

УДК 618.3 -06

Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике

**А.Д.Макацария¹, Р.А.Абрамян², Д.Х.Хизроева¹,
Г.Р.Абрамян², Р.Р.Абрамян²**

*¹Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

*²Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии РА
0096, Ереван, ул. Маркаряна, 6/2*

Ключевые слова: активированный протеин С, эндотелиальный рецептор протеина С, лейденская мутация, APC-резистентность, тромбозы

Внедрение в клиническую практику знаний по теоретической и клинической гемостазиологии существенно углубило наши представления о патогенезе различных осложнений в акушерской практике. Одним из важных компонентов системы гемостаза, регулирующих как гемостаз, так и иммунную систему человека в ответ на сосудистое или воспалительное повреждение, является система протеина С.

Система протеина С является естественной антикоагулянтной системой организма, обеспечивающей регуляцию свертывания, поддержание текучего состояния крови, предупреждение тромбоза, предотвращая, таким образом, сосудистое повреждение и стресс. Ключевой протеазой системы протеина С является активированный протеин С (APC). Впервые протеин С был выделен в 1975 году доктором Johan Stenflo, шведским профессором кафедры клинической биохимии Лундского Университета (Швеция). До этого, в 1960 году, протеин С был открыт профессором Seegers, который и дал первое название протеину С – аутопротромбин Па, или фактор свертывания XIV. Позже профессор Stenflo, изучая протромбиновый профиль, выделил методом хроматографии несколько субстанций и третьим по счету протеином (пик С) был новый витамин К-зависимый белок, который, соответственно, и был назван протеином С. Дальнейшее изучение протеина С Stenflo продолжил уже в лаборатории д-ра John Suttie в Мэдисоне (Висконсин), где работал вместе с постдокторантом Charles Esmon, который конвертировал путем протеолиза трипсином (но не тромбином или фактором Ха) исходный неактивный протеин

С в его активную форму. Дальнейшие попытки определить свойства нового белка и его роль в реакциях свертывания и агрегации тромбоцитов привели группу ученых из Сиэтла (Kisiel, Ericsson and Davie) к выводу, что трипсин-активированный протеин С не повышает формирование тромбина или агрегацию тромбоцитов, а, напротив, проявляет довольно ощутимый антикоагулянтный эффект [12].

Кроме антикоагулянтной активности, APC оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффекты на сосудистые эндотелиальные клетки, нейрональные клетки и различные клетки иммунной системы человека. Данные плейотропные эффекты системы протеина С на систему гемостаза и воспаления дали толчок новым исследованиям и привели к созданию рекомбинантного APC, который нашел применение в лечении тяжелого сепсиса (PROWESS trial).

Ген протеина С человека кодируется на 2-й хромосоме [8]. APC (гликопротеин с молекулярной массой 62 000 Da, предшественник сериновой протеазы) синтезируется в виде единой полипептидной цепи, содержащей легкую цепь с молекулярной массой 21 000 Da и тяжелую цепь с молекулярной массой 41 000 Da, соединенных дисульфидной связью. По аминокислотной последовательности и структуре он высокоомологичен с тромбином и другими витамин К-зависимыми коагуляционными факторами – FVII, FIX, FX. Минимальная его концентрация в плазме крови здоровых людей составляет примерно 3 мг/мл, что эквивалентно 60 нмоль/л.

Протеин С синтезируется в печени и состоит из легкой и тяжелой цепей, молекулярная масса 62 000 Da. Физиологическая протеолитическая активация APC тромбином осуществляется на поверхности эндотелиальных клеток с участием трипсина и двух мембранных рецепторов, тромбомодулина и эндотелиального рецептора протеина С (EPCR). Тромбомодулин является высокоаффинным рецептором тромбина. Связанный с тромбомодулином тромбин, в результате изменения конформации активного центра, меняет направленность своего действия. Тромбин приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его антитромбином III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты. В комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора, ускоряя активацию протеина С. EPCR является ключевым рецептором протеина С в регулировании различных действий APC. Связывание тромбина с тромбомодулином способствует активации протеина С. Эта реакция усиливается при локализации протеина С на поверхности эндотелия в соединении с EPCR (рис.1). К примеру, активация протеина С комплексом тромбин – тромбомодулин в 1000 раз выше, чем активация просто тромбином в отсутствие тромбомодулина, и она усиливается еще в 10-20 раз больше, если протеин С соединен со своим рецептором EPCR [1].

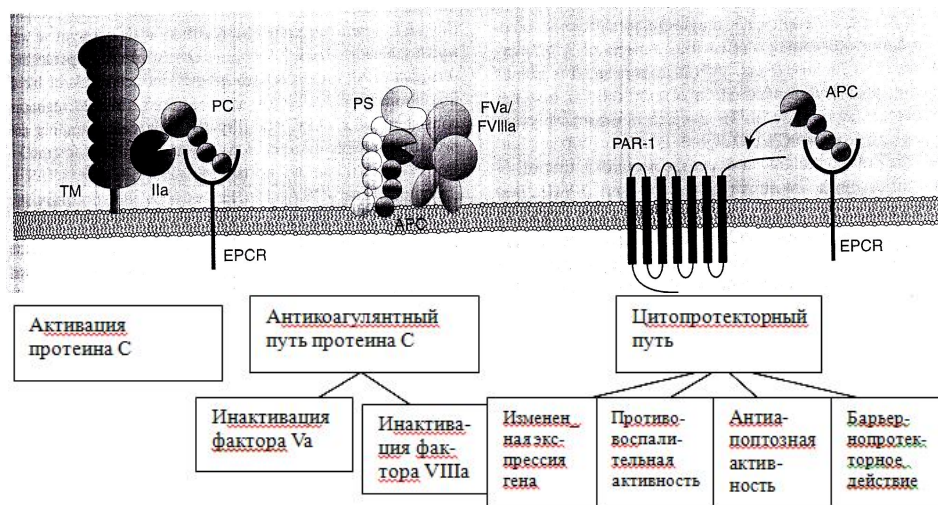


Рис. 1. Составные компоненты и эффекты системы протеина С. Три основные реакции протеина С, изображённые слева направо, – это активация протеина С, антикоагулянтный путь протеина С и цитопротекторный путь протеина С. Слева – активация протеина С. Физиологическая активация протеина С (PC) с помощью комплекса тромбина (IIa) – тромбомодулина (TM) на поверхности эндотелиальных клеток способствует EPCR. Посередине – антикоагулянтный путь протеина С. APC оказывает свои антикоагулянтные действия методом протеолитической инактивации FVa и FVIIIa с помощью PS на негативно заряженных фосфолипидных мембранах. Справа – цитопротекторный путь протеина С. APC, соединённый с EPCR, расщепляет PAR1 для инициирования внутриклеточных сигнальных путей с развитием цитопротекторного действия, которое включает противовоспалительную и антиапоптотическую активность, нарушение профиля генной экспрессии и барьерно-протекторных действий

Разъединение APC с EPCR приводит к его высвобождению в плазму, где APC инактивируется плазменными ингибиторами сериновых протеаз (серпинами), включающими ингибитор протеиназы a1 (a1-PI), ингибитор активатора пламиногена I (PAI-I), ингибитор протеина С (PCI) и др. PCI-опосредованное ингибирование APC усиливается действием гепарина, тогда как формирование комплекса APC-PAI-I ускоряется под влиянием витронектина. PCI может также подавлять связывание тромбина с TM. Обнаружение PCI в участках повреждения мозга у больных склерозом привело учёных к изучению потенциальной эффективности APC у мышей при склерозе и склерозоподобных заболеваниях.

Нейтрализация PAI-I в комплексе с APC увеличивает фибринолитический потенциал. Терапевтическое введение высоких доз APC ассоциируется со стимуляцией фибринолиза. Другой механизм усиления процесса фибринолиза активированным протеином С связан с антикоагулянтным эффектом APC на формирование тромбина, что приводит к снижению активации TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза) комплексом тромбин – тромбомодулин.

Антикоагулянтная активность протеина С

Как антикоагулянтный фермент APC путем протеолитического протеолиза инактивирует факторы Va (FVa) и VIIa (FVIIa). Циркулирующий неактивный FV потенциально может проявлять прокоагулянтную или антикоагулянтную активность в зависимости от модификации про- или антикоагулянтными энзимами. Под воздействием тромбина образуется активный FV, обладающий прокоагулянтной активностью. После протеолитической инактивации активированным протеином С FVa превращается в неактивный фактор – FVi. Расщепление FVa активированным протеином С начинается в сайте Arg 506, после чего FVa утрачивает способность взаимодействовать с FXa. Полная инактивация FVa происходит после расщепления в позиции Arg 306. Поскольку FVa усиливает выработку протромбиназы в ~10 000 раз, то инактивация FVa с помощью APC эффективно снижает образование тромбина. Инактивация FVa и FVIIa на отрицательно заряженных фосфолипидных мембранах осуществляется с помощью кофакторов – протеина S и фактора V (FVas). Важность протеина S подтверждается тем фактом, что недостаточность его в крови человека сопровождается тромбоэмболическими осложнениями. FVas образуется при активации FV активированным протеином С и обладает антикоагулянтной активностью. При этом образуется и кофактор активированного протеина С, участвующий вместе с протеином S в инактивации FVIIa. Для возникновения APC-кофакторной активности расщепление в сайте Arg 506 также принципиально важно. Фактор FVas под воздействием тромбина превращается в FVi [2].

Соответственно FV, FVIIa является важным кофактором для тиназного комплекса, который усиливает образование фактора Ха (FXa) приблизительно в 200 000 раз. Соответственно FVa, инактивация FVIIa с помощью APC происходит после расщепления при Arg336 и Arg562. В отличие от FVa, расщепление FVIIa на каком-либо месте приводит к полной потере активности протеина S и FVas, но не FVa, которые обеспечивают и усиливают APC-опосредованную инактивацию FVIIa.

Цитопротекторные свойства APC обусловлены его способностью ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул, предотвращать адгезию лейкоцитов. Функции APC, как модулятора воспаления, реализуются через его рецепторы — эндотелиальный рецептор EPCR и рецептор, активируемый протеазой 1 (PAR1) на клетках эндотелия, моноцитах и других клетках. APC ингибирует апоптоз и блокирует воспаление, изменяя профиль экспрессии генов в эндотелиальных клетках, снижает образование провоспалительных цитокинов активированными моноцитами, осуществляет защиту эндотелиальной барьерной функции [5,6]. APC индуцирует протективные гены, активируя либо EPCR, либо каскад рецепторов EPCR-PAR1 [1]. APC-медирированное цитопротекторное сигнализирование требует совместной локализации

PAR1 и EPCR в липидных скоплениях, обогащённых кавеолом-1, или кавеолах, возможно появляющихся в результате заполнения EPCR и инициирующихся в то время, когда APC, связанный с EPCR, активирует PAR1 [7–9]. В дополнение ко многим исследованиям, свидетельствующим о том, что PAR1 и EPCR требуются для реализации протекторных эффектов APC на клетки, другие рецепторы, такие как сфингозин-1-фосфатный рецептор 1 (S1P1), рецептор 2 аполипопротеина E (ApoER2), гликопротеина Ib, CD11b/CD18 (α M β 2; Mac-1; CR3), PAR-3 и Tie2 также могут, как по одиночке, так и совместно, способствовать APC-инициированному сигнализированию на эндотелиальных и других клетках [9–11]. Известно около 20 генов, экспрессию которых APC повышает, и 20 генов, экспрессию которых APC подавляет. К первым относятся гены с противовоспалительной и антиапоптозной активностью, к последним — с провоспалительной и проапоптозной. APC оказывает противовоспалительный эффект на эндотелиальные клетки и лейкоциты. Влияние на клетки эндотелия осуществляется путем ингибирования высвобождения провоспалительных медиаторов и снижения молекул адгезии сосудистого эндотелия. Это уменьшает адгезию лейкоцитов, инфильтрацию в тканях и ограничивает очаг разрушения подлежащих тканей. APC поддерживает барьерную функцию эндотелия и снижает хемотаксис. APC ингибирует высвобождение медиаторов воспалительного ответа в лейкоцитах, так же как и в эндотелиальных клетках, снижая ответ цитокинов и уменьшая системный воспалительный ответ, как это наблюдается при сепсисе. APC оказывает нейтропротективный эффект. Антиапоптозное действие APC было поводом для назначения препаратов рекомбинантного APC в схему лечения сепсиса, так как снижение степени апоптоза коррелировало с более высокой выживаемостью септических пациентов. APC защищает эндотелиальный барьер. Известно, что нарушение эндотелиального барьера и соответствующее повышение проницаемости эндотелия ассоциируется с отеками, гипотензией, воспалением, которые сопутствуют сепсису.

Значение системы протеина C лучше всего иллюстрируется протромботическими и провоспалительными осложнениями, обусловленными дефицитом протеина C или нарушением его функции при таких состояниях, как ишемический инсульт, воспалительные заболевания, атеросклероз, акушерские проблемы и др. Дефицит протеина C может быть генетическим или приобретенным.

Наследственный дефицит протеина C является аутосомно-доминантным и повышает риск развития тромбозов, степень которого зависит от гомозиготного или гетерозиготного носительства мутации. В настоящее время известно около 200 различных мутаций гена протеина C. Некоторые из них приводят к почти полной потере функции гена и развитию неонатальной фульминантной пурпуры, другие незначительно влияют на функцию белка и несколько повышают риск развития тромбофилии. Экс-

прессия мутаций гена протеина С, по-видимому, в значительной степени зависит от наличия других, в том числе наследственных, факторов риска, поскольку одни и те же мутации в различных семьях могут повышать риск тромбообразования в гетеро- или только в гомозиготном состоянии. Гомозиготное носительство дефицита протеина С встречается достаточно редко и способствует развитию неонатальной фульминантной пурпуры или ДВС-синдрома в младенческом возрасте, с высоким уровнем смертности при отсутствии замещающей терапии протеином С. Гетерозиготные носители склонны к венозному тромбоэмболизму [2]. Кроме того, у лиц с гетерозиготой варфарин может вызывать подобный феномен вследствие резкого снижения уровня протеина С. И, несмотря на антикоагулянтную функцию варфарина, в этой ситуации он провоцирует прокоагулянтный статус и способствует тромбообразованию в мелких сосудах кожи.

Различают два типа дефицита протеина С: I тип (истинный, количественный) встречается наиболее часто и характеризуется снижением уровня иммунологической и функциональной активности протеина С; II тип (дисфункциональный) — нормальная иммунологическая и сниженная функциональная активность протеина С.

Гетерозиготный дефицит протеина С встречается у 3,7% лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и 0,2—0,4% общей популяции. Дефицит протеина С повышает риск тромбообразования в 5—8 раз [3].

Протеин С — витамин К-зависимый гликопротеин. Дефицит протеина С ассоциируется с повышенным риском некроза кожи у пациентов, принимающих варфарин. Протеин С обладает коротким временем полужизни ($T_{1/2}$) и составляет 6ч по сравнению с другими витамин К-зависимыми факторами. Риск варфаринового некроза кожи не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта. Это осложнение чаще всего обусловлено дефицитом протеина С. Поскольку $T_{1/2}$ протеина С значительно короче по сравнению с $T_{1/2}$ факторов свертывания, а варфарин подавляет синтез всех витамин К-зависимых факторов, то у лиц с наследственным дефицитом протеина С варфарин вызывает прежде всего резкое снижение концентрации протеина С. Это приводит к временному повышению свертываемости крови и тромбозу сосудов кожи с последующим инфарктом.

Как описывалось выше, протеин С активируется тромбином, связанным с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток. Рецептор эндотелиального протеина С/активированного протеина С (EPCR) представляет собой гликопротеин, экспрессируемый на мембране эндотелиальных клеток сосудов, который специфически и с высоким сродством связывается с протеином С и APC. Для функционирования EPCR должен быть связан с фосфолипидной мембраной, которая стабилизирует его трехмерную структуру. Связывание протеина С с EPCR усиливает его

активацию под действием комплекса тромбин — тромбомодулин. EPCR обнаруживается, в основном, на мембране крупных сосудов. Кроме того, он интенсивно экспрессируется синцитиотрофобластом, что предупреждает развитие тромбоза и играет определенную роль в сохранении беременности. В плазме некоторых людей присутствует растворимая форма EPCR (sEPCR), который отличается от обычного EPCR отсутствием трансмембранного домена и цитоплазматического «хвоста». sEPCR связывает протеин С и APC с таким же сродством, как и EPCR, однако это связывание с APC подавляет антикоагулянтную активность протеина С из-за блокирования соединения APC с фосфолипидной поверхностью, что делает APC неспособным инактивировать фактор Va. В отличие от мембран-ассоциированной формы EPCR, протеин С, связанный sEPCR, не приводит к усилению активации протеина С комплексом тромбин — тромбомодулин. sEPCR-зависимая активация протеина С, напротив, является тромбогенной. Нарушение функции EPCR может быть обусловлено наличием мутаций/полиморфизмов, приводящих к снижению количества мембранного EPCR (такого рода точечные мутации встречаются очень редко) и мутаций/полиморфизмов в гене EPCR, приводящих к повышенному содержанию в крови sEPCR. Известно около 13 полиморфизмов в гене EPCR. 6936 A/G полиморфизм EPCR гена ассоциируется с повышенным риском тромбозов, инфаркта миокарда, невынашиванием беременности. Также было отмечено, что полиморфизм гена может играть роль в развитии малярийной инфекции и ассоциируется с большим риском онкологических заболеваний [3, 4, 7].

Резистентность к активированному протеину С (APC-R) означает неспособность протеина С расщеплять и инактивировать факторы Va и/или VIIIa. Разнообразные пусковые факторы могут быть причиной резистентности к протеину С, которая может быть наследственно обусловленной или приобретенной. Наиболее распространенным примером генетически обусловленной APC-R является мутация FV Лейден.

Впервые APC-R как причина наследственной тромбофилии была описана в 3 разных семьях Dahlbaeck et al. в 1993 году. Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. Как было сказано выше, в условиях нормы APC ингибирует коагуляцию путём расщепления ограниченного числа пептидных связей как в интактном, так и в активированном FV (FV/FVa), а также в VIII факторе (FVIII/FVIIIa). APC-зависимое расщепление FVa стимулируется протеином S и протеолитически модифицированного FV—под действием APC. Таким образом, в норме FV потенциально опосредует две противоположные функции: а) прокоагулянтную — после кливажа тромбином или фактором Ха (FXa) и б) антикоагулянтную — после кливажа APC. Протромботический эффект APC-R при лейденской мутации имеет по меньшей мере 2 объяснения:

- Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
- Нарушение в процессе деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синергичной APC-кофакторной активности FV наряду с протеином S в деградации фактора VIIIa.

Наряду с описанными выше эффектами лейденская мутация весьма значима на фибринолиз. В настоящее время хорошо известны профибринолитические свойства APC. Нарушение профибринолитического ответа на APC у пациентов с лейденской мутацией является TAFI-зависимым. Этот феномен представляет один из немаловажных механизмов протромботической тенденции у пациентов с лейденской мутацией.

Вскоре после описания APC-R стала довольно часто (20-60%) обнаруживаться среди пациентов с тромбозами в западном мире. Наоборот, не было слышно о ней в Азии. Причина оказалась в том, что аллель FV:Q506, вызывающий APC-R, обнаруживался лишь у европеоидной расы и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего FV, произошла около 30 000 лет назад, т.е. после миграции населения из Африки 100 000 лет назад, и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет частоту мутации в Европе и отсутствие её в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки [3,9].

Риск тромбозов при APC-R чрезвычайно велик. Среди больных с этим осложнением лейденская мутация составляет 25-40%. При этой мутации риск тромбозов почти в 8 раз выше, чем в отсутствие мутации, а при гомозиготном носительстве почти в 90 раз.

По некоторым данным (A. Gerhardt et al., 2000), лейденская мутация наблюдалась у 44% женщин из 119 с тромбоэмболическими осложнениями при беременности.

По данным других авторов (J. Meinardi et al., 1999), среди 228 носителей мутации риск прерывания в 2 раза выше, чем в группе женщин с невынашиванием, но не носителей мутации, 80% потерь беременности у носителей мутации были в I триместре и до 16 недель.

В недавнем исследовании Bare S.N. et al. (2000) сообщили, что риск выкидыша и бесплодия в 2,5 раза выше для носителей лейденской мутации.

Антифосфолипидные антитела (АФА) обладают способностью ингибировать систему протеина С несколькими путями (рис. 2):

- ингибируют формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс);
- ингибируют активацию протеина С через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);

- ингибируют APC активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться: а) через ингибцию сборки протеинов комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных матриц; б) через прямую ингибцию APC активности; в) через ингибцию кофакторов Va и VIIIa;
- антитела влияют на уровень протеина С и/или протеина S (приобретенный дефицит).

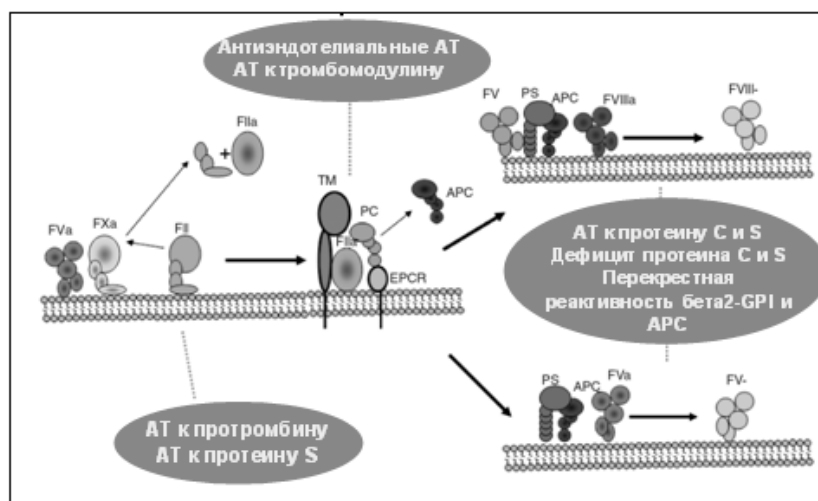


Рис. 2. Пути ингибирования системы протеина С антифосфолипидными антителами

Так называемый «тромбиновый парадокс» связан с тем, что тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация естественного антикоагулянта — протеина С. В этот момент тромбин — антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. АФА ингибируют низкие уровни формирования тромбина, которые наблюдаются в норме, и снижают уровни циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровня циркулирующего APC становится недостаточно для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону.

Состояния, сопровождающиеся низким уровнем протеина С (приобретенный дефицит), включают в себя:

- терапию варфарином;
- заболевания печени (цирроз печени);
- дефицит витамина К;
- свежий тромбоз;

- длительную антибиотикотерапию с недостаточным приемом пищи;
- метастазирующие опухоли;
- ДВС-синдром;
- тяжелую бактериальную инфекцию в молодом возрасте.

У взрослых приобретенный дефицит протеина С не всегда ведет к тромбозу, потому что в этих условиях уровень других факторов свертывания также часто понижен. У детей приобретенный дефицит протеина С чаще всего обусловлен бактериальной инфекцией, особенно менингеальной, и в таких условиях риск тромбозов достаточно высок.

Уровень протеина С всегда низкий у пациентов, принимающих варфарин. Нет необходимости в определении уровня протеина С у таких пациентов. При необходимости контроля необходимо отменить варфарин за 14 дней до проведения анализа. При сохранении риска тромбоза на время отмены варфарина следует назначить препараты низкомолекулярного гепарина.

Так как протеин С вырабатывается в печени, то пациенты с заболеваниями печени также имеют низкий уровень протеина С.

Концентрация протеина С в плазме здоровых новорожденных составляет около 40 МЕ/дл. В крови здоровых взрослых людей уровень протеина С в норме составляет 65-135 МЕ/дл.

Нам представляется, что оценка системы протеина С имеет важное диагностическое и прогностическое значение для множества патологических состояний в акушерско-гинекологической практике. В частности, при циркуляции АФА и в условиях APC может иметь место образование антител ко всем компонентам сборки системы протеина С (тромбомодулину, протеину S, протеину C); система протеина С практически всегда повреждается у женщин с гомозиготной или гетерозиготной формой лейденской мутации, при наследственной и приобретенной форме недостаточности протеина С. Речь идет о таких заболеваниях и осложнениях в акушерстве, как преэклампсия/эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, привычное невынашивание, преждевременные роды, многоплодная беременность, синдром потери плода, тромбозы, тромбоэмболии, синдром задержки развития плода, печеночная недостаточность, синдром гиперстимуляции яичников, неудачи ЭКО, септические состояния, септический шок и пр.

К сожалению, до настоящего времени в клинической и акушерской практике далеко не всегда скрининговыми методами оценивается система протеина С, следствием чего является недостаточная информация о функциональном состоянии гемостаза.

Определение протеина С может быть выполнено различными методами:

- ИФА-определение уровня протеина С (нет оценки функциональной активности).

- Определение уровня антител к протеину С.
- Определение функциональной активности протеина С амидолитическими или коагулометрическими методами (глобал-тест). Оба функциональных теста основаны на применении активатора протеина С из яда щитомордника. Под действием активатора протеин С активируется и в присутствии своего кофактора S вызывает протеолиз факторов Va и VIIIa. Поэтому после добавления активатора к нормальной плазме происходит удлинение времени свертывания. При недостаточном количестве протеина С, протеина S или при APC-R удлинение выражено в меньшей степени. На результаты влияют состояния, сопровождающиеся витамин К недостаточностью (прием не прямых антикоагулянтов, обтурационная желтуха и другие заболевания печени). При недостатке витамина К некарбоксилированные молекулы протеина С теряют антикоагулянтную активность, определяемую коагулометрическим методом, однако сохраняют амидолитическую и антигенную активность.

В клинической практике в случаях недостаточности протеина С появилась возможность заместительной терапии препаратами протеина С (сепротин, дротрекогин альфа), которые обладают как антикоагулянтными и профибринолитическими эффектами (влияние на систему гемостаза), так и противовоспалительными и антиапоптозными эффектами (цитопротективное действие). Однако имеющиеся данные свидетельствуют о крайне важной необходимости контроля за гемостазом при проведении терапии.

Поступила 01.11.13

Պրոտեին C-ի համակարգը և օրգանիզմի ախտաբանական վիճակները, մասնավորապես մանկաբարձական պրակտիկայում

**Ա.Դ. Մակացարիա, Ռ.Ա. Աբրահամյան, Դ.Խ. Խիզրոևա,
Գ.Ռ. Աբրահամյան, Ռ.Ռ. Աբրահամյան**

Ակտիվացած պրոտեին C-ի (APC) փոխազդեցությունը պրոտեին C-ի էնդոթելիալ պրոտեազներով (PAR) ակտիվացած, ինչպես նաև ապոլիպոպրոտեին E2 ռեցեպտորների և ինհիբիտորների միջև, առաջացնում է տարբեր փոփոխություններ օրգանիզմի հեմոստազում՝ հակամակարդելիության և իմունային համակարգում (ցիտոպրոտեկտոր ազդեցություն)։

Պրոտեին C համակարգի կարևոր նշանակությունը ամենից լավ արտացոլվում է նախաթրոմբային և բորբոքային բարդությունների դեպքում, որը պայմանավորված է պրոտեին C-ի դեֆիցիտով կամ նրա

ֆունկցիայի խանգարմամբ: Վերջինս կլինիկական պրակտիկայում արտահայտվում է իշեմիկ ինսուլտով, բորբոքային գործընթացներով, աթերոսկլերոզով, անոթային և մանկաբարձական բարդություններով: APC-ի կենսաբանական ֆունկցիաների ուսումնասիրությունը և իմացությունը թույլ կտան իրականացնել հսկողություն մակարդեղիության և բորբոքային պրոցեսների վրա, անհրաժեշտության դեպքում՝ կիրառել պրոտեին C-ի պրեպարատները որպես հակամակարդեղիչ և ցիտոպրոտեկտոր միջոց:

Protein C system and pathological conditions of organism, particularly in obstetric practice

**A.D. Makatsaria, R.A. Abrahamyan, D.Kh. Khizroeva, G.R. Abrahamyan,
R.R. Abrahamyan**

Interaction of activated protein C (APC) with protein C endothelial, activated by proteases (PAR) receptors and receptors of apolipoprotein E2 and inhibitors, causes different changes in immunological and coagulation systems of organism hemostasis (cytoprotective effect).

The importance of system of protein C is evident in cases of prothrombotic and inflammation complications due to deficiency or dysfunction of protein C. Its manifestation in clinical practice is ischemic stroke, inflammation, atherosclerosis, vascular and obstetric complications. The study and knowledge of biological functions of APC will allow to carry out monitoring of coagulation and inflammation processes and to use protein C medications as anticoagulants and cytoprotectors.

Литература

1. Горбачева Л.Р. Нейропротективное действие протеиназ гемостаза. Автореф. дис... докт. биол. наук. М., 2008.
2. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов. Медицинские новости, 2006, 9, с. 10-14.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
4. Chen X.D., Tian L., Li M. et al. Relationship between endothelial cell protein C receptor gene 6936A/G polymorphisms and deep venous thrombosis. Med. J. (Engl), 2011, Jan; 124 (1):72-5.
5. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Protein C and cytoprotective pathways. Int. J. Hematol., 2012 Apr;95(4):333-45. doi: 10.1007/s12185-012-1059-0. Epub., 2012 Apr 5.
6. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. Blood, 2007 Apr 15;109(8):3161-72.
7. Patraccchini P., Aiello V., Palazzi P., Calzolari E., Bernardi F. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-14. Hum.Genet., 1989, vol. 81, p. 191-192.

8. *Saposnik Beatrice, Reny Jean-Luc, Gaussem Pascale, Emmerich Joseph, Aiach Martine and Gandrille Sophie.* A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. *Blood*, February 15, 2004, vol. 103, 4, p. 1311-1318.
9. *Spek C. A., Reitsma P. H.* *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, vol. 71, p. 51–61.
10. *Torben B.L., Lassen J.F., Brandslund I.* *Thrombosis Research*, 1998, vol. 89, p. 211-215.
11. *Voetsch B., Loscalzo J.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, vol. 24, p. 216-229.
12. *Weiler H.* Multiple receptor-mediated functions of activated protein C. *Haemostasiologie*, 2011 (3), p.185-195.