



Особенности изменения системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом

Продолжение. Начало в № 1.

Протромбогенные факторы эндотелия

Фактор Виллебранда синтезируется клетками эндотелия и циркулирует в плазме крови со средним периодом полураспада около 18 ч. В организме человека ФВ выполняет несколько функций. Во-первых, он образует нековалентный комплекс с фактором свертывания VIII в плазме крови. Он необходим для стабилизации фактора VIII в кровотоке и для его участия в качестве кофактора в образовании тромба. Во-вторых, он выполняет роль своеобразного мостика между субэндотелиальными структурами поврежденной стенки сосуда и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов. Особая роль ФВ в гемостазе определяется его структурой, представляющей собой серию различных по размеру (от 500 тыс. до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц, в которых имеются домены связывания с гликопротеиновыми (GP) рецепторами тромбоцитов (Ib и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином, фактором свертывания крови VIII. Основная функция ФВ – обеспечение адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке в месте ее повреждения, в том числе и тогда, когда поврежден преимущественно эндотелий.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), или серпин E1, – основной ингибитор t-PA и урокиназы, является основным ферментом, подавляющим фибринолиз. PAI-1 – один из важнейших составляющих механизма регуляции фибринолиза, вызывающих инактивацию активаторов плазминогена; продуцируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами, гладкомышечными клетками, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками, фибробластами. Уровень PAI-1 в крови возрастает при многих патологических состояниях. В месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество PAI-1, предотвращая преждевременный лизис фибрина. При повышении концентрации PAI снижается активность противосвертывающей системы крови, что приводит к увеличению риска тромбообразования. Резким повышением уровня PAI-1 характеризуется синдром привычного невынашивания беременности.

Эндотелин – эндогенный 21-членный пептид, синтезируемый эндотелиальными клетками сосудов. Эффекты эндотелина реализуются даже в случае его присутствия в чрезвычайно малых дозах (в одну миллионную мг). Основной механизм действия заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза (начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием тромба), сокращение и рост гладкомышечных клеток сосудов, приводящие к утолщению стенки последних и уменьшению их диаметра. В организме присутствуют 3 изоформы эндотелина (эндотелин-1, 2, 3). Синтез эндотелина стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, ИЛ-1 и различными факторами роста. В естественных условиях при повышении концентрации эндотелинов наблюдается вазоконстрикторный эффект, обусловленный сокращением гладкой мускулатуры сосудов. Эндотелин – один из факторов, играющих важную роль в механизмах развития диабета и других патологических процессов.

Ангиотензин IV. Механизм образования ангиотензина IV заключается в следующем. Ангиотензин I преобразуется в ангиотензин II под действием АПФ, который отщепляет две последние (С-концевые) аминокислоты. Так образуется активный октапептид из 8 аминокислот – ангиотензин II. Дальнейшая его деградация приводит к образованию еще меньших

пептидов: ангиотензина III (7 аминокислот) и ангиотензина IV (6 аминокислот), которые обладают сниженной по сравнению с таковой ангиотензина II активностью. Ангиотензин IV является гексапептидом, он обладает протромботическим эффектом, регулируя адгезию и агрегацию тромбоцитов и синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2.

sE-селектин, или растворимый E-селектин, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 115 кДа; является первой индуцибельной адгезивной молекулой, выявленной на эндотелиальных клетках и характерной только для эндотелия. sE-селектин взаимодействует с сиалил-Lewis X-углеводными остатками. Поверхностная экспрессия наблюдается приблизительно через 1 ч, достигает максимума через 4-8 ч и прекращается через 24-48 ч.

Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (Vascular Cellular Adhesion Molecule-1, s-VCAM-1) является трансмембранным гликопротеином, членом семейства иммуноглобулинов. Этот белок экспрессируется в сосудистом эпителии при ряде воспалительных процессов и является одним из средств мобилизации лейкоцитов из крови в ткань. VCAM-1 содержит 7 иммуноглобулинподобных доменов, экспрессируется на эндотелии, макрофагах, стромальных клетках костного мозга и некоторых других типах клеток. Экспрессия VCAM-1 требует активации клеток цитокинами, достигает максимума через 6-12 ч и длительно сохраняется на высоком уровне. Функция VCAM-1 – обеспечение адгезии лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (но не нейтрофилов) к активированному эндотелию с их последующей миграцией в очаг воспаления.

Молекула клеточной адгезии (Inter Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) присутствует в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. ICAM-1 обеспечивает фиксацию лейкоцитов на поверхности эндотелия и последующий выход из сосудистого русла в ткань. Данный процесс определяется взаимодействием ICAM-1 с β_2 -интегринами лейкоцитов. В организме ICAM-1 существует в связанной с мембраной и растворимой форме. Последняя (s-ICAM-1) обнаруживается в крови и других биологических жидкостях.

Таким образом, ДЭ является первичным повреждением при инсулинорезистентности. Уже на начальных стадиях сосудистых осложнений у пациентов с нарушением углеводного обмена имеет место та или иная степень повреждения эндотелиальных клеток. Маркеры повреждения эндотелия при нарушении углеводного обмена указаны в таблице 5.

Маркер	Изменение
Оксид азота	Снижение способности эндотелия синтезировать NO
PAI-1, эндотелин-1, ФВ, TM, sE-селектин, s-VCAM-1, s-ICAM-1	Увеличение концентрации в крови
C-реактивный протеин	Повышение содержания в крови

Тромбоциты

Тромбоциты – это безъядерные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов. Интактные тромбоциты имеют форму диска или пластины диаметром 2,8-3,4 мкм, толщиной 0,8-1,2 мкм и объемом 5,7-8,9 мкм³ (средний объем – 7,5 мкм³).

Рецепторы мембраны тромбоцитов

Специфические функции тромбоцитов реализуются посредством активного взаимодействия с другими

клетками, плазменными протеинами и соединениями небелковой природы. Роль посредника в этих процессах принадлежит рецепторам тромбоцитов. Данные об основных рецепторах на поверхности мембраны тромбоцитов представлены в таблице 6.

Мембранные рецепторы	Агонисты	Число рецепторов на 1 тромбоците	
Рецепторы высокомолекулярных белков	GPIIb/IIIa	Фибриноген, ФВ, фибрин, фибринонектин, витронектин, тромбоспондин	50 000
	GPIa/IIa	Коллаген	1000
	GPIIIb	Тромбоспондин	
	GPIb/V/IX	ФВ, тромбин	50 000
	GPIc/IIa	Фибринонектин, ламинин	1000
	VN	Витронектин, тромбоспондин	100
Рецепторы для физиологических стимуляторов	GPVI	Коллаген	
	P ₂	АДФ	600
	α_2	Адреналин	300
	5-HT ₂	Серотонин	50
	H ₁	Гистамин	
	V ₁	Вазопрессин	
Thr	Тромбин	1700-2000	
TP	Тромбоксан	1000-1700	

Дисфункция тромбоцитов при ГСД

Тромбоциты циркулируют в крови в неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием. При повреждении стенки сосуда запускается каскад процессов, которые приводят к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина. Этот процесс состоит из 3 стадий.

Первой стадией свертывания крови является прилипание тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу или активированному эндотелию. Данный процесс может быть инициирован повреждением стенки сосуда, вызываемой свободными радикалами, вирусной инфекцией, бактериальными токсинами, цитокинами, иммунными комплексами и др. При этом из эндотелиальных клеток в кровь высвобождается ФВ, который связывает и стабилизирует фактор VIII и обеспечивает связь между тромбоцитами и сосудистой стенкой (адгезия) и тромбоцитами (агрегация).

На второй стадии (стадии адгезии тромбоцитов) тромбоциты формируют более стабильный монослой над тромбогенной поверхностью. Данный процесс обеспечивается различными рецепторами. В области повреждения кровеносных сосудов обычно обнаруживается избыток коллагена. Рецепторы коллагена, такие как GPIa/IIa, в первую очередь вступают во взаимодействие с тромбоцитами и формируют комплекс, поддерживая связь тромбоцита с коллагеном.

Третьей стадией является агрегация тромбоцитов, в процессе которой множество тромбоцитов связываются между собой с помощью ФВ и фибриногена через активированные рецепторы тромбоцитов GPIIb/IIIa. Эта стадия является общей для большинства путей активации тромбоцитов. После связывания с данным рецептором фибриноген действует как мостик между прилегающими тромбоцитами. Управляемая тромбином

трансформация фибриногена в фибрин стабилизирует этот агрегат тромбоцитов и формирует тромб.

Антикоагулянтный потенциал эндотелия способствует циркуляции тромбоцитов в неактивном состоянии при физиологической беременности. При нарушении углеводного обмена происходит активация агрегации тромбоцитов. Это приводит к изменению структуры поверхностной мембраны, что связано с процессом гликирования белков мембраны и дислипидемией. В тромбоцитах изменяется метаболизм арахидоновой кислоты, способствующий повышению уровня тромбоксана А₂ и, соответственно, усилению агрегационных свойств тромбоцитов. Ингибирование в мембранах тромбоцитов Na/K-АТФазы, активация протеинкиназы С, увеличение внутриклеточного уровня кальция нарушают текучесть мембран тромбоцитов. Тромбоциты производят меньше оксида азота и простаглицлина, которые подавляют их взаимодействие с сосудистой стенкой. Концентрация NO-синтазы в тромбоцитах у беременных с ГСД на 50% меньше, чем у беременных без диабета. Увеличение агрегационной активности тромбоцитов при диабете также может быть связано с активацией молекул адгезии, таких как активированный комплекс GPIIb/IIIa, лизосомальный Grp53, тромбоспондин и Р-селектин.

Тромбоцитарный индекс

Для определения активности тромбоцитов и способности к видоизменениям используется один из тромбоцитарных индексов – средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV). В норме MPV составляет 8,9±1,4 фемтолитр. MPV – маркер функции тромбоцитов и их активации. У беременных с ГСД могут отмечаться изменение морфологии и функции тромбоцитов, а также увеличение MPV.

Плазменное звено гемостаза

По мере прогрессирования беременности усиливается коагуляционный потенциал крови (табл. 7).

Таблица 7. Референсные значения показателей плазменного звена гемостаза в начале и в конце неосложненной беременности

Показатель	Референсные значения в начале беременности	Референсные значения в конце неосложненной беременности
Фибриноген, г/л, ↑	2,0-4,0	4,0-6,5
Фактор II, %, =	75-125	100-125
Фактор V, %, =	75-125	100-150
Фактор VII, %, ↑	75-125	150-250
Фактор VIII, %, ↑	75-125	200-500
Фактор IX, %, ↑	75-125	100-150
Фактор X, %, ↑	75-125	150-250
Фактор XI, %, ↓	75-125	50-100
Фактор XII, %, ↑	75-125	100-200
Фактор XIII, %, ↓	75-125	35-75
Антитромбин III, %, ↓	85-110	75-100
Протеин S, %, ↓	80-120	60-80
Протеин C, %, =	65-145	70-150

Как видно из данных, представленных в таблице 7, беременность не оказывает влияния на концентрацию в крови факторов II (протромбина), V (проакцелерина) и XIII (фибринстабилизирующего фактора). В то же время отмечен существенный рост содержания факторов VII (проконвертина), VIII (антигемофильного глобулина), IX (фактора Кристмаса), X (фактора Стюарта-Прауэра), XII (фактора Хагемана) и снижение концентрации фактора XI (фактора Розенталя) во время беременности. Уровень фибриногена в плазме увеличивается с 3-го месяца гестации, достигая своего пика к моменту родов (4,0-6,5 г/л).

Нарушения коагуляционного звена гемостаза при ГСД

Установлено, что плазменные уровни многих факторов свертывания, среди которых фибриноген, факторы VII, VIII, XI, XII, калликреин и ФВ, повышены у больных с нарушением углеводного обмена. Многие исследователи выявили повышение концентрации фибриногена в плазме у беременных с ГСД и прямую

связь между содержанием гликозилированного гемоглобина и уровнем фибриногена.

Состояние антикоагулянтной системы при ГСД

При ГСД происходит снижение активности одного из важных антикоагулянтов – антитромбина III (АТ III). Показано снижение активности АТ III у беременных с ГСД, и установлено, что активность АТ III обратно коррелирует со степенью гликозилирования белков плазмы. Причиной снижения активности АТ III является его неферментативное гликозилирование.

Данные относительно протеина С являются противоречивыми: некоторые исследователи показали снижение его активности при нарушении углеводного обмена, а другие – сообщили о повышении концентрации протеина С и его кофактора – протеина S. Установлена отрицательная корреляция между уровнем протеина С и значениями гликемии.

Фибринолиз

Помимо изменений в плазменной системе коагуляции, у беременных с ГСД также возникают нарушения системы фибринолиза, что проявляется снижением этого процесса и создает условия для развития прокоагулянтного состояния. PAI-1 считается главным фактором, ответственным за ингибирование фибринолитической активности. Гипергликемия сопряжена с увеличением секреции PAI-1. Это обуславливает снижение фибринолитической активности. Основной причиной повышения уровня PAI-1 является инсулинорезистентность, которая приводит к развитию тромботических состояний.

При нарушении углеводного обмена возникают выраженные изменения со стороны всех звеньев системы гемостаза. Для беременных с ГСД характерны повышение активности сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев системы гемостаза и снижение активности фибринолиза. ГСД – важный предиктор развития нарушений в системе гемостаза и возможных венозных тромбоэмболий при беременности.

ДАЙДЖЕСТ

Противовоспалительная активность ЗОЛОТАРНИКА обыкновенного

ЗОЛОТАРНИК обыкновенный (*Solidago virgaurea*) применяется в традиционной медицине для лечения симптомов различных воспалительных заболеваний, в первую очередь цистита. На данный момент известны многочисленные эффекты экстракта ЗОЛОТАРНИКА: антимикробный, противогрибковый, диуретический, анальгетический, противовоспалительный*. Однако механизмы противовоспалительной активности *S. Virgaurea* были изучены недостаточно. Целью данного исследования было изучить противовоспалительное действие фенольной фракции надземной части ЗОЛОТАРНИКА, а также выделить основные активные компоненты и определить их эффекты в эксперименте.

Методы. Анализ фенольной фракции ЗОЛОТАРНИКА проводился с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Противовоспалительная активность компонентов (в концентрации 25 и 50 мг/кг) оценивалась на модели индуцированного каррагинаном отека. Эта модель используется для оценки

эффективности противовоспалительных препаратов. Уровни провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β) – измерялись в воспалительном экссудате с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Были выделены четыре активных компонента: 3,5-О-дикофеиллинная кислота (1), 3,4-О-дикофеиллинная кислота (2), 3,4,5-О-трикофеиллинная кислота (3) и 4,5-О-дикофеиллинная кислота (4). Все они показали достоверное противовоспалительное действие. Наибольшую результативность продемонстрировал третий компонент. Он показал значительную активность в снижении отека через 3 ч (88% активности индометацина в концентрации 10 мг/кг). Выделенные активные компоненты показали выраженное ингибирующее действие на гиперпродукцию ФНО и ИЛ-1β.

Выводы. В данном исследовании было отмечено, что компоненты ЗОЛОТАРНИКА оказывают значительный статистически достоверный противовоспалительный эффект, сопоставимый с индометацином. Более того, результаты доказывают, что четыре компонента ЗОЛОТАРНИКА подавляют наиболее значимые провоспалительные цитокины ФНО и ИЛ-1β. Трикофеиллинная кислота, входящая в состав ЗОЛОТАРНИКА, проявляла намного более высокую активность в отношении снижения концентрации ФНО и ИЛ-1β, чем остальные исследованные компоненты и индометацин (8,44±0,62 и 5,83±0,57 пг/мл против 12,60±1,30 и 52,91±5,20 пг/мл соответственно).

Shahira M. Ezzat et al. In vivo anti-inflammatory activity of caffeoylquinic acid derivatives from *Solidago virgaurea* in rats. *Pharmaceutical Biology*, 2016 Jun 1: 1-7.

Подготовил Игорь Кравченко

ЦИСТО-АУРИН®

ЭКСТРАКТ ЗОЛОТАРНИКА 300 мг

Натуральна АЛЬТЕРНАТИВА в лікуванні ЦИСТИТУ!

- чинить АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ та ПРОТИГРИБКОВУ дію
- усуває ЗАПАЛЕННЯ, СПАЗМ та БІЛЬ
- потужний ДІУРЕТИК



для дорослих та дітей з 12 років
20 таблеток
НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

ЦИСТО-АУРИН®
рослинний уроантисептик

екстракт золотарника

esparma

www.esparma.com.ua