

Маркеры дисфункции эндотелия

5

Факторы, повреждающие эндотелий	50
Эндотелий и регуляция сосудистого тонуса	51
Эндотелий и тромбогенность, тромборезистентность сосудов	54
Эндотелий и фибринолиз	55
Эндотелий и ангиогенез	56
Эндотелий и адгезия лейкоцитов	56

сокращения раздела:

АК – аминокислота
ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГЦ – гомоцистеин
ЭТ – эндотелин

NO – оксид азота

Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При дисфункции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы. Нарушения обнаруживаются практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, диабете, гипертонии, сепсисе, злокачественных образованиях, эректильной дисфункции.

Эндотелий – внутренняя выстилка сосудов – состоит приблизительно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA, тромбомодулин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и другие факторы *
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии **
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2 и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF, FGFb и другие факторы ***

Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К факторам риска повреждения эндотелия относятся:

- гиперхолестеринемия
- гипергомоцистеинемия (ГГЦ)
- повышенный уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8).

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простаглицлин).

• см. ГЛАВУ «Мониторинг системы свертывания крови» стр. 57

•• см. ГЛАВУ «Молекулы адгезии» стр. 422

••• см. ГЛАВУ «Факторы роста» стр. 392

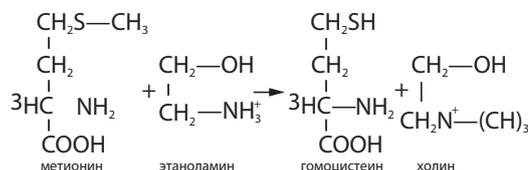
1. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.
2. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).
3. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия.

Факторы, повреждающие эндотелий

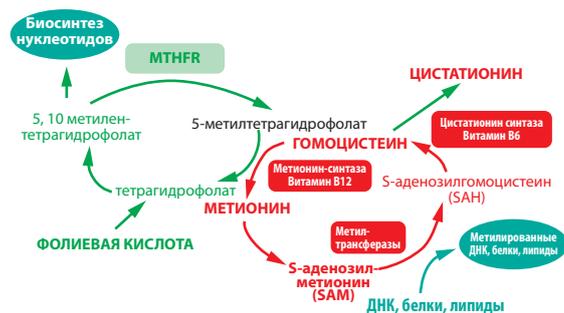
Гомоцистеин (ГЦ)

Гомоцистеин представляет собой серусодержащую аминокислоту, образующуюся в организме в метаболическом цикле метионина (рис.).



Реакция метилирования с участием фермента метилтрансферазы

ГЦ обладает выраженным токсическим действием на клетку, поэтому для ее защиты существуют специальные механизмы выведения ГЦ из клетки. В норме избыток ГЦ катаболизируется различными путями: при участии фолиевой кислоты и витамина В12, или с помощью витамина В6 (рис.). Для превращения избытка ГЦ обратно в метионин требуется активная форма фолиевой кислоты, которая образуется только при участии фермента 5,10-метилентетрагидрофлат-редуктазы (MTHFR). Мутация в гене, кодирующем MTHFR – наиболее распространенная генетическая причина повышенного уровня ГЦ. С учетом низкой фильтруемости ГЦ даже здоровыми почками, концентрации его в крови при данном дефекте будут нарастать.



Метаболические пути ГЦ и метионина, с сайта www.cironline.ru

ГЦ быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление липопротеидов низкой плотности, что, в свою очередь, тоже способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, ГЦ также угнетает синтез оксида азота (NO) и сульфатированных агрегатинов гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов. При ГЦ снижается синтез простаглицина, а также усиливается рост артериальных клеток (ГЦ усиливает синтез ИЛ-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки), что приводит к развитию тромбоваскулярной патологии.

К причинам увеличения содержания ГЦ в плазме крови относят следующие:

1. Генетические дефекты, приводящие к неполноценности ферментов, ответственных за метаболизм этой аминокислоты.
2. Недостаток поступления витаминов-кофакторов ферментов, необходимых для метаболизма ГЦ (фолиевая кислота, витамины В₁₂ и В₉) с пищей или в результате нарушения всасывания в кишечнике, повышенное поступление метионина с пищей или в таблетках, потребление кофе более 6 чашек в день.
3. Ряд заболеваний и использование некоторых лекарственных препаратов, а также курение, алкоголизм и гиподинамия.
4. Демографические факторы: возраст, пол, раса.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)

Повышенное содержание ГЦ является независимым фактором риска возникновения атеросклероза. У лиц с повышенным содержанием ГЦ увеличивается риск развития инфаркта миокарда и смерти. Увеличение концентрации этой аминокислоты в крови (более 22 мкмоль/л) связано с четырехкратным повышением

риска возникновения тромбоза глубоких вен. У мужчин с уровнем ГЦ всего на 12% превышающим норму наблюдается тройное увеличение риска сердечного приступа. У пациентов с подтверждённым диагнозом коронарной болезни и ГЦ >20 мкмоль/л смертность составила 25% против 4% у пациентов с уровнем ГЦ <9 мкмоль/л. Десять процентов риска коронарной болезни сердца в общей популяции связано с ГГЦ.

ГГЦ является одним из звеньев патогенеза ранней тромбоваскулярной болезни у больных инсулин-независимым сахарным диабетом.

Установлена связь риска развития сенильного остеопороза с повышенным уровнем ГЦ. Риск переломов у лиц с высоким ГЦ в 2-4 раза выше, чем у лиц с низким ГЦ. Этот риск не зависит от минеральной плотности кости и от других факторов риска. Пока остается открытым вопрос, является ли ГЦ прямой причиной остеопороза или следствием других причин, таких как нарушение питания и витаминная недостаточность. Однако у детей с гомоцистинурией, при которой высокий уровень ГЦ обусловлен генетическими нарушениями, известны не только тяжелый атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, но и рано развивающийся генерализованный остеопороз.

Уровень ГЦ выше 15 мкмоль/л увеличивает риск деменции и болезни Альцгеймера в 2 раза.

ГГЦ матери и антифосфолипидный синдром являются самостоятельными факторами риска повреждения эндотелия с последующей активацией внутрисосудистого свертывания крови, что может быть причиной развития осложнений беременности, в частности, раннего начала и тяжелого течения гестоза, нарушения плацентации, фетоплацентарной недостаточности, инфарктов и отслойки плаценты, внутриутробной гибели плода. Генерализованная микроангиопатия во второй половине беременности проявляется в виде гестоза: нефропатии, преэклампсии и эклампсии. ГГЦ – один из факторов рождения детей с дефектами развития нервной трубки, кослапости и привычных выкидышей.

ГГЦ может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома.

Диагностика ГГЦ подразумевает дальнейшую профилактику повреждения эндотелия. Эффективным считается использование фолиевой кислоты, а также витаминов В₆ и В₁₂. Высокий уровень антиоксидантов может блокировать вредное воздействие ГЦ на выстилку кровеносных сосудов. Лечение витаминной недостаточности позволяет нормализовать повышенный уровень ГЦ и предотвратить развитие сердечно-сосудистых, гематологических и неврологических нарушений. В исследовании, в котором приняли участие

80'000 человек, доказано, что дополнительное введение витамина В₆ и фолиевой кислоты снизило число инфарктов миокарда в течение 14 лет на 45%.

Показания к исследованию уровня ГЦ в крови:

1. Пациенты с артериальными или венозными тромбозами в анамнезе, коронарной болезнью сердца.
2. Женщины, готовящиеся к беременности (у родственников которых были инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45-50 лет), женщины с невынашиванием беременности, остановкой развития зародыша на ранних сроках, бесплодием неясного генеза, женщины с акушерскими осложнениями, беременные с ярко выраженной преэклампсией в анамнезе.
3. Лица, получающие терапию препаратами, которые могут привести к повышению уровня ГЦ в крови (противосудорожные, сахароснижающие средства, цитостатики и др.).
4. Пациенты, у которых обнаружены любые маркеры тромбофилии (наследственные дефекты гемостаза, повышение уровня антифосфолипидных антител, лабораторные признаки активации системы гемостаза).
5. Пациенты, перенесшие операцию на желудке.

Для полноценной оценки уровня ГЦ и выяснения причин ГГЦ ЗАО «БиоХимМак» предлагает:

1. ИФА-набор для определения концентрации ГЦ
2. Наборы для определения уровней витаминов В₁, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты в ИФА формате
3. Набор для анализа точечных мутаций в гене, кодирующем MTHFR. *

Эндотелий и регуляция сосудистого тонуса

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции сосудистого тонуса, вырабатывая различные биологически активные вещества. По своему действию вазоактивные вещества делятся на вазоконстрикторы и вазодилаторы.

Основные эндотелиальные факторы, влияющие на тонус сосудов

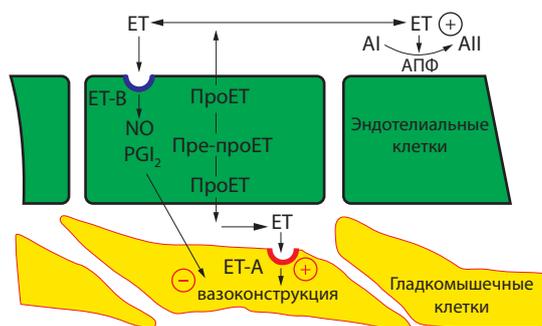
Вазоконстрикторы	Вазодилаторы
Эндотелин-1	NO
Тромбоксан А2	Простациклин
20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота)	Натрийуретический пептид С
Ангиотензин -II	Кинины

* См. главы: «Витамины», стр. 203 и «ДНК-диагностика наследственных болезней», стр. 525

Эндотелин (ЭТ) и Big-эндотелин

NEW

Эндотелин был впервые идентифицирован в 1988 г. в культуре эндотелиальных клеток аорты свиньи. ЭТ является главным вазоконстрикторным пептидом. Вазоконстрикторный потенциал ЭТ в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. В настоящее время выделены и очищены три изоформы ЭТ: ЭТ-1, -2 и -3. Все изоформы ЭТ состоят из 21 АК остатка. Синтез ЭТ кодируется различными генами. ЭТ-2 имеет очень близкую гомологию с ЭТ-1, отличающаяся по двум АК остаткам. Подобно другим пептидным гормонам ЭТ образуются при протеолитической обработке специфического препро-ЭТ. Этот полипептид, известный под названием Big-ЭТ, состоит из 38



АК остатков. Процесс превращения Big-ЭТ в ЭТ осуществляется под действием мембраносвязанной металлопротеиназы – ЭТ-превращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-ЭТ в ЭТ состоит в том, что вазоконстрикторная активность ЭТ в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-ЭТ. ЭТ имеет очень короткий период полураспада (около 40 сек.), в то время как период полураспада Big-ЭТ намного больше.

ЭТ идентифицированы в различных тканях, таких как легкие, почки, мозг, периферические эндокринные ткани, плацента. ЭТ-1, в отличие от ЭТ-2 и -3, продуцируется также эндотелиальными клетками (рис.). ЭТ-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В физиологических концентрациях ЭТ действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), вызываемые различными механизмами.

Было показано, что ЭТ и Big-ЭТ имеют прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда. Кроме того, ЭТ является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Высокие уровни ЭТ в плазме наблюдаются при различных состояниях: ишемии, после гемодиализа и сильной гипертензии, после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга. Поскольку ЭТ действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышение его образования и поступления в кровь может быть причиной возникновения и усугубления тяжести течения ишемической болезни сердца.

Ангиотензин II

Ангиотензин II образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы и является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов. Ангиотензин II вызывает констрикцию сосудов, активируя ангиотензиновые рецепторы 1 типа гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Под действием ангиотензина II ускоряется апоптоз эндотелиоцитов, и происходит миграция и пролиферация гладких миоцитов, что имеет значение в ремоделировании сосудов. Стимуляция эндотелиальных рецепторов 2-го типа усиливает образование в эндотелии NO, что ослабляет констрикторную реакцию, вызванную ангиотензином II, а также угнетает пролиферацию гладких миоцитов. Таким образом, активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к уменьшению тромборезистентности сосудов, что может способствовать предрасположенности к тромботическим осложнениям.

Оксид азота (NO)

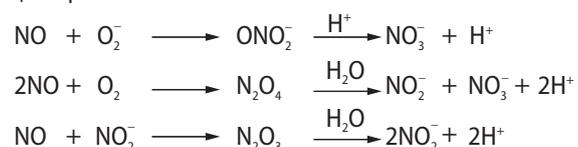
Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как деформация сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины или холестерин. Наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии при перечисленных нарушениях, является система синтеза важного эндотелиального фактора – NO.

NO постоянно образуется из L-аргинина при участии NO-синтазы (NOS) и выделяется из эндотелия. Активность NOS наиболее выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. Период полураспада для NO исчисляется несколькими секундами в условиях *in vitro* и составляет доли секунды *in vivo*. Многие клетки осуществляют свою функцию через продукцию NO. Например, макрофаги в некоторых состояниях ингибируют пролиферацию лимфоцитов NO-зависимым механизмом. NO

характеризуют как сильный медиатор натуральных супрессорных клеток в костном мозге. Установлено, что интерферон-γ является индуктором NO-синтеза. NO оказывает разнообразные гомеостатические воздействия как активатор растворимой гуанилатциклазы, стимулятор нейронов, нейротрансмиттер периферической нервной системы и регулятор сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия. Кроме того, NO участвует в формировании обонятельной памяти, синаптических связей и их ремоделировании. Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, что связывают преимущественно с действием NO. Повышение проницаемости сосудов необходимо для выхода белков плазмы крови, и в первую очередь – фибриногена, что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов.

NO отвечает за вазодилататорный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. В ответ на повреждение эндотелий сосудов вырабатывает семейство аминокислот, называемых эндотелинами. Полагают, что вазодилататорное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов.

Нестабильность NO делает непригодным стандартные методы его определения. Так как большая часть NO окисляется в нитрит (NO₂⁻) и нитрат (NO₃⁻), спектрофотометрически измеряют NO₂⁻, используя реакцию Грисса.



Тест-система для определения NO, поставляемая ЗАО «БиоХимМак», (R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay) основана на принципе превращения нитрата в нитрит в реакции, катализируемой ферментом нитрат-редуктазой. Общий нитрит определяется затем по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм.

Синтазы оксида азота (NOS)

NEW NOS существует в трех изоформах: нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS-1), индуцируемая NO-синтаза (iNOS или NOS-2) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS-3). Все три формы катализируют образование NO и L-цитруллина из L-аргинина и O₂. Названия изоформ отражают лишь историю их открытия, а в действительности все три изоформы представлены в различных тканях и типах клеток. Все изоформы фермента близки как структурно

но, так и по механизму каталитической активности, для них требуются кофакторы: флавинадениндинуклеотид и флавинмононуклеотид, кальмодулин и тетрагидробиоптерин. Для синтеза NO требуется гомодимерная форма синтазы (м.м. мономерных субъединиц составляет 160 кДа (nNOS), 135 кДа (eNOS) и 130 кДа (iNOS)).

iNOS была впервые выделена из макрофагов при их активации цитокинами или эндотоксином. Хотя на сегодня известно множество тканей, продуцирующих iNOS, в большинстве случаев она синтезируется индуцибельно при воспалительной реакции. Отметим, что по сравнению с другими изоформами активность iNOS в наименьшей степени зависит от концентрации Ca²⁺. Наиболее важная функция iNOS – это ответ на инфекцию, обусловленный макрофагами. Таким образом, повышенный уровень iNOS может свидетельствовать о различных патологиях: септическом шоке, гиперактивации макрофагов при инфекциях бактериальной природы, при воспалительных процессах (ревматоидном артрите, болезни Крона, астме). В результате гиперпродукции NO кровяное давление может значительно снижаться, что приводит к полиорганной дисфункции.

eNOS продуцируется различными типами клеток, но в наибольшей степени эндотелиоцитами сосудов и кардиомиоцитами. NO, продуцируемый эндотелиальными клетками и высвобождающийся в кровяное русло, выполняет функцию вазодилататора, регулирующего реологические свойства крови и кровяное давление. Хотя eNOS экспрессируется постоянно, ее уровень повышается при напряжении сдвига, физической нагрузке, хронической гипоксии, сердечной недостаточности. eNOS имеет в N-концевом фрагменте уникальную последовательность длиной 70 АК, с помощью которой фермент закрепляется на мембране. В сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию. При сравнении функции eNOS и nNOS показано, что именно eNOS защищает от ишемии головной мозг, поддерживая циркуляцию крови в его сосудах. При воспалении и атеросклерозе низкие концентрации NO защищают эндотелиальные клетки от апоптоза. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов, экспрессию молекул адгезии и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. Повышенная продукция NO связана с такими патологиями как гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, сердечная недостаточность.

Асимметричный диметиларгинин (АДМА)

NEW АДМА – эндогенный ингибитор NO-синтазы, участвующий в патогенезе атеросклероза. АДМА предотвращает превращение аргинина в цитруллин под действием NO-синтазы, т.е. нарушает синтез антиатерогенного NO. Наблюдается корреляция между концентрацией АДМА в плазме

крови и уровнем общей продукции NO. АДМА является конкурентным ингибитором NOS, его деградация осуществляется посредством внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы (ДДАГ), метаболизирующей его в цитруллин, выводимый почками.

АДМА является маркером риска инсульта и транзитных ишемических атак. Внутриаартериальное введение АДМА способно вызывать вазоконстрикцию у здоровых лиц. Повышение уровня АДМА отмечается при снижении клубочковой фильтрации, активности ДДАГ, усилении гидролиза метилированных протеинов. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом аргинина, то снижение соотношения L-аргинин/АДМА также достоверно связано с ростом цереброваскулярного риска.

Натрийуретический пептид С-типа (CNP)

К семейству натрийуретических пептидов (NP) относятся натрийуретический пептид-А, образующийся преимущественно в кардиомиоцитах предсердий (ANP); натрийуретический пептид-В (BNP), который синтезируется в нейронах головного мозга и частично в кардиомиоцитах; натрийуретический пептид С (CNP), основным местом синтеза которого является эндотелий. Вазоактивным действием обладает CNP, выделяющийся из эндотелиальных клеток и паракринно воздействующий на рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая увеличение образования цГМФ и вазодилатацию. В крови концентрация CNP составляет в норме 2-3 пмоль/л. ANP и BNP имеют меньшее значение в регуляции сосудистого тонуса. Все натрийуретические пептиды принимают участие в регуляции артериального давления не только поддерживая водно-солевой баланс, но и влияя на тонус сосудов. Все пептиды быстро метаболизируются – время полувыведения ANP, BNP, CNP составляет около 2-3 минут. Синтез CNP усиливается в условиях дефицита NO, что имеет компенсаторное значение при артериальной гипертензии и атеросклерозе.

Простациклин

Простациклин является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется преимущественно в эндотелии. Синтез простациклина происходит постоянно, но он не депонируется, а секретируется через луминальную поверхность в кровь. В отличие от других простагландинов, простациклин не разрушается полностью, проходя через легкие, и поэтому в случае локального увеличения его синтеза могут наблюдаться системные эффекты. Основным механизмом, регулирующим его образование, является активность циклооксигеназы.

Простациклин оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них циклического АМФ. Не исключено влияние простациклина на калиевые каналы и гиперполяризацию клеток. Основная локализация рецепторов простациклина – гладкомышечные клетки артериальных сосудов, в венозных сосудах эти рецепторы не обнаружены. Внутривенное введение простациклина приводит к вазодилатации и системному снижению артериального давления, причем в сосудах не только большого, но и малого кругов кровообращения. Увеличение продукции простациклина наблюдается при повреждении эндотелия, гипоксии, под влиянием вазоактивных веществ (адреналин, гистамин, брадикинин, ангиотензин II, эндотелин-1), цитокинов, тромбина, гемодинамических факторов.

Эндотелий и тромбогенность, тромборезистентность сосудов

Все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно, в известной степени условно, разделить на две группы – тромбогенные и атромбогенные. К веществам, инициирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, АДФ, тромбоксан А2. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе, незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов.

Тромбомодулин (CD141)

NEW

Тромбомодулин – рецептор тромбина, экспрессированный на мембранах эндотелиальных клеток. При взаимодействии с тромбином, образующийся тромбомодулин/тромбиновый комплекс активирует протеин С. В стехиометрическом комплексе с тромбином CD141 функционирует в качестве кофактора, ускоряя примерно в 20'000 раз катализируемому тромбином активацию профермента, протеина С. Таким образом, тромбомодулин осуществляет антикоагулянтную регуляцию, поскольку активный протеин С инактивирует факторы fVa, fVIIIa, fXa и fXIIIa. Кроме того, через образование комплекса с тромбином CD141 ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III. Связывание тромбина с CD141 препятствует

инактивации протеина S и активации тромбоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток. Концентрация тромбомодулина (трансмембранной формы) возрастает с увеличением соотношения поверхности сосудов к объему крови. Это соотношение изменяется более чем в 1000 раз при движении от крупных сосудов к микроциркуляции. В микроциркуляции почти весь тромбин связан с CD141, его свертывающая активность подавлена и повышена активация. Повышенная концентрация уровня тромбомодулина в плазме говорит о повреждении сосудистого эндотелия.

Фактор Виллебранда (vWF)

NEW

Фактор Виллебранда – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегкариоцитами. Образование vWF в сосудах разных областей существенно различается: в легких, сердце, скелетных мышцах выявлен высокий уровень t-PHK vWF, а в почках и печени – низкий. Важнейшая функция этого фактора заключается в том, что он является носителем-стабилизатором для прокоагулянтного протеина FVIII:C, который циркулирует в сыворотке в виде нековалентно связанного комплекса и является белком адгезии в процессах гемостаза.

Повышенные уровни антигена vWF/активности являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях, и предварительные исследования показали, что повреждение эндотелия может быть существенно для гипертензионных сосудистых осложнений. При многих заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз, опухоли различной локализации, гестоз и т.д.), уровень vWF в крови значительно повышается. Тем не менее, краткое повышение vWF после физической нагрузки, введения адреналина или вазопрессина, а также во время беременности может быть скорее показателем активации или стимуляции эндотелиальных клеток, чем их повреждения. Снижение концентрации vWF найдено при гипотиреозидизме и системной красной волчанке. Приобретенные формы заболевания описаны при аутоиммунных нарушениях, болезни Вальденстрема, доброкачественных моноклональных гаммапатиях, карциноме надпочечников, ревматоидных васкулитах и диабете.*

Два варианта иммуноферментных тест-систем производства компании TECHNOCLONE позволяют идентифицировать низкое содержание и низкую функциональную активность vWF в плазме (по способности связываться с сорбированным коллагеном).

Эндотелий и фибринолиз

Нарушение участия эндотелия в регуляции фибринолиза является важным звеном в патогенезе многих заболеваний, в том числе атеросклероза, и оказывает существенное влияние на динамику тромбоза.

Тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (t- и u-PA)

NEW

В эндотелии образуются и секретируются тканевой и урокиназный активаторы плазминогена и их ингибиторы PAI-1 и PAI-2. t-PA, подобно vWF, секретируется постоянно, но «выброс» его из эндотелиоцитов может резко увеличиваться в определенных ситуациях (физическая нагрузка, катехоламинемия, венозная окклюзия и т.п.). На поверхности эндотелиальных клеток имеются рецепторы к плазминогену и t-PA, что благоприятствует местной активации фибринолиза. Липопротеид(A) блокирует рецептор плазминогена и, тем самым, снижает фибринолитический потенциал. В эндотелии синтезируется белок с молекулярной массой 40'000 (аннексин II), который, взаимодействуя с t-PA, увеличивает его способность активировать плазминоген. Тканевой активатор плазминогена, связанный с аннексином-II, «защищен» от действия его ингибитора PAI-1. Одним из условий, подготавливающих миграцию эндотелиальных клеток, является высвобождение активаторов плазминогена (тканевого и урокиназного) и матриксных металлопротеиназ, источниками которых являются сами эндотелиоциты и окружающие клетки. Активация протеаз и разрушение экстрацеллюлярного матрикса, процессы повышения проницаемости эндотелия и разрушения базальной мембраны являются важнейшими условиями для миграции эндотелиальных клеток.

Протеолитическая система плазминоген–t-PA–PAI-1 имеет значение не только для фибринолиза, но и вовлечена во многие другие физиологические и патологические процессы: ангиогенез, овуляцию, болезни соединительной ткани, сепсис, опухолевый рост, тромболитические и геморрагические расстройства и т.д.

Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA)

Рецепторы u-PA синтезируются как нормальными, так и опухолевыми клетками и присутствуют на моноцитах, фибробластах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках. u-PA рецептор связан с поверхностью мембраны через гликозилфосфатидилинозитол. Такая связь позволяет ему функционировать как внутреннему мембранному белку. u-PA может играть роль в воз-

• Подробнее о vWF см. главу «Мониторинг системы свертывания крови», стр. 57

никновении состояний гиперкоагуляции. Рецептор связывается как с урокиназой, так и с плазминогеном, образуя прочный комплекс, который увеличивает количество плазминогена, синтезированного на поверхности эндотелиальной клетки.

Эндотелий и ангиогенез

При гипоксии или в условиях повреждения тканей происходит активация роста сосудов, в которой эндотелий принимает самое непосредственное участие. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют и лишь изредка (1 раз в 7-10 лет) делятся. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформированный сосуд переходит в стабильное состояние. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной

адаптации тканей в условиях повреждения. При этом происходит частичное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение. •

Эндотелий и адгезия лейкоцитов

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: стадия роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и стадия плотной адгезии (остановки лейкоцитов). Эти стадии связаны с различными адгезивными молекулами, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различно. Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе, септическом шоке и других патологических процессах. ••

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА •••



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
414-8880	Axis-Shield	Гомоцистеин, 96
AXH00101	Axis-Shield	Контроли гомоцистеина, 3 x 1,5 мл
442-0052	Biomedica	Эндотелин (1-21), 96
442-0082	Biomedica	Эндотелин (1-38, big), 96
S-1133	Peninsula	Ангиотензин-II (с экстракцией), 96
KGE001	R&D	Оксид азота (NO), 192 (детекция – 540 нм)
DNS00	BCM Diagnostics	Индубильная синтаза оксида азота (iNOS или NOS-2), 96
DEN00	BCM Diagnostics	Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS или NOS-3), 96
473-7812	BCM Diagnostics	Асимметричный диметиларгинин, 96
442-0872	Biomedica	Натрийуретический пропептид C-типа (Nt-proCNP), 96
900-025	BCM Diagnostics	Простаглицлин в моче, 96
850-7201	BCM Diagnostics	Тромбомодулин, 96
5450201	Technoclone	Фактор Виллебранда, 96
FVWF200	Axis-Shield	Фактор Виллебранда, 96
5450301	Technoclone	Коллаген-связывающая активность фактора Виллебранда, 96
TC16000	Technoclone	t-PA Combi Actibind (определение антигена и активности тканевого активатора плазминогена), 96
TC16010	Technoclone	u-PA Combi Actibind (определение антигена и активности урокиназного активатора плазминогена), 96
TC12075	Technoclone	PAI-1 (ингибитор активации плазминогена 1 типа), 96
DUP00	R&D	Рецептор урокиназного активатора плазминогена (u-PAR) , 96

• **См. главу**
«Факторы роста»,
стр. 392

•• **См. главу**
«Молекулы
адгезии»,
стр. 422

••• Диагностика
генетической
предраспо-
ложенности к
тромботическим
заболеваниям,
ГГЦ –
см. главу
«ДНК-диагностика
наследственных
болезней»,
стр. 525