

свинцовой интоксикацией легкой степени (астено-вегетативный синдром, нарушение порфиринового обмена и феррокинетических показателей).

Определение свинца в суточном количестве мочи методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии не служило диагностическим признаком. В ряде случаев у больных с хронической свинцовой интоксикацией выделялось меньше свинца, чем у рабочих без признаков интоксикации, что расценивалось как «носительство свинца».

В 1-й группе выявлено значительное повышение содержания катехоламинов, в особенности адреналина в крови и моче (в крови $3,9 \pm 0,1$ нмоль/л, в моче $120,0 \pm 6,0$ нмоль/сут, в контроле $1,3 \pm 0,1$ нмоль/л и $40,0 \pm 3,8$ нмоль/сут соответственно). В группе больных с хронической свинцовой интоксикацией отмечено снижение количества катехоламинов в крови и моче (в крови содержание адреналина $0,8 \pm 0,1$ нмоль/л, норадреналина $6,5 \pm 1,8$ нмоль/л, в моче — соответственно $37,7 \pm 4,4$ и 100 ± 6 нмоль/сут).

Обнаруженные нарушения биоэлектрической активности мозга и колебания концентрации катехоламинов в крови и моче у рабочих аккумуляторного производства необходимо учитывать при разработке профилактического лечения. Нуждаются в активном лечении и динамическом наблюдении рабочие, у которых ранее повышенное содержание катехоламинов сменяется их прогрессирующим падением.

ОБЗОР

УДК 612.115

КОНТАКТНАЯ АКТИВАЦИЯ ФАКТОРА ХАГЕМАНА

З. Д. Федорова, С. И. Петрова, А. В. Папаян

Лаборатория свертывания крови Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови (зав.— проф. З. Д. Федорова), кафедра факультетской педиатрии (зав.— проф. А. В. Папаян) Ленинградского педиатрического медицинского института

Фактор Хагемана (фактор контакта, или фактор XII свертывания), впервые открытый Ратнофом и Колопи в 1955 г., долгое время считали ответственным за первичную активацию каскада свертывания через внутренний путь тромбообразования. Хорошо известно, что образование активного фактора XII происходит при контакте с отрицательно заряженными поверхностями: целитом, стеклом, каолином *in vitro*, коллагеном, поврежденным эндотелием сосудов и базальной мембраной *in vivo*. Дальнейшие исследования показали, что в процесс контактной активации вовлекается несколько плазменных белков: фактор XII, фактор XI или плазменный предшественник тромбопластина, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген. В настоящее время значительно расширены знания о «пусковом» механизме контактной фазы, которая приводит к активации систем свертывания, кининообразования и фибринолиза.

В процессе контактной активации выделяют «твердую фазу», когда энзим и субстрат находятся на поверхности контакта, и «жидкую фазу» — когда ферментативные реакции протекают в сосудистом русле. Связанный с поверхностью фактор Хагемана, молекулярная масса 80000, расщепляется на два фрагмента активной молекулы фактора XII — α -XIIa и β -XIIa [28a, b]. Каждый фрагмент отличается от исходной молекулы своим строением, молекулярной массой и разной способностью к активации субстратов фактора XII. α -XIIa, молекулярная масса 80000, образуется при расщеплении фактора XII в пределах дисульфидного мостика и поэтому отличается от исходной молекулы только своей структурой. α -XIIa плотно связан с поверхностью контакта и способен активировать прекалликреин и фактор XI свертывания, которые также адсорбированы на поверхности. β -XIIa, молекулярная масса 28000, образуется при расщеплении молекулы фактора XII вне дисульфидного мостика и состоит из одной цепочки. Находясь в «жидкой фазе», β -XIIa расщепляет только прекалликреин, 80% которого находятся в русле, а 20% слабо связаны с поверхностью контакта и в течение 5 мин могут почти полностью элюировать в раствор [27]. Причины таких различий пока неясны. Таким образом, β -XIIa-фрагмент является наиболее важным фактором активации прекалликреина.

Это позволило Реваку и соавт. (1978) предположить, что процесс гемокоагуляции является локализованным явлением и происходит в месте контактной активации в результате действия α -XIIa-фактора. В отличие от этого генерирование кининов и процесс фибринолиза, вызванные образовавшимся в результате контактной активации калликреином, могут происходить под действием α -XIIa и β -XIIa-фрагментов как на поверхности, так и в кровяном русле в результате очень слабой связи их с поверхностью контакта [6, 9, 11].

Долгое время считали, что непосредственно адсорбция фактора XII на отрицательно заряженную поверхность приводит к его активации. Однако оказалось, что очищенный фактор Хагемана не способен активировать фактор XI, так же как и другие

свои субстраты [32]. Появились предположения, что в процессе контактной активации фактора XII принимают участие и другие компоненты крови. Так, Хасавэй и соавт. (1965) установили дефицит ранее неизвестного фактора свертывания, который был назван по фамилии пациента фактором Флетчера. В дальнейшем было показано, что дефект свертывания, кининообразования и плазминообразования во Флетчер-дефицитной плазме полностью корригировался при добавлении очищенного препарата прекалликреина, что подтверждало идентичность Флетчер-фактора и прекалликреина [34]. Затем в трех лабораториях [10, 21, 29] параллельно был выявлен дефект плазменного белка, который проявлялся *in vitro* увеличением парциального тромбопластинного времени, нарушением процессов фибринолиза и кининообразования. Содержание всех известных факторов свертывания было нормальным. Недостающие факторы были названы по фамилиям обследованных — соответственно фактор Фложиака [21] фактор Фитцджеральда [29, 33] и фактор Вильямса [10]. Хотя содержание прекалликреина в плазме обследованных лиц было сниженным, добавление очищенного препарата калликреина не исправляло перечисленных выше нарушений [10, 35]. Дальнейшие исследования выявили идентичность факторов Фложиака, Фитцджеральда, Вильямса и высокомолекулярного кининогена [32]. Все указанные дефекты свертывания, фибринолиза и кининообразования корригировались только при добавлении высокомолекулярного кининогена [10, 24, 30]. Низкомолекулярный кининоген использовался в концентрации, большей в 10 раз, но не влиял на скорость активации [7].

В плазме крови человека найдено два функционально различных кининогена: высокомолекулярный (ВМК) и низкомолекулярный (НМК). ВМК, молекулярная масса 120000, составляет 15—20% тотального кининогена и служит субстратом для плазменного калликреина, который отщепляет от молекулы ВМК девятичленную цепочку вазоактивного пептида брадикинина [13]. НМК, молекулярная масса 70000, под действием тканевых калликреинов освобождает лизил-брадикинин (каллидин).

Возникает вопрос, почему же именно ВМК является необходимым компонентом для течения процесса контактной активации? При инкубации бычьего ВМК (молекулярная масса 76000) с бычьим плазменным калликреином освобождается цепочка брадикинина, фрагмент 1—2 и декенинированная часть молекулы, состоящая из тяжелой (Н) и легкой (L) цепей, соединенных дисульфидным мостиком [16, 17]. Тяжелые цепи молекул ВМК и НМК мало отличаются по молекулярной массе (48000), аминокислотной и углеводной последовательности, являются иммунологически однородными. Легкие цепи совершенно различны по своей аминокислотной и углеводной последовательности, молекулярной массе (молекулярная масса L-цепи ВМК — 16000, L-цепи НМК — 4800) [20]. При дальнейшей инкубации с калликреином фрагмент 1—2 расщепляется на гликопептид — фрагмент 1 (молекулярная масса 8000) и гистидин-богатый пептид — фрагмент 2 (молекулярная масса 4600) [16]. Таким образом, присутствие фрагментов 1—2, различное строение L-цепи являются структурными компонентами, характерными для ВМК, и определяют его функциональные особенности [20]. Пептид 1—2, представляя собой высокоосновной фрагмент, вероятно, может содействовать более плотному контакту молекулы ВМК с отрицательно заряженной поверхностью, а следовательно — и других компонентов контактной активации (фактора Хагемана и прекалликреина). Важное значение имеют экспериментальные данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии гистидин-богатого пептида на контактную активацию фактора XII и связанное с этим замедленное образование активного калликреина [19]. Это, возможно, и есть один из путей биологического контроля процесса контактной активации. Однако добавление отдельно каждого из образовавшихся фрагментов расщепления молекулы ВМК не корригировало дефекты свертывания, фибринолиза и кининообразования в Фложиака-дефицитной плазме; это позволило предположить, что только их комбинация в нативной молекуле может обеспечить функциональную активность ВМК [24].

ВМК является «кофактором контактной активации» [12, 23] и циркулирует в русле крови в виде комплекса с прекалликреином, который на поверхности контакта соединяется с факторами XII и XI [31]. При этом молекула фактора XII подвергается конформационным изменениям, в результате которых таким образом изменяется стереохимическая структура и обнажаются активные центры, что в дальнейшем делает молекулу фактора Хагемана более доступной к протеолитическому расщеплению калликреином в 500 раз, плазмином в 100 раз и фактором XIa в 50 раз [15, 22, 25].

Взаимосвязь между фактором XII и прекалликреином является ответственной за процесс контактной активации [4, 14]. Для начала процесса контактной активации необходимы минимальные количества калликреина, плазмина или других плазменных или клеточных протеаз, которые могут быть в норме секретированы тканями в результате повреждения или другого стимула. Однако калликреин в 10 раз активнее по своей способности активировать фактор XII по сравнению с плазмином [8], и ему принадлежит основная роль в активации фактора Хагемана [3, 9]. Как показали исследования Гриффина и соавт. (1978), концентрация калликреина, способная осуществить поверхностно зависимую протеолитическую активацию фактора XII, может считаться следовой по отношению к содержанию прекалликреина в плазме (0,04% тотального прекалликреина в плазме образуют 0,2 нмоля калликреина, который обладает умеренной потенцией в расщеплении поверхностно связанного фактора XII).

Существование биохимической и функциональной взаимосвязи между свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой системами, наличие единого центра начальной активации (фактора Хагемана) и общих ингибиторов (С1-инактиватора, α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина и других) позволила выдвинуть гипотезу о существовании единой «полисистемы» [2, 5]. Активация путей, зависящих от фактора Хагемана, занимает значительное место в механизме адаптационного синдрома, во всех фазах воспаления, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и других реакциях организма [1].

Понимание биологической сущности изменений этих систем гомеостаза позволит углубить знания о патогенезе многих заболеваний и найти новые способы их терапии. Данные, полученные нами при обследовании группы детей с патологией почек, выявили четкую взаимосвязь изменений калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем на начальных стадиях воспаления, направленных на поддержание нормального гомеостаза в организме. При длительном течении заболевания наблюдается дисбаланс между компонентами этих систем и их ингибиторами, что, возможно, оказывает влияние на формирование хронического воспалительного процесса и развитие осложнений. Это, безусловно, необходимо учитывать при назначении таких лекарственных препаратов, как гормоны, цитостатики, антикоагулянты, антиагреганты и другие, которые широко используются не только в нефрологии, но и при лечении самых различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К. Н. В кн.: Кининовая система. Киев, «Здоров'я», 1977.—
2. Гамазков О. А. Кардиология, 1973, 1.—3. Гамазков О. А., Комиссарова Н. В. Успехи совр. биол., 1976, 3.—4. Пасхина Т. С. Биохимия, 1976, 8.—
5. Чернух А. Н., Гамазков О. А. Пат. физиол., 1978, 1.—6. Bagdasarian A., Lahiri B., Colman R. W. J. biol. Chem., 1973, 248, 7742.—7. Chan J. Y. C., Burrows C. E., Movat A. Z. Agents and Action, 1978, 8, 1—2.—8. Cochrane C. G. Microvascul., Res., 1974, 8, 112.—9. Cochrane C. G., Revak S. D., Wuepper K. D. J. exp. Med., 1973, 138, 1564.—10. Colman R. W., Bagdasarian A., Talamo R. C. a. o. J. clin. Invest., 1975, 56, 1650.—11. Colman R. W., Wong D. Y. Thromb. Haemost., 1977, 38, 751.—12. Donaldson V. H., Kleniewski J., Saito H., Sayed J. K. J. clin. Invest., 1977, 60, 3.—13. Girey G. J. D., Talamo R. C., Colman R. W. J. Lab. clin. Med., 1972, 80, 465.—14. Griffin J. H. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, 75, 4.—15. Griffin J. H., Cochrane C. G. Ibid., 1976, 73, 2554.—16. Han Y. N., Komya M., Kato H. a. o. Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett., 1975, 57, 3.—17. Han Y. N., Kato H., Iwanaga S., Suzuki T. Ibid., 1976, 63, 1.—18. Hathaway W. E., Belhanson L. P., Hathaway H. S. Blood, 1965, 26, 521.—19. Iwanaga S., Han Y. Life Sci., 1975, 16, 792.—20. Kato H., Han Y. N., Iwanaga S. a. o. J. Biochem. (Tokyo), 1976, 80, 6.—21. Lacombe M. J., Varet B., Levy J. P. Blood, 1975, 46, 5.—
22. Lin C. Y., Scott C. F., Bagdasarian A. a. o. J. clin. Invest., 1977, 60, 1.—
23. Mandle P. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, 73, 11.—24. Matheson R. T., Miller D. R., Lacombe M. J. a. o. J. clin. Invest., 1976, 58, 6.—25. Meier H. K., Webster M. E., Mandle R. a. o. Ibid., 1977, 60, 18.—26. Rathoff O. D., Colopy J. E. Ibid., 1955, 34, 4.—27. Revak S. D., Cochrane C. G., Bouma B. N., Griffin J. H. J. exp. Med., 1978, 147, 3.—28. Revak S. D., Cochrane C. G., Griffin J. H. a) Fed. Proc., 1977, 36, 329; b) J. clin. Invest., 1977, 59, 1167.—29. Saito H., Rathoff O. D., Waldman R., Abraham J. P. J. clin. Invest., 1975, 55, 1032.—30. Saito H. J. clin. Invest., 1977, 60, 3, 584.—
31. Schiffman S., Lee P. Brit. J. Haemat., 1974, 27, 101.—32. Schiffman S., Lee P., Waldmann R. Thromb. Res., 1975, 6, 451.—33. Valdman H., Abraham J. P. Blood, 1974, 44, 934.—34. Wuepper K. D. J. exp. Med., 1973, 38, 6.—
35. Wuepper K. D., Miller D. R., Lacombe M. J. J. clin. Invest., 1975, 56, 1663.

Поступила 24 октября 1980 г.