

43. Троцкий А. А. Прогрессивная эпифасциальная гангрена. — М., 1948.
44. Чхаидзе О. В., Гоготшвили Т. Г., Доделия В. Г. //Клин. хир.—1970.— № 7.— С. 48—49.
45. Шпизель Р. С. //Врач. дело.—1963.— №10.— С. 936—938.
46. Шубин В. Н. Редкие хирургические болезни.—Казань, 1969.— Т. 1.
47. Gola B., Porzio F., Parella S. //Ann. ital. Chir.—1980.— № 4.— P. 465—475.
48. Finegold S. M., Bartlett I. G., Chow A. W. et al. //Ann. intern. Med.—1975.— Vol. 83.— P. 375—389.
49. Fisher I. R., Conway M. I., Takeshita R. T. et al. //J. A. M. A.—1979.— Vol. 241.— P. 803—806.
50. Freeman H. P., Oluwole S. F., Ganerola G. A. et al. //Amer. J. Surg.—1981.— Vol. 142.— P. 377—383.

51. Guillian A., Lewis F., Hadley K. et al. //Amer. J. Surg.—1977.— Vol. 134.— P. 52—57.
52. Janevicius R. V., Hann S. E., Batt M. D. //Surg. Gynec. Obstet.—1982.— Vol. 154.— P. 97—102.
53. Meleney F. L. //Arch. Surg.—1924.— Vol. 9.— P. 316—364.
54. Miller I. D. //Arch. Surg.—1983.— Vol. 157.— P. 197—200.
55. Mruthunjaya B. //J. oral. Surg.—1981.— Vol. 39.— P. 60—62.
56. Rea W. J., Wyrick W. J. //Ann. Surg.—1970.— Vol. 172.— P. 957—964.
57. Rein J. M., Cosman B. //Plast. reconstr. Surg.—1971.— Vol. 48.— P. 592—594.
58. Roser S. M., Chow A. W., Brady F. A. //J. Oral. Surg.—1977.— Vol. 35.— 730—732.

Поступила 06.03.95.

ЛЕКЦИЯ

УДК 615.356:577.161.5:615.273.53:616.151.514

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К И НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Д. М. Зубаиров

Кафедра биохимии (зав.—акад. АН РТ, проф. Д. М. Зубаиров)
Казанского медицинского университета

Витамины группы К, витамины коагуляции, или антигеморрагические витамины, являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона. Они необходимы для синтеза в печени протромбина, факторов VII, IX и X, антикоагуляционных протеинов С и S, остеокальцина в костной ткани и гамма-карбоксилированных белков сперматозондов и почек.

Наиболее богаты витамином К зеленые растения, в которых он содержится в хлоропластах в виде филлохинона. Среди продуктов животного происхождения по уровню витамина К первое место занимает свинья печень. Синтезируется он и кишечными бактериями. Химическая природа препаратов витамина К, выделенных из люцерны и гниющей рыбной муки, оказалась неодинаковой; первый назван витамином К₁, другой — витамином К₂ (менахинон).

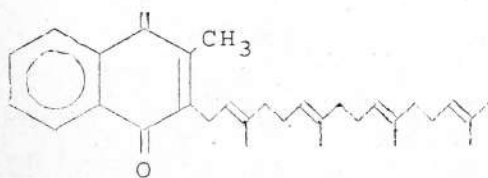


Рис. 1. Структура витамина К₂ (менахинона).

Менахинон — форма витамина К, обнаруженная в печени млекопитающих. Он является представителем большой семьи соединений с активностью витамина К. Имеются разные по длине и степени ненасыщенности длинной боковой цепи формы витамина К. Значение этих вариаций не выяснено.

Некоторые синтетические хиноны, отличаю-

щиеся от природных витаминов К, обладают различной антигеморрагической активностью. В нашей стране большое распространение нашел водорастворимый препарат викасол, однако его эффективность в последнее время подвергается сомнению [2], особенно в сравнении с витамином К.

После открытия витамина К прошло около 40 лет, прежде чем стал известен этап белкового синтеза, в котором он принимает участие. Витамин К в гидрохиноновой форме выполняет роль кофермента карбоксилазы, осуществляющей карбоксилирование обычно рядом расположенных остатков глутаминовой кислоты в белках в остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты.

Частично очищенный препарат карбоксилазы был выделен из солюбилизованных микросом печени коров. Посттрансляционная модификация гамма-карбоксилируемых белков происходит после проникновения этих секретруемых белков в эндоплазматический ретикулум гепатоцитов. Витамин К-зависимая карбоксилаза является интегральным белком, для функционирования которой необходимы СО₂ и О₂.

Протромбин, факторы VII, IX, X, протеины С и S синтезируются на рибосомах в форме предшественников, состоящих из аминокислотных остатков, обнаруженных в зрелых молекулах, и дополнительных лидерных последовательностей на N-конце полипептидных цепей. Лидерная последовательность содержит 20—30 довольно гидрофобных аминокислотных остатков, которые служат сигналом, требующимся для транслокации через эндоплазматическую мембрану, и которые обозначаются как пресегмент. В перечислен-



Рис. 2. Механизм реакции γ -карбоксилирования [6].

ных белках (все они секреторные белки) пре-сегмент сопровождается кластером примерно из 15 аминокислотных остатков, которые называют про-сегментом. Общепринято считать, что последний требуется для распознавания нарождающейся белковой цепи витамином К-зависимой карбоксилазой. Первые остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты в факторах свертывания крови, находящихся в крови, расположены в 6-м положении (факторы VII и X, протенины С и S) или в 7-м (протромбин и фактор IX), поэтому ясно, что пре-сегмент, как и про-сегмент, отщепляется в процессе созревания этих белков.

Возможен такой механизм реакции гамма-карбоксилирования (рис. 2), который предусматривает окисление гидрохинонной формы витамина К в гидропероксид [6]. Хинонная форма витамина К может переходить в гидрохинонную форму двумя независимыми путями, различающимися по воздействию на них не прямых антикоагулянтов. Первый путь катализируется витамином К-эпоксидредуктазой и *in vitro* использует дитиотреитол для восстановления витамина К и его эпоксида. Этот путь расценивается как физиологически значимый для восстановления витамина К в печени. Он необратимо ингибируется препаратами кумаринового ряда, и витамин К₁ не может преодолеть торможение этого пути, достигнутое под действием варфарина и дикумарина. Второй путь катализируется пиридин-зависимыми дегидрогеназами печени. Он использует НАД/Ф/Н и мало подвержен действию кумаринов.

Передозировка и отравление препаратами кумаринов способны привести к фатальному кровотечению. В таких случаях высокие концентрации витамина К могут быть применимы в качестве антидота. Только второй путь гамма-карбоксилирования восстанавливается при использовании витамина К в качестве

противоядия при отравлении непрямыми антикоагулянтами.

Небольшим антикоагуляционным действием обладают салициловая и ацетилсалициловая кислоты, имеющие близкую к витамину К химическую структуру.

Таким образом, при недостатке витамина К или при введении его антагонистов нарушается посттрансляционная модификация протромбина, факторов VII, IX, X, протенинов С и S. У человека и крупного рогатого скота по крайней мере часть промежуточных продуктов синтеза этих белков, не подвергаясь гамма-карбоксилированию, выделяется в кровоток в виде II, VII, IX и X (PIVKA — «protein in vitamin K absence», протенин, образующийся в отсутствие витамина К). У ряда других видов, в частности у собак, кроликов, крыс и морских свинок, PIVKA II в плазме крови почти не обнаруживается, а накопление промежуточных продуктов синтеза происходит в микросомальной фракции печени. PIVKA не способны к связыванию должным образом ионов кальция, которое необходимо для конформационного изменения в процессе свертывания крови. После приема не прямых антикоагулянтов у людей активность фактора VII снижается наиболее резко — на 10% в час, факторов IX и X — на 2% в час, протромбина — на 1% в час. Это обусловлено различными скоростями распада данных проферментов в организме и соответствует интенсивности их синтеза в печени. На наш взгляд, причиной, лежащей в основе разных скоростей распада факторов II, VII, IX и X в организме, служит неодинаковое сродство их молекул к клеточным мембранам.

В нашей лаборатории было установлено, что при назначении в больших дозах непрямого антикоагулянта дикумарина происходит не только подавление синтеза гамма-карбоксилируемых факторов свертывания крови.

но и накопление в крови и сосудистой стенке антикоагулянтов (аититромбинов III и II). Эти данные недавно были подтверждены и другими исследователями. Увеличение уровня аититромбинов мы склонны рассматривать как результат высвобождения их из комплекса с тромбином (точнее, невозможности сформировать комплекс с тромбином), ибо нарушается их естественное потребление в процессе скрытого внутрисосудистого свертывания крови [3, 4].

Хотя суточную потребность человека в витамине К трудно определить, было установлено, что для сохранения нормального свертывания крови у взрослых, лишенных этого витамина, требуется внутривенное введение приблизительно 0,03 мг в день.

Первичная недостаточность витамина К у человека чрезвычайно редка ввиду широкого его распространения в растительных и животных продуктах и синтеза кишечной микрофлорой. Дефицит может наблюдаться у новорожденных, в частности в случае стерильности кишечника, так как плацента относительно плохо пропускает этот жирорастворимый витамин.

Гораздо чаще (при стеаторрее, вызванной закупоркой желчных путей, спру, поражении поджелудочной железы и др.) встречается вторичная недостаточность витамина К, при которой затрудняется всасывание липидов. Такого рода недостаточность может быть быстро устранена приемом внутрь солей желчных кислот или парентеральным введением витамина К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюшко И. А., Зубаиров Д. М. // Пат. физиол.— 1972.— № 2.— С. 73—75.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М., 1988.
3. Зубаиров Д. М. // Казанский мед. ж.— 1994.— № 2.— С. 136—155.
4. Зубаиров Д. М. // Казанский мед. ж.— 1988.— № 5.— С. 321—325.
5. Makarov V. A., Petrukhina G. N., Bashkov G. V. et al. Consistent Congr. International Soc. Pathophysiol.— М., 1991.
6. Vermeer C. // Molec. Cell. Biochemistry.— 1984.— Vol. 61.— P. 783—790.

Поступила 25.04.95.

БИБЛИОГРАФИЯ И РЕЦЕНЗИИ

А. Ш. Бышевский, Д. М. Зубаиров, О. А. Терсенов. Тромбопластин. Новосибирск, 1993, 180 с.

В 1993 г. издательство университета выпустило в свет монографию «Тромбопластин», написанную ведущими специалистами страны по биохимии свертывания крови — профессорами А. Ш. Бышевским (Тюмень), Д. М. Зубаировым (Казань) и О. А. Терсеновым (Тюмень). Эти исследователи много лет изучали биохимию процесса гемокоагуляции, в том числе механизм первой фазы свертывания крови — формирование и действие тканевой и кровяной протромбиназа.

В первой главе авторы анализируют историю развития представлений о тромбопластине, постепенном уточнении биохимических знаний о тканевом (полном) и тромбоцитарном (неполном) тромбопластине. Оба они являются липопротеидными комплексами, однако отличаются друг от друга структурой липидного и белкового компонентов, а также своей свертывающей активностью.

Вторая глава посвящена тромбопластической активности биологических субстратов — тканей и органов. В ней суммированы результаты исследований гемокоагулирующей активности тканей; многие из этих экспериментов выполнены в нашей лаборатории начиная с 1964 года. Авторы справедливо считают, что способность тканевых экстрактов сокращать время рекальцификации и увеличивать потребление протромбина в субстратной плазме связана не только с наличием в них тканевого тромбопластина, но и с содержанием в них других прокоагулянтов и разного количества естественных антикоагулянтов.

В своих исследованиях авторы монографии установили, что тромбопластическая активность гомогенатов тканей обусловлена преимущественно наличием в них осколков клеточных и субклеточных мембран. Ими доказано,

что активность тромбопластического фактора тромбоцитов определяется свойствами двуслойной липидной мембраны. Эритроциты, как и тромбоциты, содержат неполный тромбопластин, который способен выделяться в кровяной ток за счет эффекта «отдачи» при стрессовых ситуациях (в результате адреналинемии). По мнению авторов, роль тромбопластина эритроцитов выполняет поверхность их мембраны.

Большинство лейкоцитов (гранулоциты и лимфоциты) не продуцируют и не содержат тромбопластина. Зато моноциты и макрофаги интенсивно вырабатывают тромбопластин тканевого типа, причем его содержание в данных клеточных элементах зависит от состояния организма (беременность, злокачественные новообразования, тромбгеморрагический синдром, атеросклероз), а синтез стимулируется различными активаторами (эндотоксинами, иммунные комплексы, Т-лимфоциты).

Эндотелий сосудов тоже содержит тканевый тромбопластин, синтез и активность которого меняются при различных воздействиях на организм, особенно при внутрисосудистом свертывании крови и инфекционных заболеваниях. Авторы считают, что тромбопластическая активность неповрежденных клеток поддерживается проницаемость клеточных мембран в зависимости от состояния гемостаза. При повреждении клеток их участие в повышении гемостатического потенциала возрастает, а при патологии может способствовать интраваскулярной гемокоагуляции.

В третьей главе на основании данных литературы и собственных исследований авторы формулируют представление о тканевом тромбопластине как о надмолекулярном соединении. В 1977 г. Д. М. Зубаиров на этом основании предложил матричную модель взаимодействия факторов свертывания крови. Реализация прокоагулянтного эффекта тканевого тромбопластина во многом зависит от его