

© Коллектив авторов, 2010

С.Б. Бережанская, А.С. Тодорова, Е.А. Лукьянова

РОЛЬ ОКСИЛИПИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Росмедтехнологий», г. Ростов-на-Дону, РФ

Метаболиты арахидоновой кислоты (оксипины) и их рецепторы принимают активное участие в регуляции функциональной активности, пролиферации клеток эндотелия сосудов и практически всех звеньев гемостаза. Гипоксия, перенесенная в ante- и постнатальном периоде, существенно влияет на уровень и соотношения оксипинов, что может определять клинико-патогенетические аспекты формирования дисфункции эндотелия, нарушений адаптации сосудов, гемодинамики и системного гемостаза, что позволит обосновать критерии прогноза и патогенетической терапии нарушений состояния здоровья детей из группы высокого перинатального риска.

Ключевые слова: оксипины, эндотелий сосудов, гемостаз, дети из группы перинатального риска.

Metabolites of arachidonic acid (oxilipins) and their receptors actually participate in regulation of functional activity of vessel endothelial cells proliferation and regulation of practically all links of blood clotting. Hypoxia in ante- and perinatal period has relevant influence upon level and ratio of oxilipins and thus can determine clinical and pathogenetic aspects of endothelial dysfunction forming, on disorders of adaptation of vessels, circulation and systemic hemostasis. So, their determination permits to outwork and prove prognostic criteria of child's health state and to propose pathogenetic therapy of health disorders in children with high perinatal risk.

Key words: oxilipins, vascular endothelium, blood clotting, children with high perinatal risk.

Перинатальные гипоксически-ишемические повреждения ЦНС относятся к основным причинам смерти новорожденных. Согласно данным литературы, до 72% детей, перенесших тяжелую гипоксию-ишемию в перинатальном периоде, имеют психоневрологический дефицит различной степени тяжести и почти у 25% формируются устойчивые расстройства в виде задержки умственного и физического развития с последующей инвалидностью с детства [1–4]. В числе факторов риска поражений ЦНС на антенатальном этапе развития существенное значение имеет соматическая патология матери и на ее фоне фетоплацентарная недостаточность [5].

Установлено, что дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, эндотелиальных, тромбоцитарных факторов, тесно связанных с нарушениями гемостаза, способствует развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции и лежит в основе плацентарной недостаточности и, следовательно, является

основанием для предположения о развитии эндотелиальной дисфункции у плода [6, 7].

После рождения уровень ангиогенных факторов имеет тенденцию к снижению, однако это не всегда однозначно в экстремальных ситуациях, особенно на фоне патологии, являющейся следствием тяжелой гипоксемии. В этой связи следует отметить, что приблизительно от 1,0 до 1,5% генома транскрипторно регулируется гипоксией и многие из этих генов, в т.ч. сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецептор урокиназно-плазменного активатора, регулируются гипоксией-индуцируемым фактором (HIF-1), гетеродимерным комплексом, состоящим из α и β субъединиц [8].

Экспрессия VEGF напрямую зависит от снабжения тканей кислородом и взаимодействия его со своими рецепторами на поверхности эндотелия [9, 10]. Взаимодействие с рецептором VEGF R2 активирует

Контактная информация:

Лукьянова Елена Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник педиатрического отдела ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Росмедтехнологий»

Адрес: г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 434

Тел.: (8632) 32-24-76, E-mail: ele52140175@yandex.ru

Статья поступила 27.05.10, принята к печати 30.09.10.

тирозинкиназный сигнальный каскад, приводящий к выбросу NO-синтазы и оксида азота (NO), повышению уровня основного фактора роста фибробластов, что увеличивает пролиферацию и выживаемость клеток эндотелия [11, 12].

Эндотелиальные клетки имеют полифункциональные возможности. Они участвуют в синтезе различных групп сложных белков: антикоагулянтов; регуляторов фибринолиза (тромбомодулин, простациклин, активатор пламиногена); протромбогенных веществ (фактор Виллебранда, тканевой фактор); продуцируют компоненты внеклеточного матрикса (коллагены, протеогликаны); регулируют сосудистый тонус (вазоконстрикторы – эндотелин, ангиотензин-превращающий фермент, тромбосан; вазодилаторы – NO, простациклин), участвуют в воспалительных реакциях иммунного ответа, синтезе интерлейкинов, хемокинов, регулируют рост клеток [13].

Нарушения регуляции функции эндотелия могут реализоваться изменением уровня образования как вазодилаторов, так и вазоконстрикторов, в числе которых особая роль принадлежит эндотелину 1, имеющему тесную метаболическую связь с VEGF [14, 15]. Общеизвестно, что взаимоотношения VEGF, эндотелина 1 и NO достаточно полно характеризуют состояние эндотелия сосудов [16]. Их роль в возникновении нарушений функциональной активности эндотелия и гемостаза достаточно хорошо освещена в литературе [17–20]. Однако механизмы регуляции этих процессов, как в норме, так и при различных патологических состояниях, были существенно пересмотрены после открытия в середине 70-х годов тромбосана A_2 (ТХА₂) и простациклина (PGI₂), производных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а в последующем их рецепторов [21].

Среди производных ПНЖК наиболее заметную роль в обеспечении нормального функционирования системы гемостаза играют метаболиты арахидоновой кислоты (оксипирины или эйкозаноиды), их образование может идти по двум энзиматическим путям: циклооксигеназному с образованием PGI₂ и ТХА₂ и липоксигеназному, приводящему к синтезу гидроксикоэкозатетраеновых кислот (НЕТЕс). До настоящего времени наибольшее внимание уделялось циклооксигеназному пути, по которому арахидоновая кислота преобразуется в нестабильный промежуточный простаноид H_2 под действием цитозольной простагландин G/H-синтазы, обладающей как циклооксигеназной, так и гидропероксидазной активностью. Эту синтазу и принято называть циклооксигеназой (ЦОГ) [22]. Под действием специфических для разных тканей изомераз простагландин H_2 превращается в многочисленные простаноиды, которые активируют специфические рецепторы на мембранах клеток, принадлежащие к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-протеинами [23].

Существует три первичных изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 (конститутивная), ЦОГ-2 (индуцибельная), ЦОГ-3 (которая обнаруживается, главным образом, в ЦНС) [24]. Изоформы ЦОГ кодируются разными генами с

различной интенсивностью экспрессии в тканях. Ген ЦОГ-1 экспрессируется постоянно, практически во всех тканях. В клетках эндотелия сосудов ЦОГ-1 обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в PGI₂, в тромбоцитах – в ТХА₂, в стенках желудка и кишечника является источником защищающих слизистую оболочку цитопротективных простагландинов [25, 26]. Все метаболиты арахидоновой кислоты принимают участие в регуляции практически всех звеньев свертывающей системы крови, в т. ч. способствуют проявлению тромборезистентных и прокоагулянтных свойств сосудистой стенки, модулируют процессы агрегации и адгезии, вмешиваются в плазменное звено гемостаза, изменяют фибринолитический потенциал крови и влияют на гемодинамические условия [27, 28]. В здоровом организме образование PGI₂ сосудистым эндотелием и ТХА₂ тромбоцитами происходит таким образом, что оно обеспечивает некоторое локальное преобладание концентрации PGI₂, что предотвращает физиологически необоснованную агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, спазм сосудов и осуществляет свободный ток крови в сосудах. Однако, простациклин-тромбосановый коэффициент в определенных ситуациях может быть сдвинут в сторону ТХА₂ со всеми вытекающими последствиями для системы гемостаза [29]. Среди причин нарушения этого соотношения может быть ингибирование синтеза или активности циклооксигеназы, кодируемой геном PTGS₂, что приводит к снижению уровня PGI₂ [30].

Таким образом, развитие функциональных или морфологических повреждений сосудистой стенки приводит к смене тромборезистентных свойств ее люминальной поверхности на прокоагулянтные, что может инициировать процесс тромбообразования [31]. Последовательность высвобождения NO и PGI₂ обусловлена биологической целесообразностью и объясняется тем, что начальный этап тромбообразования протекает при активной адгезии клеточных элементов к поверхности сосудистой стенки и, следовательно, в этой ситуации более предпочтительным является синтез NO, который обладает не только антиагрегационным, но и выраженным адгезивным действием. После образования монослоя депозированных тромбоцитов дальнейшая их аккумуляция происходит в основном по законам межтромбоцитарного взаимодействия, т.е. агрегации. Это делает понятным «отсроченный» синтез PGI₂, являющегося одним из самых сильных природных антиагрегационных веществ, способных к тому же потенцировать как антиагрегационный, так и дезагрегационный эффекты NO. Снижение на фоне дисфункции эндотелия синтеза важнейших вазодилаторов (NO и PGI₂), а также изменение чувствительности сосудов к ангиотензину 2 приводит к системной вазоконстрикции, повышению агрегации тромбоцитов и адгезии моноцитов, способствует повышению проницаемости эндотелия.

Есть данные, свидетельствующие, что липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты могут повышать синтез простациклина, препятствуя тем самым тромбогенезу. С другой стороны, гидроксикоэкозатетраеновые кислоты могут конкурировать с арахидоновой

кислотой или за липооксигеназу, или за циклооксигеназу, или за оба эти фермента, нарушая нормальный метаболизм ПНЖК, в результате чего снижается синтез эндотелиальными клетками PGI_2 [32].

В регуляции процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, помимо TXA_2 принимают участие и другие метаболиты арахидоновой кислоты, в частности, 12-НЕТЕ, образующаяся в тромбоцитах даже в больших количествах, чем TXA_2 [33].

Продукты липооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты также являются активными регуляторами сосудистого тонуса, причем их действие имеет своим итогом как увеличение, так и уменьшение просвета сосуда. Так, низкие концентрации 15-НЕТЕ инициируют вазодилатацию, а высокие ее концентрации – вазоконстрикцию.

Влияние оксилипинов на функциональную активность эритроцитов и клеток белой крови необходимо для реализации реакций коагулологического каскада и, следовательно, модуляции их функций метаболитами ПНЖК. Это имеет важное значение для обеспечения физиологического равновесия про- и антикоагулянтных звеньев свертывающей системы крови. Так, PGI_2 повышает текучесть эритроцитов, препятствуя тем самым возможному развитию реологических нарушений с формированием стаза [34]. Липооксигеназные метаболиты (12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ) дозозависимо потенцируют адгезию эритроцитов к эндотелиальным клеткам крупных сосудов, так и капилляров, причем действие 12-НЕТЕ опосредовано витронектиновыми рецепторами.

Оксилипины оказывают опосредованное влияние на плазменное звено гемостаза за счет модуляции прокоагулянтных свойств цитоплазматических клеточных мембран, что сопровождается экспрессией на их поверхности тканевого фактора тромбопластина, выступающего в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тканевой фактор–фактор VII способен активировать факторы IX, X, что в конечном итоге способствует генерации тромбина [35, 36]. Контроль генерации тромбина является ключевым процессом в поддержании равновесия между естественной антитромботической и индуцированной протромботической активностью эндотелия. Образовавшийся тромбин, с одной стороны, является ключевым ферментом, обеспечивающим превращение фибриногена в фибрин, а, с другой стороны, вызывает дополнительную активацию тромбоцитов, индуцируя тем самым не только развитие клеточного гемостаза, но и усугубление плазменных реакций, способствуя резкому повышению прокоагулянтных свойств мембран активированных клеток [37].

В то же время PGI_2 принимает участие в регуляции процессов, способствующих инактивации тромбина в сосудистом русле за счет повышения экспрессии тромбомодулина, выполняющего роль рецептора для активированного тромбина. Тромбин, связанный с тромбомодулином, претерпевает также конформационные изменения, которые делают невозможным его

участие в процессе фибринообразования, но сообщают тромбину высокую активность в обеспечении реакции расщепления протеина С, способствуя тем самым выявлению противосвертывающего эффекта последнего [38]. Активность протеина С может быть увеличена при его связывании с кофакторным белком – протеином S, который синтезируется в т. ч. и эндотелиальными клетками [39, 40].

Таким образом, приведенные данные литературы о влиянии метаболитов арахидоновой кислоты на функциональную активность, пролиферацию клеток эндотелия сосудов, участие их в регуляции практически всех звеньев гемостаза определили актуальность исследований в этом направлении. Под действием повреждающих факторов происходит нарушение функционирования эндотелия, приводящее к изменениям биологических показателей и развитию вследствие этого ряда патологических состояний (атеросклероз, гипертоническая болезнь, инсульты, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.) [41–44].

В последние годы отмечено четкое «омоложение» указанных заболеваний и увеличение числа исследований, касающихся этих проблем в детском возрасте [45]. Однако они носят фрагментарный характер и по-прежнему единичные работы посвящены изучению эндотелиальной дисфункции, нарушений гемостаза и в связи с этим патологии неонатального периода [18, 46, 47]. Исследования по изучению уровня оксилипинов у новорожденных малочисленны. Они касаются изменений простаглицлин-тромбоксановой системы при легочной гипертензии, сепсисе, пороках сердца и весьма противоречивы единичные данные о нарушениях синтеза простаглицлина и тромбоксана при внутриутробной гипоксии [48, 49]. Однако у детей из групп высокого перинатального риска исследования в этом направлении особенно актуальны, поскольку могут определить некоторые клиничко-патогенетические аспекты особенностей адаптации сосудов, формирования дисфункции эндотелия, нарушений гемодинамики и системы гемостаза, что является обоснованием критериев прогноза состояния здоровья указанного контингента детей. Особое внимание должно быть уделено ЦНС, поскольку в условиях хронической гипоксемии, которую испытывает плод при выраженных изменениях плаценты, нарушается морфофункциональное состояние сосудисто-капиллярной сети мозга, приводящее к изменениям нервных клеток.

Таким образом, в периоде новорожденности одним из патогенетических факторов поражения ЦНС может явиться неадекватная гемоперфузия головного мозга. В ее регуляции существенное значение имеют возникающие, видимо, уже в антенатальном периоде дисфункция эндотелия и дисрегуляция системы гемостаза – универсальные патогенетические факторы развития ишемически-геморрагических нарушений, определяющих развитие церебрального дефицита различной степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Руководство. М.: ТРИАДА-Х, 2001.
2. Лебедев С.В., Карасев А.В., Рогаткин С.О. и др. Проблемы и перспективы экспериментального моделирования гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы. Вестн. РАМН, 2009; 2: 21–26.
3. Vanucci S.J., Hagberg H. Hypoxia-ischemia in the immature brain. J. Exp. Biol. 2004; 207: 3149–3154.
4. Johnston MV, Hoop AH. Cerebral palsy. Neuromolecular Med. 2006; 8 (4): 435–450.
5. Кельмансон И.А. Клиническая эпидемиология в педиатрии. СПб.: СОТИС, 2002.
6. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акуш. и гин. 2008; 5: 3–7.
7. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н. и др. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. Клин. и лаб. диагностика. 2009; 6: 12–15.
8. Peng J, Zhang L, Drysdale L, et al. The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2a plays an important role in vascular remodeling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97: 8386–8391.
9. Compennolle V, Brusselmans K, Acker T, et al. Loss of HIF-2a and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. Nat. Med. 2002; 8: 702–710.
10. Kimberly L. VEGF-factor in infants, hypoxia participation. Pediatrics. 2003; 111: 358–363.
11. Carmeliet P, Collen D. Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000; 902: 249–262.
12. Matsumoto K, Yoshitomi H, Rossant J, et al. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. Science. 2001; 294: 559–563.
13. Cotran RC, Kumar V, Robbins SL, et al. Robbins pathologic basis of disease. USA, 2006: 1400.
14. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? J. Appl. Physiol. 2004; 97 (3): 1119–1128.
15. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. Circ. J. 2009; 73 (4): 595–601.
16. Тумов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функций в филогенезе. Клин. и лаб. диагностика. 2009; 2: 3–16.
17. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. Кардиология. 2005; 12: 62–72.
18. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных. Педиатрия. 2008; 1: 22–27.
19. Hugh S, Hunt B, Palmer K, et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities. Stroke. 2005; 36: 1410.
20. Lavi S, Yang E.H, Prasad A, et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. Hypertension. 2008; 51 (1): 127–133.
21. Donnellan PD, Kinsella T. Immature and mature species of the human prostacyclin receptor are ubiquitinated and targeted to the 26S proteasomal or lysosomal degradation pathways, respectively. J. of Molec. Signal. 2009; 4: 4–7.
22. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 433–442.
23. DeMaria AN. NSAIDs, Coxibs and cardio-renal pathology. A mechanism-based evaluation. <http://medscape.com/>
24. Burdan F, Chalas A, Szumito J. Cyclooxygenase and prostanoids-biological implications. Postepy Hig. Med. Dosw. 2006; 60: 129–141.
25. Sanghi S, MacLaughlin EJ, Jewell CW, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a painful lesson. Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. 2006; 6 (2): 85–100.
26. Cheng Y, Wang M, Yu Y, et al. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1 and cardiovascular function. J. Clin Invest. 2006; 116 (5): 1391–1399.
27. Петрухина Г.Н., Макаров В.А. Природные эйкозаноиды в регуляции свертывания крови. Биохим. 1998; 63 (1): 111–121.
28. Sun CW, Falck JR, Okamoto H, et al. Role of the cGMP versus 20-HETE in the vasodilator response to nitric oxide in rat cerebral arteries. Am. J. Physiol. 2000; 279: 339–350.
29. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. Пат. физиол. 2005; 4: 5–10.
30. Topol EG. Failing the public health – rofecoxib, Merck and the FDA. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1707–1709.
31. Sinzinger H, Ulm MR, Neumann I, et al. The prostacyclin stimulating plasma factor activity improves thromboresistance only if vascular PGI₂-production is intact. Thromb. Res. 1996; 84 (6): 475–480.
32. Ugarova TP, Lishko VK, Podolnikova NP, et al. Sequence gamma 377-395 (P2), but not gamma 190-202 (P1), binding site for the alpha MI-domain of integrin alpha M1 in the gamma C-domain of fibrinogen. Biochemistry. 2003; 42 (31): 9365–9371.
33. Tsuji M, Murota SI, Morita I. Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor. Prostaglandins Leucot. Essent. Fatty Acids. 2003; 68 (5): 337–342.
34. Maurin N. Rational hemostatic screening. Med. Klin. 1999; 94 (3): 165–169.
35. Liu T, Scallan CD, Broze GJ, et al. Improved coagulation in bleeding disorders by non-anticoagulant sulfated polysaccharides (NASP). Thromb. Hemost. 2006; 95 (1): 68–76.
36. Crawley JT, Lane DA. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; 28 (2): 233–242.
37. Bouton MC, Richard B, Rossignol P, et al. The serpin protease-nexin 1 is present in rat aortic smooth muscle cells and is upregulated in L-NAME hypertensive rats. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23 (1): 142–147.
38. Gu JM, Crawley JT, Ferrell G, et al. Disruption of the endothelial cell protein C receptor gene in mice causes placental thrombosis and early embryonic lethal. J. Biol. Chem. 2002; 277 (45): 43335–43343.
39. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. J. Thromb. Haemost. 2003; 1: 1515–1524.
40. Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24: 1374–1383.
41. Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении. Вестн. РАМН. 2006; 12: 25–31.
42. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. Circulation. 2005; 111 (3): 363–368.
43. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003; 23: 168.
44. Meigs JB, Donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. Genetics. 2006; 55: 530–537.
45. Нефедова Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Новосибирск, 2007.
46. Таболин В.А., Ильина А.Я., Макацария А.Д. и др. Клиническое значение показателей гемостаза в генезе заболеваний новорожденных раннего неонатального периода, родившихся у женщин с сердечно-сосудистой патологией. Педиатрия. 2006; 1: 22–26.
47. Morris MC, Nadkarni VM. Pediatric cardiopulmonary-cerebral resuscitation: an overview and future directions. Crit. Care Clin. 2003; 19 (3): 337–364.
48. Oshige T, Ohtsuka T, Mibe M et al. Effects of saturated fatty acids on prostaglandin E9-ketoreductase. Prostaglandins

Leucot. Essent. Fatty Acids. 1992; 45 (3): 245–247.

49. *Башакин Н.Ф.* Клинико-диагностическое значение простаглицлин-тромбоксановой системы в нарушениях адап-

тации новорожденных детей с перинатальной гипоксией:
Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 1995.