 897–911.
14. *Knauer D.J., Majumdar D., Fong P.C., Knauer M.F.* SERPIN regulation of factor XIa. The novel observation that protease nexin 1 in the presence of heparin is a more potent inhibitor of factor XIa than C1 inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (48): 37340–37346.
15. *Bouton M.C., Richard B., Rossignol P., Philippe M., Guillin M.C., Michel J.B.* Jandrot-Perrus M. The serpin protease-nexin 1 is present in rat aortic smooth muscle cells and is upregulated in L-NAME hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (1): 142–147.
16. *Philippe M., Guillin M.C., Michel J.B.* Jandrot-Perrus M. The serpin protease-nexin 1 is present in rat aortic smooth muscle cells and is upregulated in L-NAME hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (1): 142–147.;
17. *Richard B., Arocas V., Guillin M.C., Michel J.B., Jandrot-Perrus M., Bouton M.C.* Protease nexin-1: a cellular serpin down-regulated by thrombin in rat aortic smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2004; 201 (1): 138–145.

18. *Richard B., Bouton M.C., Lovau S., Lavigne D., Letourneur D., Jandrot-Perrus M., Arocas V.* Modulation of protease nexin-1 activity by polysaccharides. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (2): 229–235.
19. *Кудряшов Б.А.* Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., Медицина; 1975.
20. *Holmer B., Karachi K., Soderstrom G.* The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XII and kallikrein by antithrombin. *Biochem. J.* 1981; 193: 395–400.
21. *Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G., Conti M., Nasser R., Guazzini B., Fochesato E., Phan C.V.; Pontiroli A.E., Pozza G.* Effects of Low-Dose Heparin Infusion on Arterial Endothelin-1 Release in Humans. *Circulation.* 1996; 94: 2703-2707.
22. *Баркаган З.С.* Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед; 2000.
23. *Hansen J.B., Svensson B., Olsen R., Ezban M., Osterud B., Paulssen R.H.* Heparin induces synthesis and secretion of tissue factor pathway inhibitor from endothelial cells in vitro. *Thromb. Haemost.* 2000; 83 (6): 937–943.
24. *Floris S., van den Born J., van der Pol S.M., Dijkstra C.D., De Vries H.E.* Heparan sulfate proteoglycans modulate monocyte migration across cerebral endothelium. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62 (7): 780–790.
25. *Nader H.B., Lopes C.C., Rocha H.A., Santos E.A., Dietrich C.P.* Heparins and heparinoids: occurrence, structure and mechanism of antithrombotic and hemorrhagic activities. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (9): 951–966.
26. *Ranucci M.* The endothelial function in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (6): 503–506.
27. *Vignoli A., Marchetti M., Bulducci D., Barbui T., Falanga A.* Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2006; 91 (2): 149a.

28. *Lever R., Lo W.T., Faraidoun M., Amin V., Brown R.A., Gallagher J., Page C.P.* Size-fractionated heparins have differential effects on human neutrophil function in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 151 (6): 837–847.
29. *Соколов Е.И., Подачин В.П., Белова Е.В.* Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы. М. Наука; 1980.
30. *Скипетров В.П.* Резервы системы свертывания крови и фибринолиза. Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. 2002; Приложение № 1: 113–114.
31. *Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А.* Комплекс фактор XIII-гепарин и его свойства как физиологического растворителя нестабилизированного фибрина. *Вопр. Мед. Хим.* 1975; 21 (1): 19–23.
32. *Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А.* Образование комплексов АТФ, АДФ и АМФ с гепарином in vitro. *Биол. Науки.* 1977; 9: 22–26.
33. *Кудряшов Б.А., Житникова В.С., Ляпина Л.А.* Длительность неферментативного фибринолитического действия вторичного комплекса адреналин-гепарин-фибриноген. *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. Биол.* 1977; 1: 15–18
34. *Кудряшов Б.А., Пасторова В.Е., Ляпина Л.А.* Комплекс гепарин-антитромбин III, антитромбин-гепарин-тромбин, их антикоагулянтная активность и литическое действие на нестабилизированный фибрин. *Биохимия.* 1981; 46 (11): 2024–2029.
35. *Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Луговской Э.В.* Агрегация тромбоцитов, вызываемая фибрин-мономером и влияние комплексных соединений гепарина с адреналином или плазмином на этот процесс. *Гематол. Трансфузиол.* 1990; 7: 5–7.
36. *Mulloy B., Linhardt R.T.* Order out of complexity--protein structures that interact with heparin. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2001; 11 (5): 623–628.
37. *Shao C., Zhang F., Kemp M.M., Linhardt R.J., Waisman D.M., Head J.F., Seaton B.A.* Crystallographic analysis of calcium-dependent heparin binding to annexin A2. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (42): 31689–31695.
38. *Cederholm A., Hrostegeard J.* Annexin A5 as a novel player in prevention of atherothrombosis in SLE and in the general population. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 96–103.

39. *Chan A.K., Paredes N., Thong B., Chindemi P., Paes B., Berry L.R., Monagle P.* Binding of heparin to plasma proteins and endothelial surfaces is inhibited by covalent linkage to antithrombin. *Thromb. Haemost.* 2004; 91 (5): 1009–1018.
40. *Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Кокряков В.Н., Шамова О.В.* Взаимодействие гепарина с дефенсином – неферментным катионным белком из нейтрофилов. *Вопр. Мед. Хим.* 1992; 38 (1): 39–42.
41. *Andersson E, Rydengard V, Sonesson A, Morgelin M, Bjorck L, Schmidtchen A.* Antimicrobial activities of heparin-binding peptides. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271 (6): 1219–1226.
42. Keuren J.F., Wieders S.J., Driessen A., Verhoeven M., Lindhout T. Covalently-bound heparin makes collagen thromboresistant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (3): 613–617.