

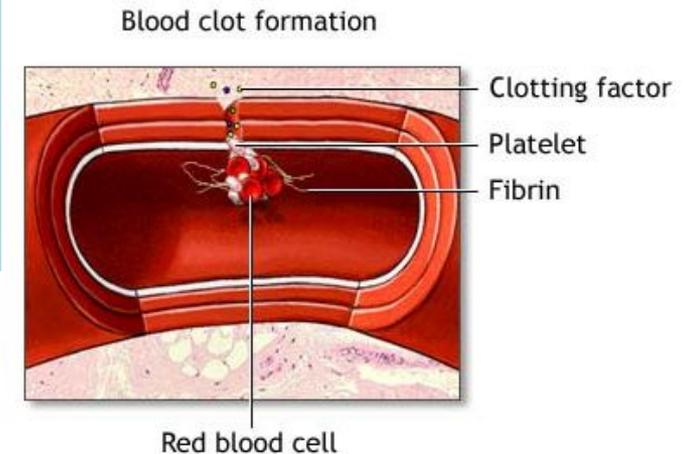
Лекция 1.1. Современные представления о функционировании системы гемостаза

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой – предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбирования последних при повреждениях ...

Функции системы гемостаза

- Активация коагуляционных механизмов в ответ на повреждение
- Предотвращение спонтанной коагуляции
- Восстановление тканевой перфузии после завершения процесса заживления раны (фибринолиз)



Первичный гемостаз

Тромбоцитарная система.
Активируется при контакте с коллагеновыми волокнами повреждённых сосудов или стенкой сосудов при остановке кровотока

Высвобождение фосфолипидов и сосудосуживающих веществ

Сужение сосудов ← Симпатические нервы

Обратимая агрегация

Необратимая агрегация

Фибрин + Клетки крови

Смешанный тромб

Плазминоген
ТАП, урокиназа (трипсин, стрептокиназа)

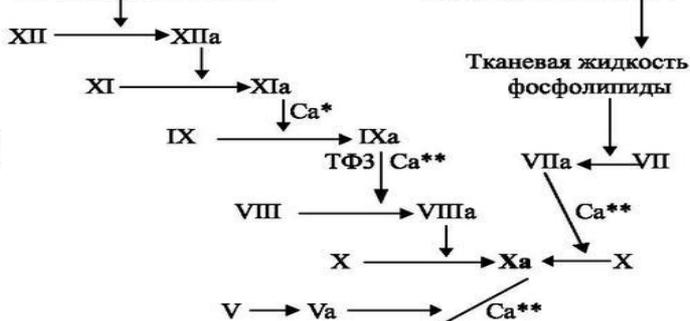
Тканевые системы

Вторичный гемостаз

Внутрисосудистая система:
плазменная тромбокиназа активируется в течение нескольких минут

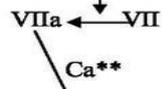
Тканевая система:
тканевая тромбокиназа активизируется в течение нескольких секунд

Контактная активация

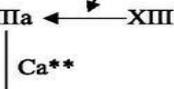


Повреждение тканей

Тканевая жидкость
фосфолипиды



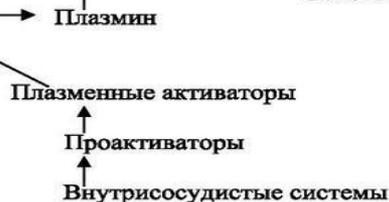
Тромбин ← Протромбин Ca²⁺



Фибрин ← Фибриноген

Фибрин мономеры

Растворимые фибринопептиды + Обломки клеток



a — активная форма, Ca²⁺ — ионы кальция.

Интегральная схема системы гемостаза

Компоненты системы гемостаза

- Сосудисто-тромбоцитарное звено
- Система свертывания (коагуляции) крови
- Антикоагулянты
- Фибринолитическая система

Последовательность свертывания крови

- образование компонентов, активирующих протромбин (тканевая жидкость, фосфолипиды);
- превращение протромбина в тромбин под влиянием этих ферментов;
- превращение фибриногена в фибрин под влиянием тромбина.

Свертывание крови может инициироваться в двух случаях:

- при разрушении ткани в результате воздействия на нее некоего повреждающего (механического, физического, химического) фактора. В результате повреждения ткани в кровотоке и вне его появляются остатки разрушенных клеток и клеточных мембран. В этом случае свертывание крови развивается за счет действия активных факторов свертывания, выделяющихся из поврежденных тканей. Этот процесс обозначается как *внешний механизм свертывания крови*.
- при изменении и повреждении (альтерации) эндотелия сосудов без физического разрушения последних. В этом случае говорят о *внутреннем механизме свертывания крови*, при котором образование тромбов инициируется биологически активными веществами, выделяющимися эндотелием сосудов и тромбоцитами. Именно такой процесс тромбообразования может приводить к серьезным нарушениям микроциркуляции и гемодинамики.

Физиологические механизмы свертывания крови

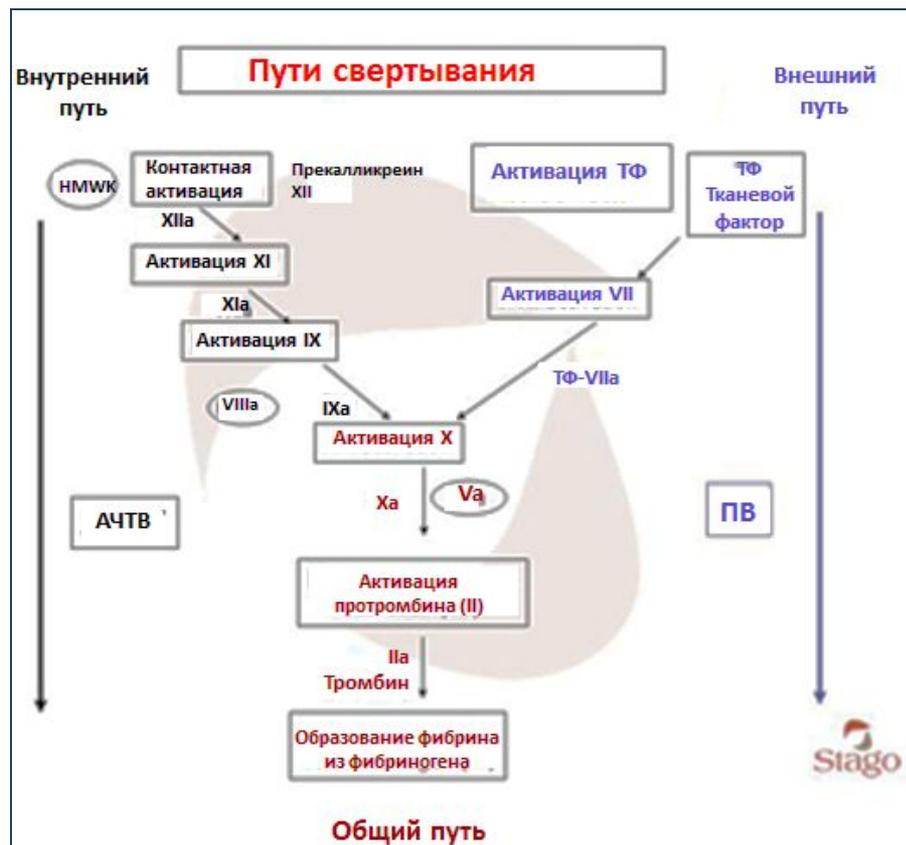
В процессе свертывания крови сопряжены два физиологических механизма: клеточный и плазменный механизмы гемостаза.

- *Клеточный механизм гемостаза* обеспечивает агрегацию (склеивание между собой) форменных элементов крови, их прикрепление к эндотелию сосудов (*адгезию*) и выделение из них веществ, активирующих каскадный процесс свертывания крови за счет плазменных факторов гемостаза.
- *Плазменный механизм гемостаза* обеспечивается плазменными факторами свертывания крови и завершается процессом *фибринообразования* (образование сгустка крови), *ретракцией* кровяного сгустка и, в дальнейшем, его рассасыванием (*фибринолизом*).

Внутренний механизм тромбообразования. Клеточный гемостаз

Внутренний механизм каскадной активации плазменных факторов свертывания крови запускается повреждением (альтерацией) эндотелия сосудистой стенки. Повреждение эндотелия сосудов приводит к инициации двух процессов: обнажению адгезивных белков субэндотелия и активации тромбоцитов. Активация тромбоцитов вызывает увеличение количества адгезивных рецепторов на их мембране. Белковые вещества – тромбоспондин, фактор Виллебранда, фибриноген образуют своеобразные «мостики» между рецепторами тромбоцитов и рецепторами белков субэндотелиального слоя микрососудов. Этап клеточного гемостаза завершается тем, что на поврежденном участке сосудистой стенки оседает и закрепляется слой тромбоцитов тесно связанных как между собой, так и с субэндотелием сосудов.

Образовавшаяся тромбоцитарная прослойка, белки субэндотелия, а также кининоген плазмы крови являются активаторами плазменного XII фактора свертывания крови (фактора Хагемана).

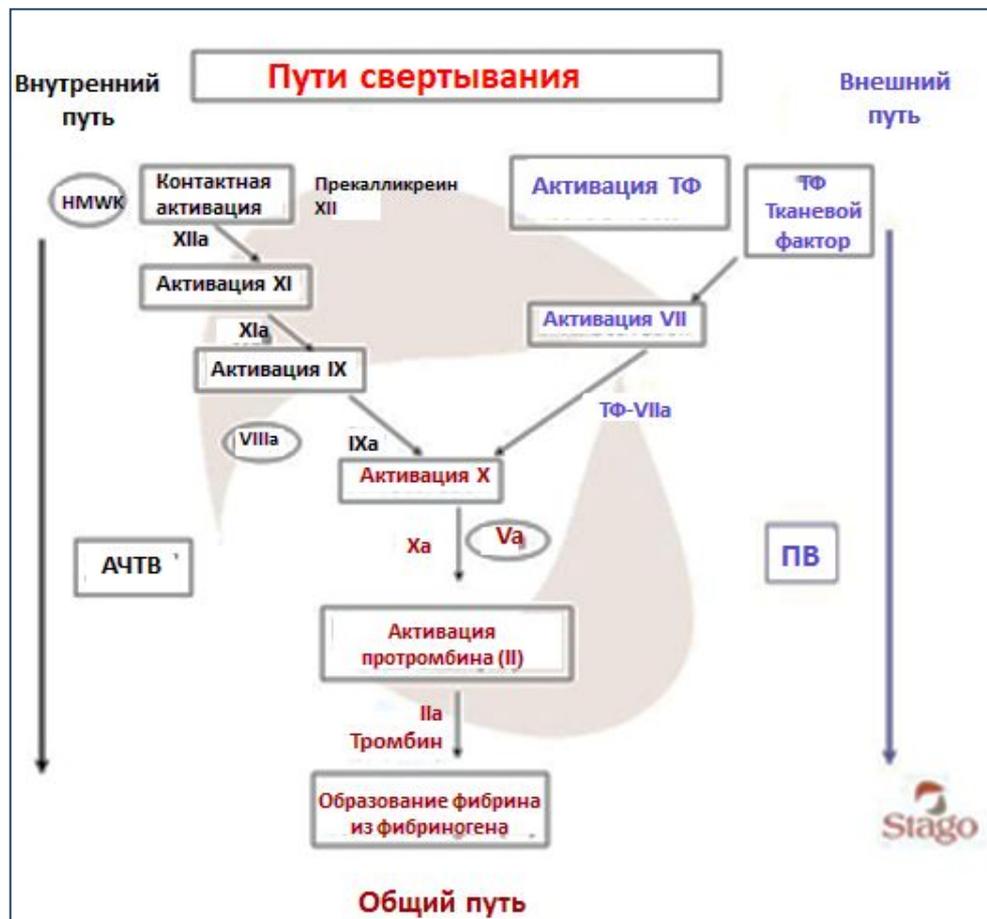


Внутренний механизм свертывания. Плазменные факторы свертывания

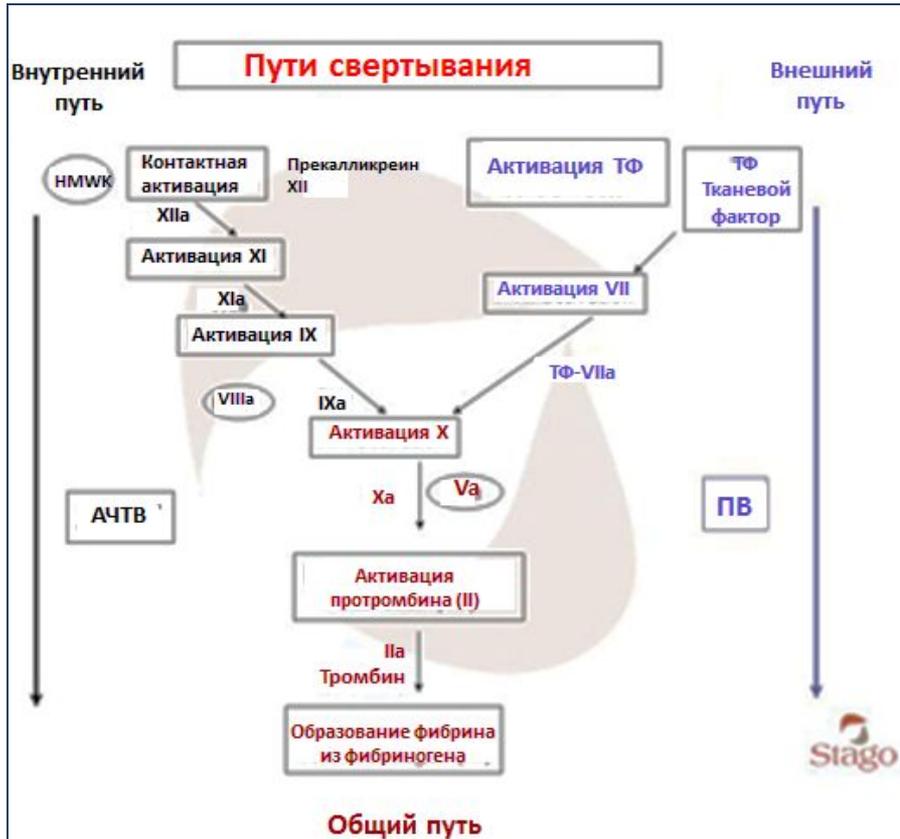
Фактор Хагемана активирует плазменный фактор свертывания – XI фактора (в активном состоянии - фактор XI a).

Фактор XIa в присутствии ионов Ca^{++} и фосфолипидов активирует фактор IX фактор, который, образуя протромбиназный комплекс с VIII фактором и ионами Ca^{++} , активирует X фактор.

Общий путь - активированный X фактор (фактор Xa) в комплексе с V фактором (проакселерином), ионами Ca^{++} и фосфолипидами образует активный фермент, преобразующий фактор II (протромбин) в тромбин (фактор IIa). Под действием тромбина в присутствии ионов Ca^{++} происходит образование фибрина из фибриногена (фактор I) с последующей стабилизацией фибрина XIII плазменным фактором свертывания (фибриностабилизирующий фактор)



Внешний механизм свертывания. Плазменные факторы свертывания



Внешний механизм свертывания крови инициируется факторами свертывания, выделяющимися из поврежденных тканей. Фактор III (тканевый тромбопластин), взаимодействуя с VII фактором (проконвертином) и ионами Ca^{++} , переводит фактор VII в активное состояние (VIIa), который, в свою очередь, активирует фактор X). **Общий путь** - активированный X фактор (фактор Xa) в комплексе с V фактором (проакселерином), ионами Ca^{++} и фосфолипидами образует активный фермент, преобразующий фактор II (протромбин) в тромбин (фактор IIa). Под действием тромбина в присутствии ионов Ca^{++} происходит образование фибрина из фибриногена (фактор I) с последующей стабилизацией фибрина XIII плазменным фактором свертывания (фибринстабилизирующий фактор)

Модели активации системы гемостаза

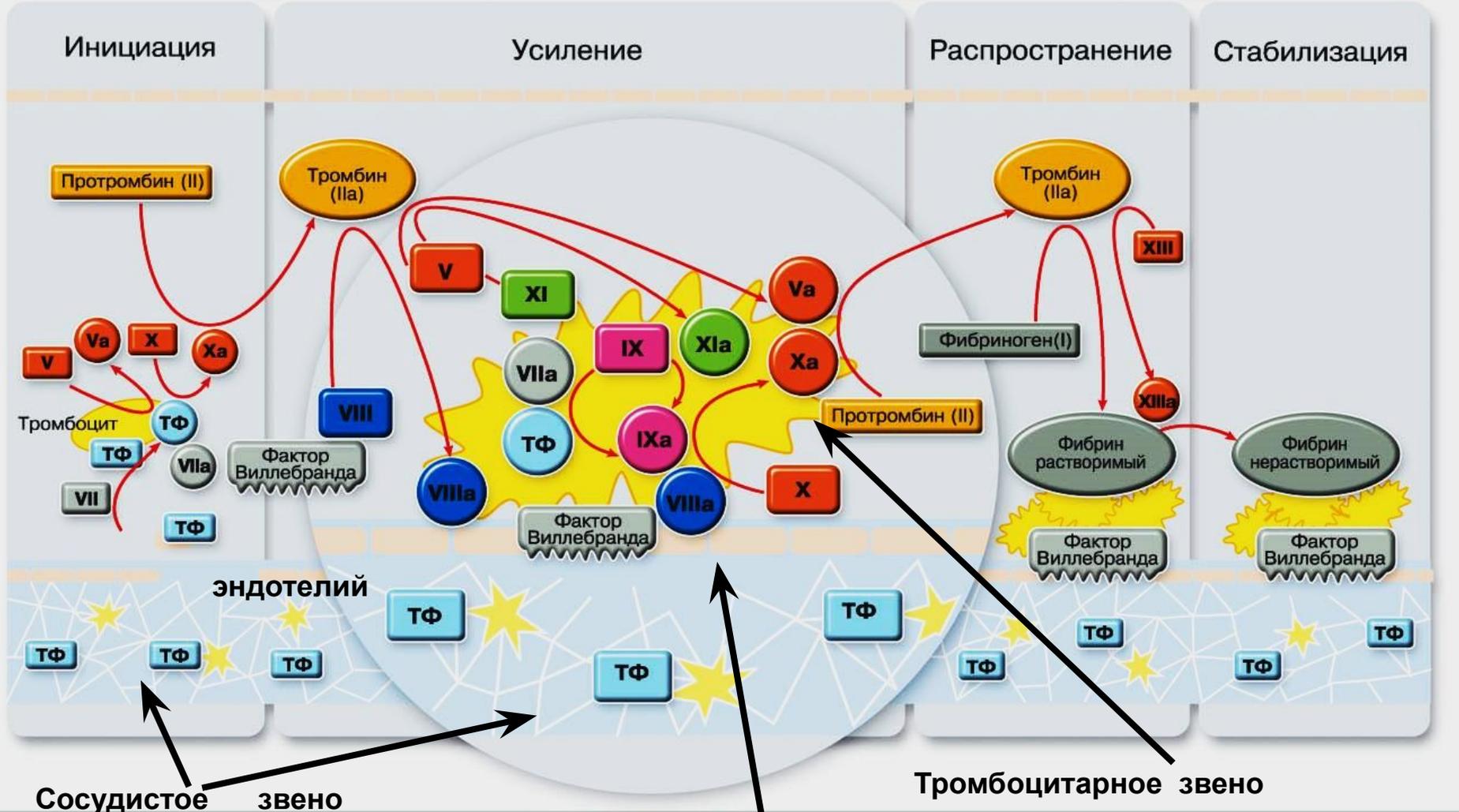
Классическая каскадная

- 3 фазы : первичная реакция, образование тромбина, образование фибрина
- Процесс свертывания запускается 2-ми путями
- Факторы свертывания в плазме в неактивной форме
- Активированные факторы являются активаторами для других факторов

Каскадно-матричная

- 3 фазы : инициации свертывания, усиления, распространения
- Разделения на внутренний и внешний механизм – нет
- Комплекс TF-VIIa активирует факторы X, IX, а факторы XIIa, XIa могут активировать VII фактор
- Тромбин на начальной стадии свертывания является активатором тромбоцитов и факторов коагуляции (VIII, V) благодаря включению механизма положительной обратной связи
- **Все процессы происходят на клеточных поверхностях**

СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Плазменно-коагуляционное звено (факторы коагуляции, фибринолиза, антикоагулянты)

Обозначения: ТФ – тканевой фактор, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII – факторы свертывания крови, то же с приставкой «а» - активированные факторы свертывания крови. Момот А.П., 2010

Каскадно-матричная модель активации системы гемостаза –

путь активации тканевым фактором

Инициация

- Характерно резкое увеличение количества VIIa при выбросе (TF) и образование небольшого количества тромбина по внешнему пути
- Основная роль тканевого фактора – обеспечить формирование «тромбинового взрыва»
- Комплекс (TF-VIIa) активирует XI, IX и X факторы
- Активация фактора X комплексом TF-FVIIa блокируется ингибитором тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor (TFPI))

Усиление

- Происходит усиление коагуляционных реакций и активация тромбоцитов тромбином
- Ха и его кофактор Va образуют расширение и распространение коагуляции с формированием комплекса FVIII/FIXa (теназного), затем FVa/Fxa (протромбиназного) комплекса на поверхности активированных тромбоцитов, с последующей активацией перехода протромбина в тромбин

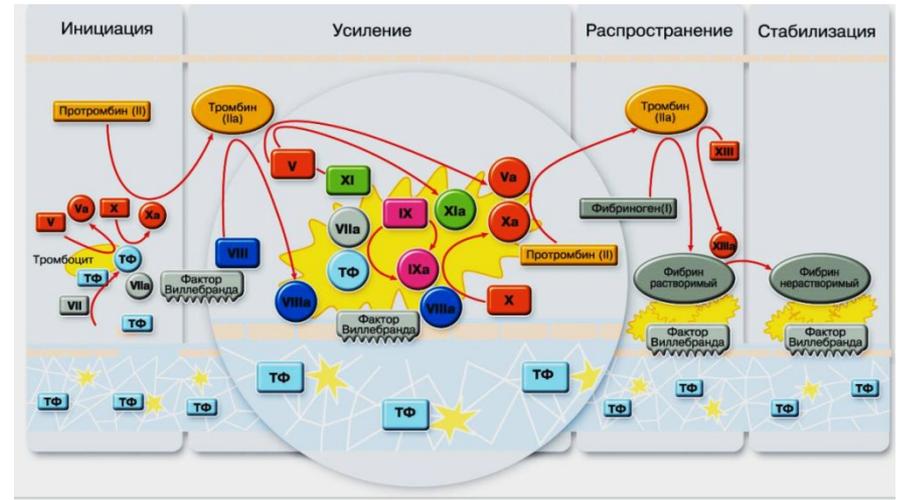
Распространение

- Генерация большого количества тромбина («тромбиновый взрыв»)
- Далее тромбин активирует дальнейшие пути образования фибрина для формирования каркаса тромба в месте повреждения и его стабилизации

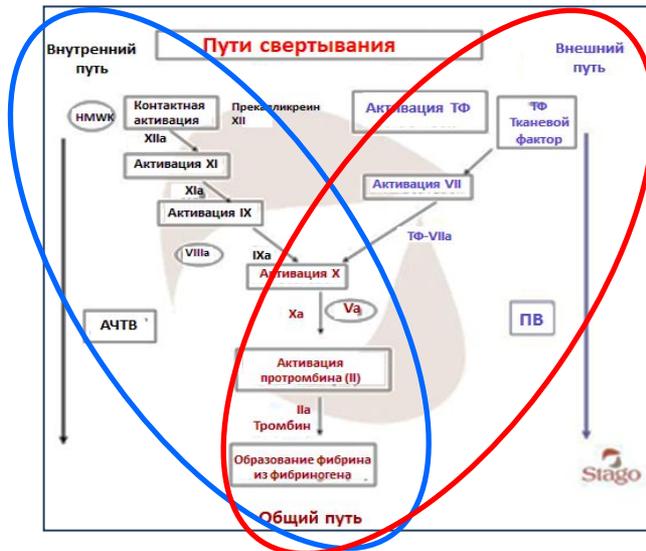
Каскадно-матричная модель активации системы гемостаза

Выделение указанных этапов коагуляции:

- Отражает физиологические механизмы свертывания крови, протекающие в условиях *in vivo*
- Позволяет уточнить патогенез клинических состояний, связанных с дефицитом XI и XII факторов (отсутствие выраженной кровоточивости)
- Объясняет гемостатическую эффективность рекомбинантного активированного коагуляционного фактора VII



Классическая каскадная модель



Классическая каскадная модель с разделением на внутренний наглядной и внешний механизм свертывания не утратила своей актуальности, поскольку является более пригодной для понимания базовых методов лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза, основанных на исследованиях с искусственной стимуляцией системы гемостаза коагином, элаговой кислотой, тромбопластином, коагулазами из ядов змей

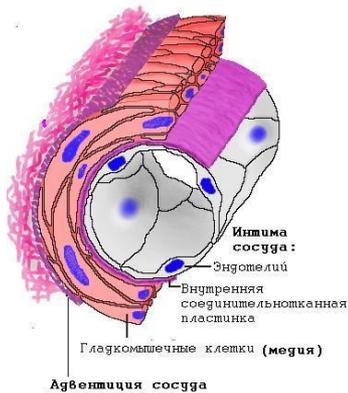
Компоненты системы гемостаза

Сосудисто-тромбоцитарное звено

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (первичный, временный) обеспечивает начальную остановку кровотечения в зоне микроциркуляции путем образования тромбоцитарной пробки в месте повреждения сосуда

Эндотелий сосудов обладает рядом свойств, которые обеспечивают его тромбогенные и атромбогенные свойства, участие в регуляции тонуса сосудов, а также воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

Функции эндотелия	Основные маркеры
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA, простациклин, тромбомодулин, протеин С
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2, тромбоксан



Компоненты системы гемостаза

Сосудистое звено

Атромбогенность сосудистой стенки связана со способностью эндотелия :

1. Продуцировать простаглицлин. Он связывается с рецепторами на мембране тромбоцита. Это ведет к активации аденилатциклазы, благодаря этому растет количество цАМФ. Последний ингибирует агрегацию тромбоцитов, подавляя метаболизм арахидоновой кислоты и поступление кальция в тромбоциты
- 2 . Удалять из кровотока активированные факторы коагуляционного гемостаза
3. Связывать тромбин на мембране эндотелия через взаимодействие с тромбомодулином и модулировать тромботический потенциал тромбина
4. Продуцировать тканевой активатор плазминогена (ТАП, t-PA)

Компоненты системы гемостаза

Сосудистое звено

Причины изменения антитромбогенных свойств эндотелия

1. Экзогенные (механические повреждения, лучевое воздействие, гипер- и гипотермия, токсичные вещества, в том числе лекарственные средства)

2. Эндогенные факторы (антитела и иммунные комплексы, медиаторы воспаления, фактор некроза опухоли, лейкоцитарные ферменты)

При метаболических поражениях сосудов (при сахарном диабете, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии) эндотелий сохраняет морфологическую целостность, но утрачивает тромборезистентность.

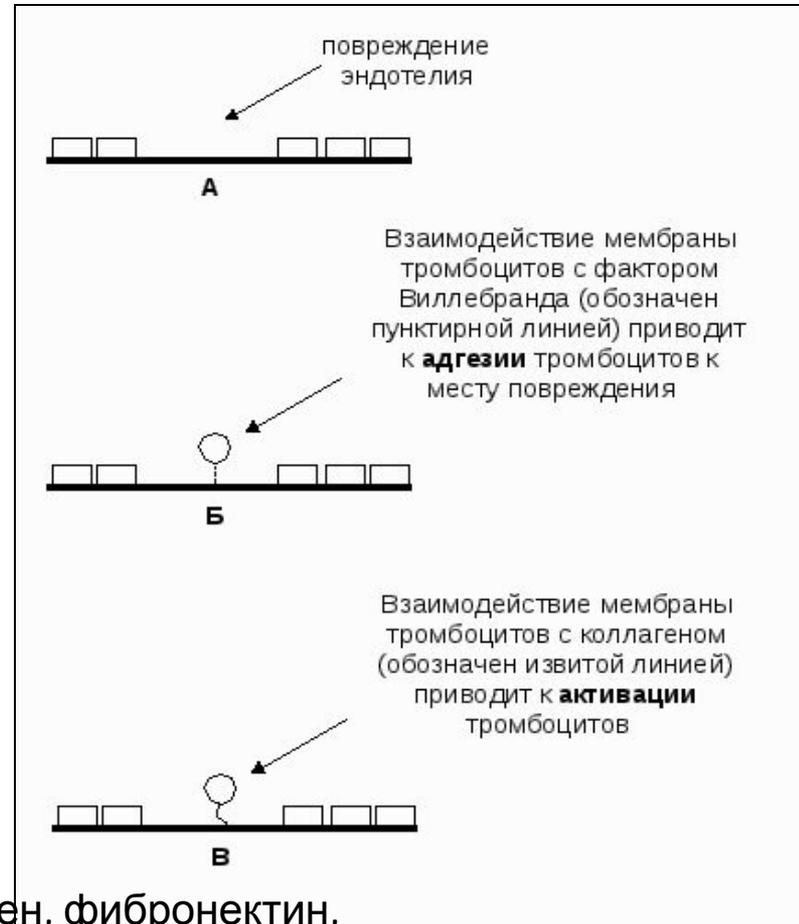
Основные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции	
Оксид азота ↓	Снижение антитромбогенных свойств эндотелия
Тканевой активатор плазминогена –ТПА ↓	
Простациклин ↓	
Тромбомодулин ↓	
Ингибиторы активации плазминогена (РАI- 1)	Усиление тромбогенных свойств эндотелия
Гомоцистеин ↑	
Молекулы адгезии ↑	
Фактор Виллебранда (количество) ↑	

Компоненты системы гемостаза

Тромбоцитарное звено

Тромбоциты играют важную роль в первичном сосудисто-тромбоцитарном гемостазе и плазменных реакциях свертывания благодаря их реакционным способностям к образованию агрегатов и адгезии к чужеродным поверхностям. Этот механизм запускается повреждением (альтерацией) эндотелия сосудистой стенки, что приводит к инициации двух процессов: обнажению адгезивных белков субэндотелия и активации тромбоцитов.

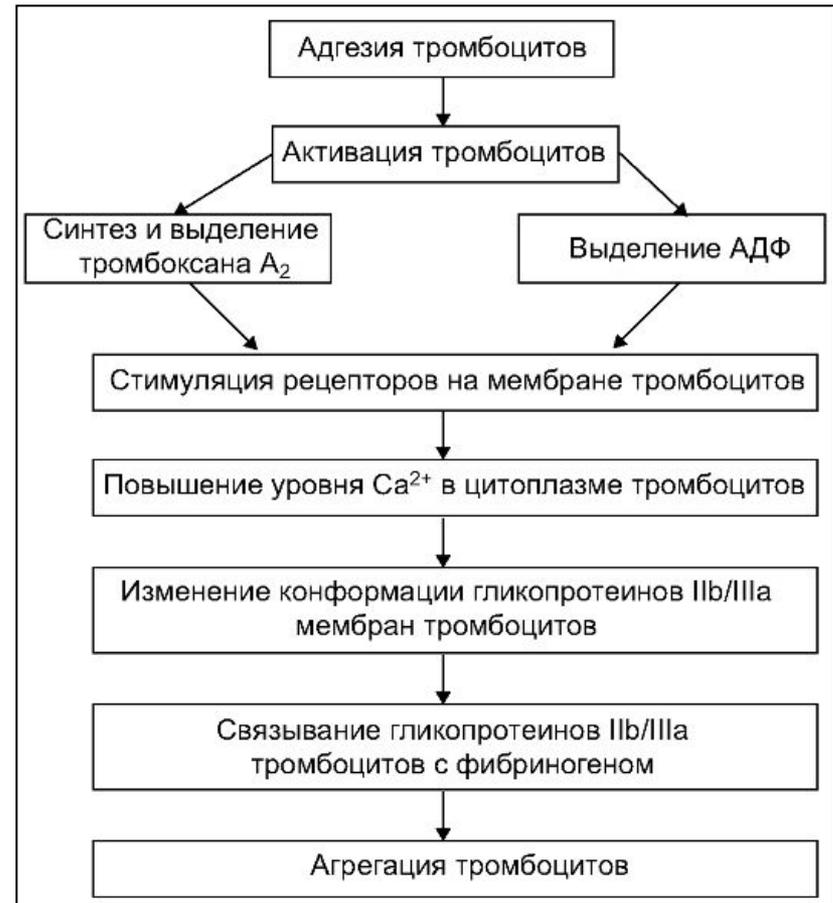
Адгезивные белки субэндотелия (коллаген, фибронектин, тромбоспондин, фактор Виллебранда) связываются с рецепторами (интегринами) тромбоцитов и способствуют их прикреплению (адгезии) к субэндотелию сосудов при их повреждении.



Компоненты системы гемостаза

Тромбоцитарное звено

Биологически активные вещества (фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ), АДФ, тромбин, катехоламины и серотонин), выделяющиеся из поврежденных клеток эндотелия сосудов, активируют тромбоциты. Указанные активаторы тромбоцитов соединяются с рецепторным аппаратом этих клеток, что приводит к повышению уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что способствует дегрануляции α -гранул тромбоцитов, выходу из этих гранул таких биологически активных белков, как тромбоспондин, фактор Виллебранда, фибриноген, которые в свою очередь обеспечивают агрегацию. Белковые вещества – тромбоспондин, фактор Виллебранда, фибриноген образуют своеобразные «мостики» между рецепторами тромбоцитов и рецепторами белков субэндотелиального слоя микрососудов



Компоненты системы гемостаза

Тромбоцитарное звено

Наибольшее значение для гемостатических реакций имеют тромбоцитарные рецепторы, являющиеся гликопротеинами (GP)). Большинство рецепторов тромбоцитов сформированы как белковые комплексы из разных молекул гликопротеинов. В таблице представлены наиболее значимые гликопротеины тромбоцитов и их комплексы.

Глико-протеины	Структура и обозначение	Белковый комплекс на тромбоцитах	Лиганд	Значение для гемостатических реакций
GP I	Субъединица Ia	GP Ia/IIa	Фактор Виллебранда	Полноценная адгезия тромбоцита к коллагену
	Субъединица Ib		Тромбин	Полноценная тромбин-агрегация
GP II	Субъединица IIa	GP IIb/IIIa	Фибриноген	Агрегации тромбоцитов всех видов
	Субъединица Iib		Фибронектин	
GP III	Субъединица IIIa или IIb	GP IIIa	Рецептор для фибриногена	Агрегации тромбоцитов всех видов
GP IV			Коллаген Тромбоспондин	Агрегации тромбоцитов всех видов
GP V		GP Ib/V/IX	Активированные факторы X и V	Тромбин-агрегация с реализацией локального свертывания крови в зоне тромбирования сосуда

Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

В плазменную ферментную систему входят факторы свертывания, содержащиеся в плазме. По своей природе они относятся к белкам — сериновым протеазам и неферментным белкам. Все факторы организованы в систему, условно поделенную на внешний (основной) и внутренний пути инициации коагуляции. Процесс свертывания крови рассматривается как цель

Нумерация	Наименование	Содержание в плазме		Период полужизни в крови, дни	Минимальный уровень, необходимый для гемостаза
		г/л	% активности в нормальной плазме		
I	Фибриноген	1,8-3,5	-	3-5	0,8 г/л
II	Протромбин	около 0,1	80-120	2,5	30%
III	Тканевый тромбопластин	0	0	?	-
V	Ас-глобулин	около 0,01	70-150	0,5-1,0	10-15%
VII	Проконвертин	около 0,005	80-120	2-3 часа	10-20%
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)	0,01-0,02	70-150	0,5-0,7	20-35%
IX	Фактор Кристмаса (PТC)	около 0,005	70-130	1,0-1,3	20-30%
X	Фактор Стюарта-Прауэра	около 0,01	80-120	1,3-2,0	20-25%
XI	PТA-фактор	около 0,005	70-130	2,5-3,5	?
XII	Фактор Хагемана	около 0,03	70-150	2,0-3,0	?
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	0,05-0,08	70-140	5,0-10,0	>5%
-	Фактор Виллебранда	0,05 мкМ	варьирует	1,0-3,0	?

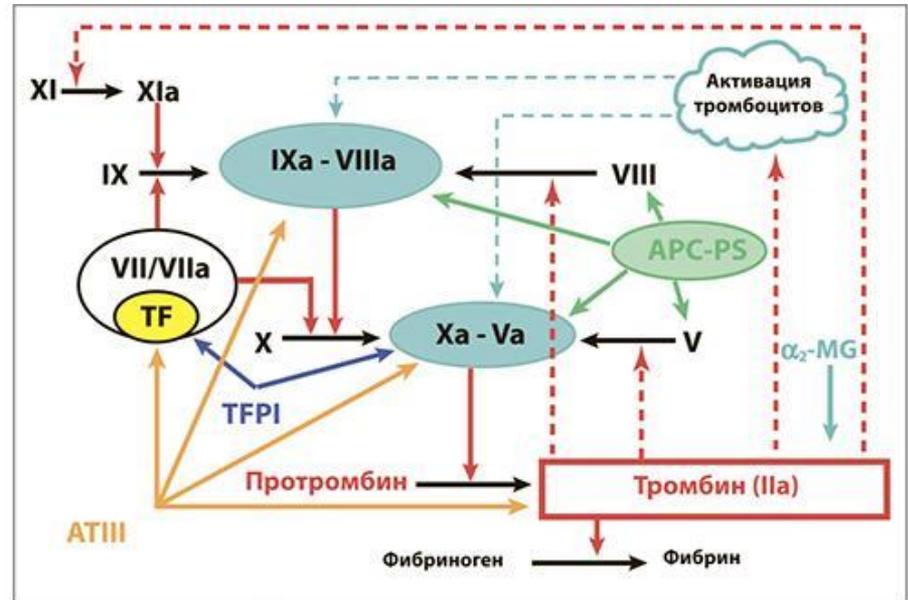
Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

Важнейшим продуктом последовательных биохимических реакций по внешнему и внутреннему пути свертывания крови является тромбин (фактор IIa). Он играет ключевую роль в усилении процесса свёртывания крови. Тромбин, связанный с рецептором GPIIb-V-IX, вычленяет фактор VIII из комплекса с фактором Виллебранда, активирует его. Фактор VIIIa остаётся на тромбоцитарной поверхности, формируя «теназный комплекс». Тромбин активирует фактор V, который выделяется в процессе секреции из альфа-гранул тромбоцитов (TP). Фактор Va также остаётся на поверхности активированных TP, формируя «протромбиназный комплекс».

Параллельно тромбин активирует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ), который тормозит развитие фибринолиза и позволяет сформироваться плотному гемостатическому тромбу, достаточному для надёжной остановки кровотечения и развития репаративных реакций сосудистой стенки.

Мишени тромбина в сосудистом русле

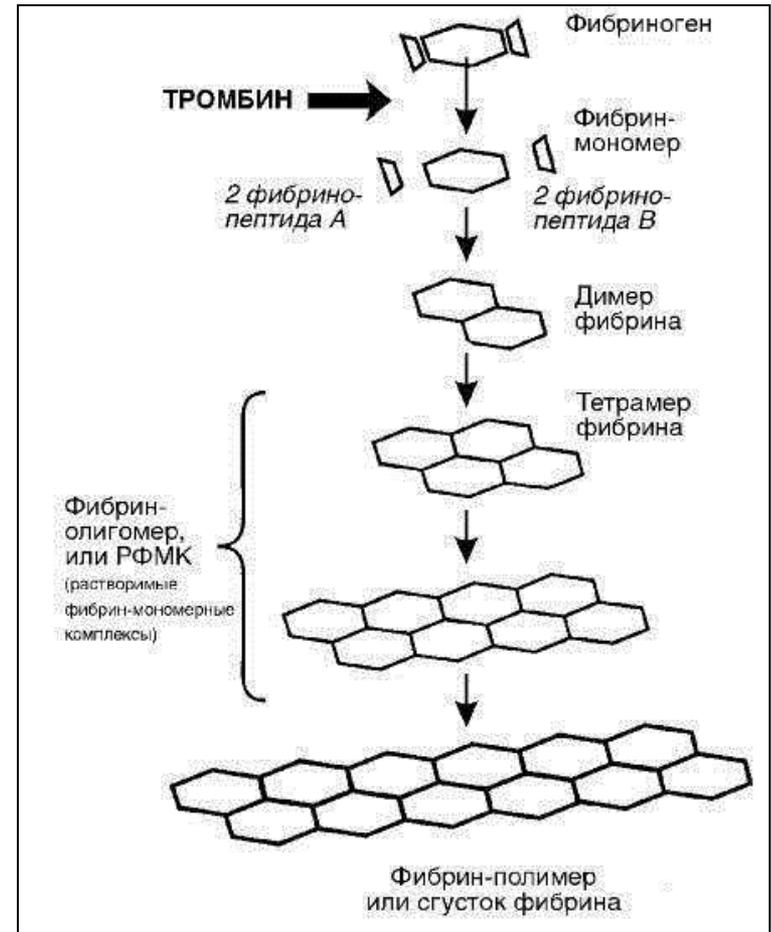


Условные обозначения: α_2 -MG – α_2 -макроглобулин; TF – тканевой фактор; APC – активированный протеин C; PS – протеин S; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора; AT III – антитромбин III.

Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

Тромбин соединяется с фибриногеном и отщепляет конечные последовательности от α - и β -цепей – 2ФПА и 2ФПВ. Образуются растворимые мономеры фибрина. Тромбин переводит фибриноген в нерастворимый фибрин-полимер, активирует ф. XIII и стабилизирует фибрин-полимер, ведет к образованию нерастворимого фибринового сгустка. Параллельно тромбин активирует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ), который тормозит развитие фибринолиза и позволяет сформироваться плотному гемостатическому тромбу, достаточному для надёжной остановки кровотечения и развития репаративных реакций сосудистой стенки.

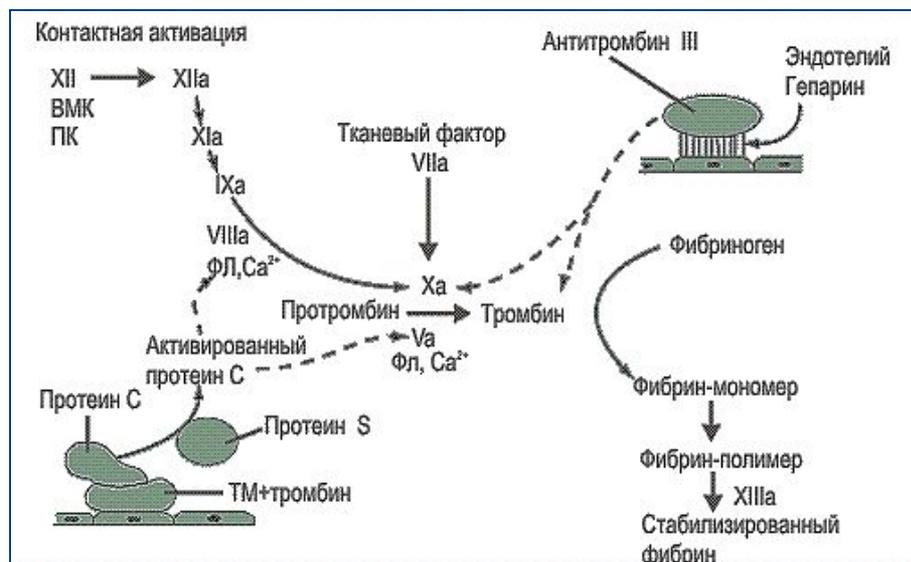


Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

Свертыванию крови вне зоны образования внутрисосудистого тромба препятствует ряд ингибиторов процесса свертывания, которые в целом образуют *антикоагулянтную систему крови*, основным направлением деятельности которой является инактивация тромбина. В нормальных условиях процесс образования тромба ограничивается определенными механизмами:

1. Тромбин в токе крови ингибируется антитромбином III.
2. На интактных эндотелиальных клетках тромбин связывается с тромбомодулином (ТМ), при этом тромбин теряет свои коагуляционные свойства и одновременно приобретает способность активировать антикоагулянт - протеин С.
3. Эндотелиальные клетки усиливают инактивацию коагуляционных факторов антитромбином и ТФР1 преимущественно за счет наличия на поверхности гепариноподобных гликозаминогликанов.
4. По мере удаления от места повреждения снижается прокоагулянтный стимул и возрастает антикоагулянтный.



Физиологические антикоагулянты и механизмы их действия

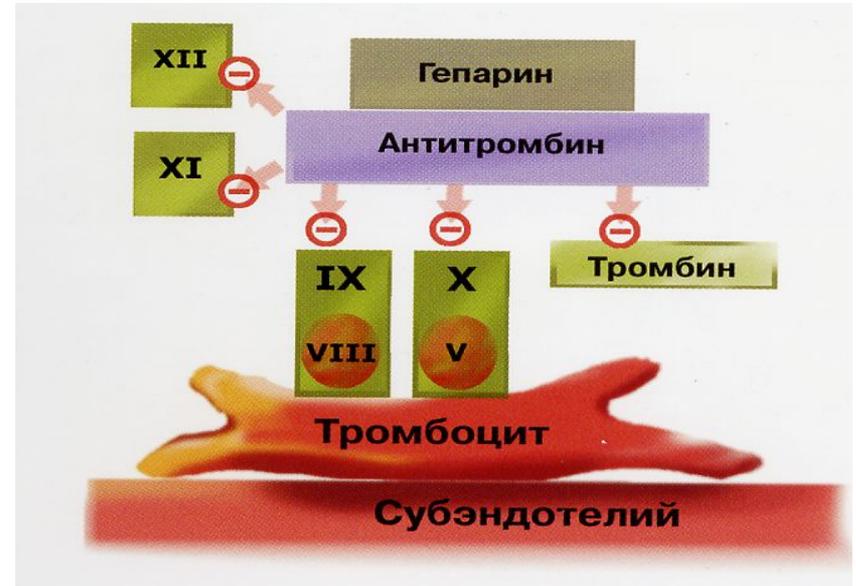
N п/п	Физиологический антикоагулянт	Механизмы действия
1	Тромбомодулин	Рецепторный белок тромбоцитов, блокирующий тромбин, в комплексе с которым активирует белки C+S.
2	TAFI (ингибитор тканевого пути свертывания)	Ингибитор комплекса «ТФ-ФVIIa-ФХа-Ca ⁺⁺ ».
3	Антитромбин III (АТ-III, плазменный антитромбин)	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и, в меньшей степени, других ферментных факторов свертывания. Плазменный кофактор гепаринов и пентасахаридов.
4	Гепарины, пентасахариды	Образуют комплексы с АТ-III, превращая последний в быстродействующий антикоагулянт. Резко усиливают выброс эндотелием TAFI.
5	Кофактор гепарина II	Образует комплекс с гепарином, особенно активен в плазме, лишенной АТ-III.
6	Протеин С	Витамин К-зависимый ингибитор факторов Va и VIIa, в комплексе с протеином S активирует фибринолиз. Активируется комплексом «тромбин-тромбомодулин».
7	Протеин S	Витамин К-зависимый кофактор протеина С.
8	β_2 -гликопротеин 1	ГП, встроенный в ФЛ мембраны. Неспецифический ингибитор факторов X и II.
9	Аннексин V	Один из мембраносвязанных ГП, ингибирующий взаимодействие ферментных факторов свертывания крови между собой на ФЛ мембранах.
10	α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин	Неспецифические антипротеазы со слабым антикоагулянтным действием.

Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

Антитромбин III (АТ) является наиболее значимым ингибитором системы свертывания крови. Помимо тромбина АТ ингибирует также фактор Ха, IX, XI, XII и каллекреин. Потенцирующее действие на АТ оказывает гепарин, вырабатываемый тучными клетками. После образования комплекса протеазы с антитромбином III гепарин высвобождается и может связываться с другими молекулами антитромбина III. Такое «каталитическое» ускорение активности антитромбина III гепарином названо гепарин-кофакторной активностью, которая требуется для полного антикоагулянтного действия гепарина в плазме.

В ходе нормального гемостаза антитромбин III активируется путём связывания с гепариноподобными гликозаминогликанами (гепаранами), находящимися на поверхности эндотелиальных клеток.



Физиологическое значение антитромбина III подтверждает выраженная тенденция к тромбозам при врожденном дефиците ингибитора, встречающаяся в популяции с частотой 1 : 5 000

Компоненты системы гемостаза

Плазменное звено

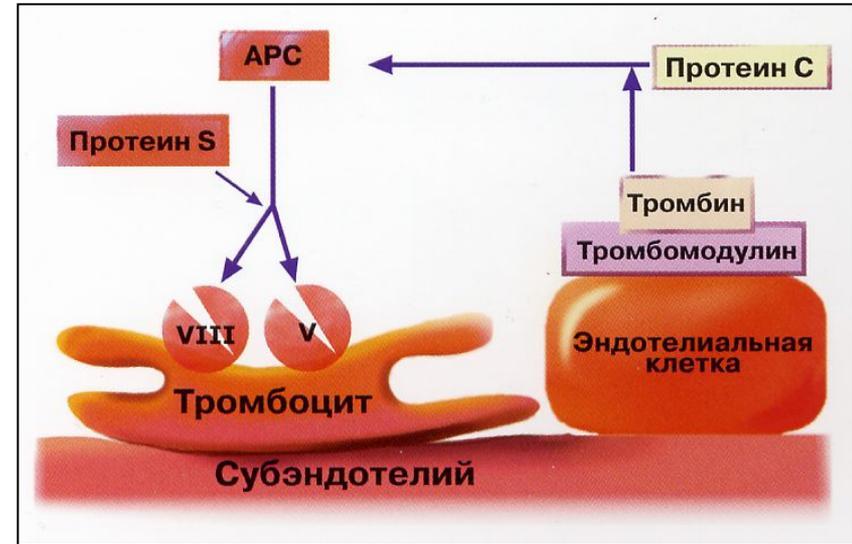
Система протеина С включает непосредственно сам протеин С и кофактор – протеин S. Другими компонентами являются мембранный белок тромбомодулин (ТМ), рецептор протеина С на эндотелиальных клетках и С4-связывающий протеин.

Протеин С – витамин-К-зависимый белок плазмы, синтезируется в печени.

Активированный протеин С (АПС) является специфической сериновой протеазой. Основная функция его в гемостазе инактивация факторов Va и VIIIa. Помимо этого он инактивирует PAI, что приводит к усилению фибринолиза.

Активация протеина С происходит на поверхности эндотелиальных клеток. Протеин С связывается с РПСЭК и контактирует с комплексом тромбин-тромбомодулин.

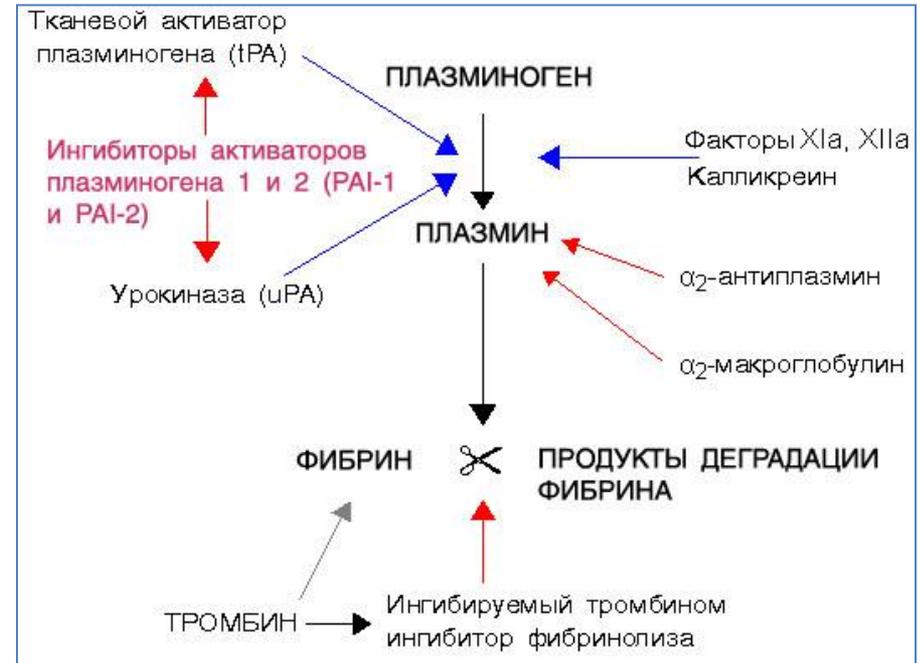
Происходит протеолиз неактивного протеина С и образование его активной формы (АПС). АПС способен инактивировать факторы Vi VIII, расположенные на поверхности активированных тромбоцитов в присутствии ионов Ca. Протеин S является кофактором этой реакции. Механизм инактивации факторов Vi VIII заключается в их лизисе.



Протеин S – витамин-К-зависимый белок плазмы, синтезируется в печени. Он присутствует в плазме частично свободно, частично в в комплексе с С4-связывающим протеином, который доставляет протеин S на фосфолипидную мембрану. Однако, только свободный протеин S является кофактором протеина С.

Фибринолитическая система крови

Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате свертывания крови, в дальнейшем, после исчезновения риска кровотечения, подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови. Фибринолитическая система включает 4 компонента: плазмин, его неактивный предшественник плазминоген, активатор плазминогена и ингибитор. Основным звеном этой системы выступает *плазминоген* (*профибринолизин*), превращение которого в активный фермент *плазмин* происходит благодаря нескольким биохимическим механизмам.



Белки- участники фибринолитических реакций и их функции		Время полужизни
Плазминоген	Предшественник плазмينا, трансформируется при активации в плазмин	24-46 часа
Тканевой активатор плазминогена (t-PA)	Активатор. Сериновая протеиназа, активирует плазминоген, секретируется эндотелием	4 мин
Урокиназный активатор плазминогена (u-PA)	Активатор. Сериновая протеиназа активирует плазминоген, секретируется почками	7 мин
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)	Ингибирует ТПА, секретируется эндотелием	8 мин
α ₂ -макроглобулин	Ингибитор плазмينا, калликреина, ф. XII	70 часов
α-2-антиплазмин	Ингибитор плазмينا	3 дня

Фибринолитическая система крови

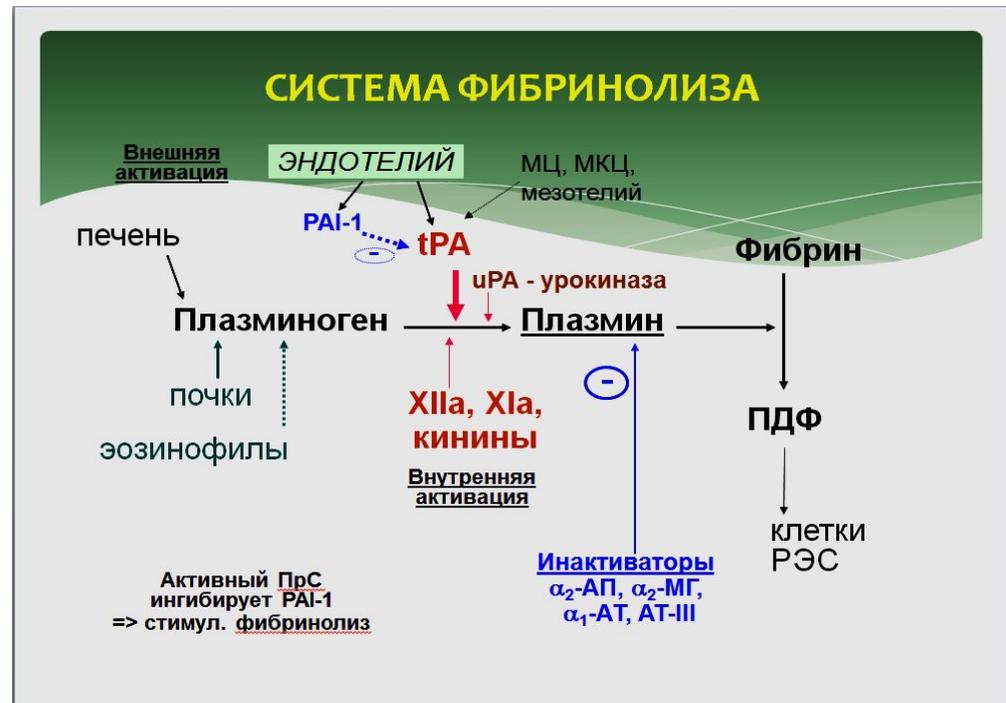
Плазминоген — профермент в плазме крови, обнаруживается в плаценте, сперме, миометрии, эндометрии. Синтезируется в печени, костном мозге, почках. Под действием активаторов плазминоген превращается в плазмин — сериновую протеиназу, расщепляющую лизил-аргининовые и лизил-лизиновые связи в фибрине и фибриногене.

Активаторы плазминогена

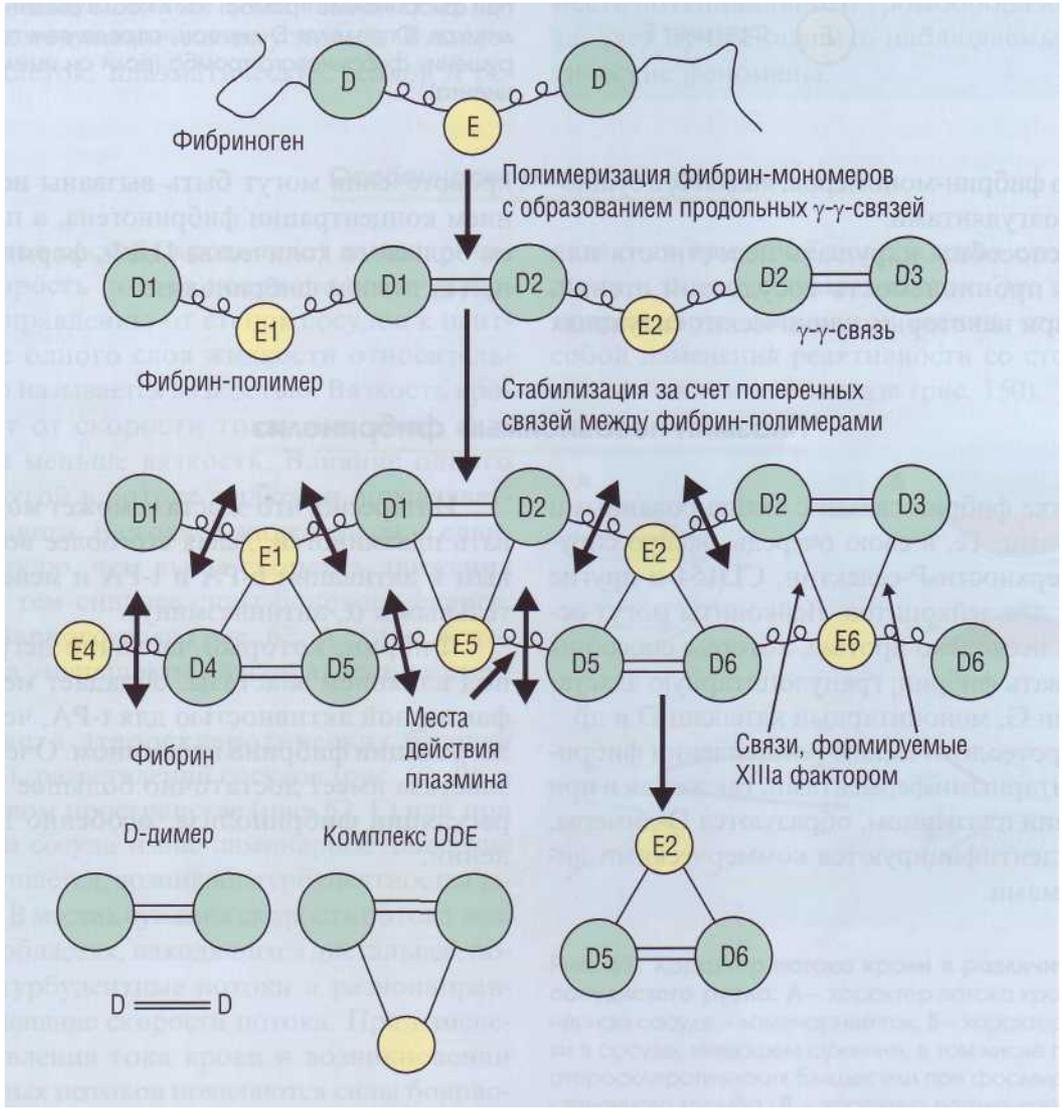
- Высокоспецифичные сериновые протеиназы регуляторного типа, обнаружены в биологических жидкостях и тканях организма человека.
- Функции активаторов плазминогена: регуляция жидкого состояния крови (фибринолиза), овуляции и имплантации бластулы, регенерации тканей, активации коллагеназ, атерогенеза, роста и метастазирования опухолей
- Выделяют тканевый активатор плазминогена (ТАП) в эндотелии сосудов, крови, и активатор из мочи — урокиназа (УК). ТАП высвобождается из эндотелия под действием многочисленных эндогенных и экзогенных стимулов: ацидоза и гипоксии — при закрытии венозного сосуда тромбом *in vivo*, некоторых вазоактивных медиаторов — гистамина, серотонина, брадикинина, каллидина, сосудистых препаратов — вазопрессина.
- Ингибиторы фибринолитической системы
 - **α_2 -Антиплазмин** — образует комплексы только с плазмином и трипсином. Взаимодействие плазмина и α_2 -антиплазмина протекает в 2 стадии: стадию быстрого обратимого образования фермент-ингибиторного комплекса и стадию его медленной трансформации в необратимый комплекс, лишенный всякой ферментативной активности. Ингибирование фибринолиза пропорционально количеству α_2 -антиплазмина, соединенного с фибрином.
 - **α_2 -макроглобулин** - реагирует с плазмином относительно медленно, но его емкость велика . При больших количествах плазмина и исчерпаниии запаса α_2 -антиплазмина инактивацию выполняет α_2 -макроглобулин.

Фибринолитическая система крови

Активация плазминогена может происходить по внешнему и внутреннему механизму. *Внешний механизм* активации фибринолиза осуществляется с помощью тканевых активаторов плазминогена содержащихся в сосудистом эндотелии, эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, моче (урокиназа, образующаяся в юктагломерулярном аппарате почек), желчи, слюне. Основным внешним активатором плазминогена является активатор тканевого типа (ТПА), который синтезируется в *сосудистом эндотелии* при любом повреждении сосуда, его закупорке тромбом, при интенсивном сжатии (в том числе сжатии манжетой), а также под влиянием вазоактивных веществ и некоторых лекарственных препаратов .



Внутренний механизм активации фибринолиза обеспечивается преимущественно активированным фактором Хагемана (XIIa) в комплексе с калликреином и высокомолекулярным кининогеном. Активация калликреин-кининовой системы возникает не только при свертывании крови, но и при многочисленных воспалительных и дегенеративных повреждениях внутренних органов.



Фибринолитическая система крови

Лизис фибринового сгустка

- Плазмин является очень активной и в то же время относительно неспецифичной сериновой протеазой, которая разрушает фибрин и фибриноген. Образующиеся вследствие этого молекулы, имеющие разную молекулярную массу, обозначаются как продукты деградации фибрина. Ими в основном являются **комплексы DDE и D-димеры**.
- Некоторые продукты деградации обладают выраженной физиологической активностью – они снижают агрегацию тромбоцитов и нарушают полимеризацию фибрин-мономеров
- D-димер — продукт распада фибринового сгустка — представляет собой молекулярные фрагменты поперечно сшитого фибрина, образующиеся при его протеолитической деградации активным плазмином. В структуре D-димера имеются D-D-связи («поперечные сшивки»), которые отсутствуют в фибриногене, фибрин-мономере и рыхлом фибрин-полимере. D-D-связи образуются в результате действия фактора XIIIa, уплотняют фибриновый сгусток и не разрушаются плазмином.

- Фибринолитическая система крови может не только приходить в активное состояние и обеспечивать рассасывание образовавшихся тромбов или кровяных сгустков, но и ингибироваться несколькими путями.
- Во-первых, это происходит благодаря ингибиторам пламина, к которым относятся такие белки, как α_2 -антиплазмин (серпин), α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин и
- *антитромбин III.*
- Во-вторых, в плазме крови содержатся так называемые ингибиторы активаторов пламиногена (ИАП-1, ИАП-2, ИАП-3). Наиболее действенным из них является ИАП-1, который ингибирует тканевый активатор пламиногена. Важно, что оба эти механизма препятствует фибринолизу в месте образования тромба на стенке сосуда.