

УДК 616.151.5

Пространственная динамика свертывания крови

А. А. Бутылин, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов

АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ БУТЫЛИН — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской физики Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: биохимия, биофизика, медицинская физика.

МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ ПАНТЕЛЕЕВ — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физической биохимии системы крови Гематологического научного центра РАМН (ГНЦ РАМН). Область научных интересов: свертывание крови, математическое моделирование биохимических систем.

ФАЗОИЛ ИНОЯТОВИЧ АТАУЛЛАХАНОВ — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физической биохимии системы крови ГНЦ РАМН, директор Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. Область научных интересов: биохимия, биофизика, метаболический контроль.

125167 Москва, Новозыковский пр., д. 4а, ГУ ГНЦ РАМН, тел. (495)612-55-31, E-mail fazly@hc.comcor.ru

Введение

В организмах всех многоклеточных существ, имеющих кровь или гемолимфу, функционируют защитные системы, предотвращающие потерю этой жидкости в случае нарушения целостности сосудов. Совокупность этих защитных механизмов называют системой гемостаза. В системе гемостаза человека выделяют два основных звена: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и плазменную систему свертывания крови.

Система сосудисто-тромбоцитарного гемостаза реагирует на повреждения стенок кровеносного сосуда наиболее быстро, характерное время ее срабатывания составляет порядка 1—3 мин. Гладкие мышцы, окружающие сосуд, сокращаются, уменьшая его просвет и препятствуя потере крови. В то же время тромбоциты — небольшие клетки, присутствующие в крови, активируются и осуществляется их адгезия к месту повреждения, что приводит к формированию тромбоцитарного сгустка. Сгусток предотвращает потерю клеток крови, однако он непрочен, и жидкая составляющая крови — плазма может просачиваться сквозь него.

Плазменная система свертывания крови представляет собой сложный каскад ферментативных реакций. Под действием конечного фермента каскада — тромбина белок фибриноген превращается в фибрин, который полимеризуется и формирует фибриновую сеть — фибриновый сгусток. Таким образом, жидкая плазма превращается в гель, полностью перекрывающий поток крови. Характерное время формирования фибринового сгустка составляет около 10 мин.

Эти две системы свертывания крови дополняют друг друга и тесно взаимодействуют. Тромбоциты при активации секретируют многочисленные про- и антикоагулянтные вещества, участвующие в работе системы свертывания, и на поверхности активированных тромбоцитов протекают многие ключевые реакции, вызывающие образование сгустка. В то же время главный белок системы свертывания крови — тромбин, образующийся при работе плазменной системы,

является одним из наиболее мощных и важных физиологических активаторов тромбоцитов.

Определяющим обстоятельством в работе ферментативного каскада свертывания крови является то, что эта система реакций осуществляется вне клетки крови, на больших характерных расстояниях, поэтому существенное значение имеет диффузия активных ферментов. Различные реакции каскада свертывания происходят в разных местах: на поверхности поврежденной стенки сосуда (связывание фактора VIIa* с тканевым фактором и активация получившимся комплексом — теназой — факторов свертывания крови IX и X), на мембранах активированных тромбоцитов (формирование и функционирование комплексов теназы и протромбиназы), на поверхностях неповрежденных эндотелиоцитов (реакции пути действия протейна C). Наконец, сама по себе задача, выполняемая системой свертывания крови, является принципиально пространственно неоднородной: система должна сформировать сгусток строго в месте повреждения сосуда и не позволить процессу свертывания крови распространиться за его пределы.

К настоящему времени устройство системы ферментативных реакций свертывания крови изучено довольно подробно: за последние пятнадцать лет в ней не было открыто ни одного нового белка или новой реакции. Тем не менее ее функционирование и роль отдельных реакций в регуляции свертывания крови представляют собой загадку. Только в последние годы в науку о свертывании крови начало проникать осознание того, что для понимания механизма работы системы свертывания необходимо рассматривать ее не как каскад, а как систему пространственно разнесенных реакций и что диффузия ферментов играет не менее важную роль в регуляции процессов свертывания, чем биохимический катализ. Объединение результатов, полученных в этих работах, анализ роли

* Белки системы свертывания называются факторами свертывания, буква «a» в обозначении фактора указывает на его активированное состояние.

отдельных реакций в регуляции пространственной динамики свертывания, попытки выявить возможные пути развития дальнейших исследований составляют назначение данного обзора.

Биохимия свертывания крови

Наиболее существенные реакции свертывания крови представлены на рис. 1. Запускающим сигналом для этого процесса служит повреждение кровеносного сосуда. Клетки практически всех тканей организма, за исключением эндотелия и клеток крови, экспрессируют трансмембранный гликопротеин — тканевый фактор. Поэтому в норме тканевый фактор не контактирует с кровью. Однако любое повреждение эндотелия приводит к тому, что плазма крови вступает в контакт с клетками, несущими тканевый фактор. В плазме постоянно присутствует фактор VIIa — сериновая протеаза, которая сама по себе почти не обладает ферментативной активностью. Однако, когда фактор VIIa связывается с тканевым фактором, получившийся комплекс внешней теназы приобретает мощную ферментативную активность и способность активировать факторы IX и X. Эти события и запускают процесс свертывания крови.

Каскад реакций свертывания крови осуществляется под действием сериновых протеаз. Эти трипсин-подобные белки способны активировать друг друга путем специфического расщепления в определенных местах. В результате активации неактивные факторы приобретают ферментативную активность. Рис. 1 демонстрирует сложную регуляцию системы свертывания крови. Последним и главным ферментом в каска-

де является тромбин. Сами по себе реакции активации фактора X фактором IXa и протромбина (фактор II) фактором Xa протекают очень медленно. Однако небольшие количества тромбина, полученные в этих реакциях, запускают петли положительных обратных связей, приводящие к взрывному образованию тромбина. В первую очередь тромбин увеличивает количество внешней теназы путем активации фактора VII в фактор VIIa. Во-вторых, тромбин активирует факторы VIII и V. Их активные формы являются кофакторами для факторов IXa и Xa, соответственно. Тромбин также активирует тромбоциты, что приводит к формированию комплексов IXa-VIIIa (внутренняя теназа) и Xa-Va (протромбиназа) на их мембранах. Эти комплексы, собирающиеся в присутствии ионов кальция, способны работать на 3–5 порядков быстрее, чем ферменты в отсутствие кофакторов.

Несмотря на то, что активированные тромбоциты признаются наиболее значимыми поставщиками отрицательно заряженных фосфолипидных мембран для реакций свертывания, они не являются единственными в этом процессе. В последнее время во многих работах обращается внимание на то, что реакции свертывания могут поддерживаться мембранами лейкоцитов, липопротеинов плазмы и даже эритроцитов. В частности, показано, что липопротеины очень низкой плотности наиболее значимы для реакции, катализируемой протромбиназой. В физиологических условиях их вклад может достигать 10% от вклада активированных тромбоцитов. Для сборки же внутренней теназы наиболее значимыми являются липопротеины низкой плотности. Наконец, микрочастицы, отщеп-

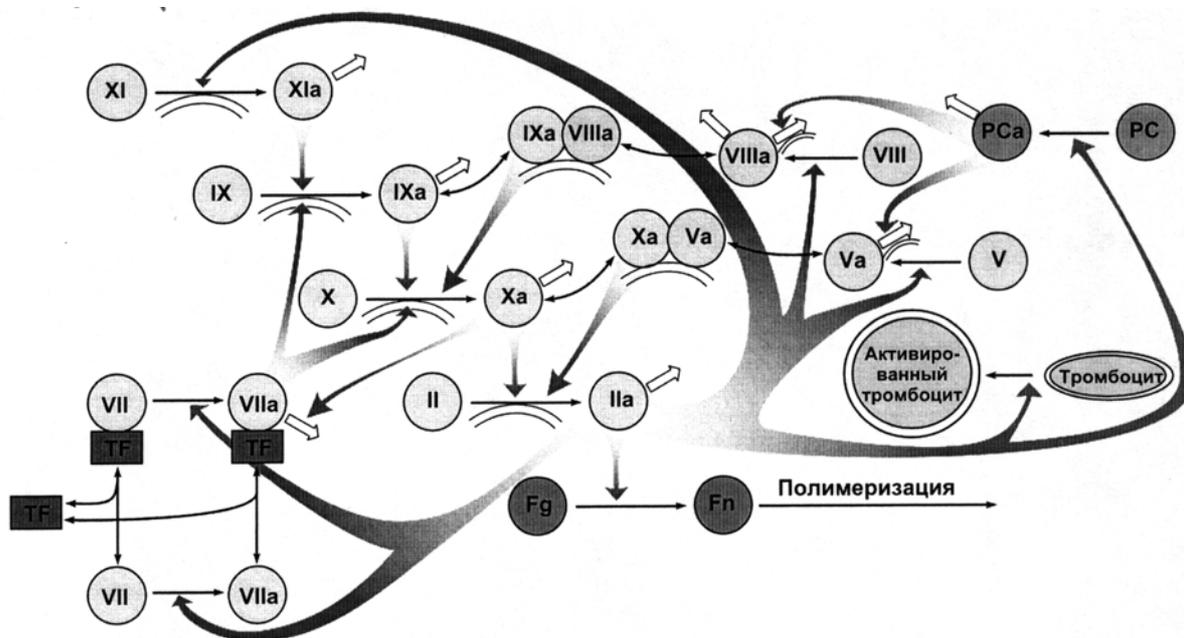


Рис. 1. Основные реакции плазменной системы свертывания крови.

Римские цифры — факторы свертывания крови, TF — тканевый фактор, PC — протеин C, PCa — активированный протеин C, Fg — фибриноген, Fn — фибрин. Реакции превращения факторов свертывания в активные формы показаны горизонтальными тонкими черными стрелками; фигурные стрелки показывают, под действием каких ферментов происходит эти превращения. Обратимые реакции формирования комплексов ферментов обозначены двусторонними стрелками, ингибирование — короткими полыми стрелками. Связывание тромбина с тромбомодулином, активация тромбоцитов какими-либо активаторами, кроме тромбина, секреция тромбоцитов и контактная активация свертывания не показаны.

ляемые тромбоцитами при их активации, способны связывать факторы свертывания крови и поддерживать реакции свертывания так же эффективно, как и сами тромбоциты.

Кроме того, тромбин в присутствии активированных тромбоцитов активирует фактор XI, который способен в свою очередь активировать фактор IX. Тромбин принимает участие также в ингибировании свертывания через путь протеина С. Активированный тромбином протеин С расщепляет и ингибирует факторы Va и в меньшей степени VIIIa, что приводит к «выключению» комплексов внутренней теназы и протромбиназы. Активация протеина С тромбином на несколько порядков ускоряется трансмембранным белком тромбомодулином, который присутствует в мембранах эндотелиальных клеток и связывает тромбин.

Все активные ферменты системы ингибируются присутствующими в плазме ингибиторами протеаз, основными из которых являются антитромбин III (АТ-III) и ингибитор пути тканевого фактора (ТФPI). Антитромбин III — главный ингибитор тромбина, тогда как ТФPI ингибирует внешнюю теназу по сложному Ха-зависимому механизму. Кроме АТ-III и ТФPI, в ингибировании факторов свертывания крови в разной степени участвуют α 2-макроглобулин, α 1-антитрипсин, α 2-антиплазмин, кофактор гепарина II, ингибитор протеина С, С1-ингибитор и др.

В дополнение к пути тканевого фактора, называемому также внешним путем, свертывание крови может быть активировано контактным, или внутренним, путем, который запускается при контакте плазмы с отрицательно заряженными чужеродными поверхностями (этот путь на схеме не показан). Он включает три основных белка: фактор XII, прекалликреин (предшественники сериновых протеиназ) и высокомолекулярный кининоген (предшественник белка-кофактора). Фактор XII связывается с чужеродной поверхностью, что приводит к изменению его конформации и активации сложной сети реакций контактного пути, в которой три вышеуказанных белка ускоряют активацию друг друга. На выходе этой системы происходит активация фактора XI фактором XIIa. На настоящий момент роль этого пути в свертывании крови не выяснена. Общепринятым является мнение, что этот путь не работает в нормальном гемостазе, так как люди с дефицитами факторов контактной фазы не имеют проблем кровоточивости и скорее, наоборот, склонны к тромбозам. Ввиду того, что факторы контактной активации участвуют в запуске фибринолиза (растворение фибриновых сгустков) и компонента, выдвигались предположения о том, что они на самом деле нужны для этих процессов. Однако на настоящий момент это не установлено точно.

Как упоминалось выше, последним ферментом в каскаде свертывания крови является тромбин, на который также замкнута основная регуляция системы. Тромбин осуществляет превращение белка фибриногена в фибрин, который полимеризуется, что приводит к формированию фибриновой сети и переводу крови из жидкого состояния в желеобразное. Фибриноген является гликопротеином, содержащимся в плазме (в концентрации ~9 мкМ) и в α -гранулах тромбоцитов. Он состоит из трех пар полипептидов,

связанных между собой дисульфидными мостиками, эти полипептиды обозначаются как A α -, B β - и γ -цепи.

Превращение фибриногена в фибрин протекает в несколько стадий. На первом этапе тромбин действует на N-концевые участки цепей фибриногена, отделяя от этих концов по две молекулы фибринопептидов А и В. Фибринопептиды А отщепляются тромбином от N-конца A α -цепи при протеолизе связи Arg16-Gly17, а фибринопептиды В — от N-конца B β -цепи при протеолизе связи Arg14-Gly15. В результате фибриноген преобразуется в фибрин-мономер, в центре молекулы которого имеется реакционная поверхность с измененным отрицательным зарядом. Эта поверхность взаимодействует с комплементарными поверхностями на N-концах других молекул фибрин-мономера, что приводит к спонтанной агрегации фибрин-мономеров (второй этап). При этом фибрин-мономеры оказываются соединенными между собой посредством гидрофобных, ионных и водородных взаимодействий. На третьем этапе под влиянием фактора XIIIa, активированного тромбином, этот растворимый фибрин-полимер превращается в нерастворимый фибрин. Фактор XIIIa, в отличие от прочих факторов свертывания крови, является эндо- γ -карбоксихлутамил- α 2-аминолизилтрансферазой, которая катализирует образование пептидной связи между глутамином и лизином через последовательные ацилирование и деацилирование. Эта реакция высоко специфична и осуществляется только между отдельными лизиновыми и глутаминовыми остатками фибрина и некоторых других белков: фибриногена, фибронектина, α 2-антиплазмينا. После стабилизации транслугутиназой многократно повышается устойчивость сгустка к действию химических растворителей и системы фибринолиза. Также многократно увеличивается жесткость сгустка. Однако структура сгустка (размер волокон, ячеек сети) практически не зависит от присутствия или отсутствия фактора XIIIa. Волокна фибрина укрепляют и фиксируют в месте повреждения сосуда первичный тромбоцитарный сгусток, препятствуя его размыванию кровотоком.

Регуляция пространственной динамики свертывания крови

Наиболее распространенными наследственными заболеваниями свертывания крови являются гемофилии — болезни, проявляющиеся в повышенной кровоточивости, связанные с дефицитами или дефектами факторов свертывания крови VIII, IX или XI (гемофилии А, В и С, соответственно). Как было описано выше, факторы VIII и IX при активации формируют комплекс внутренней теназы, который служит мощным активатором фактора X. Недостаток любого из указанных факторов приводит к тяжелым кровотечениям. Схема на рис. 1 не раскрывает причину этого явления. Внешняя теназа — другой активатор фактора X — также является быстродействующим ферментом, и известно, что вблизи места повреждения сосуда нет недостатка в тканевом факторе. Если предположить, что внутренняя теназа нужна для дополнительного ускорения активации фактора X, то это представляется не слишком выигрышно с эволюционной точки зрения: для природы проще было бы ускорить работу

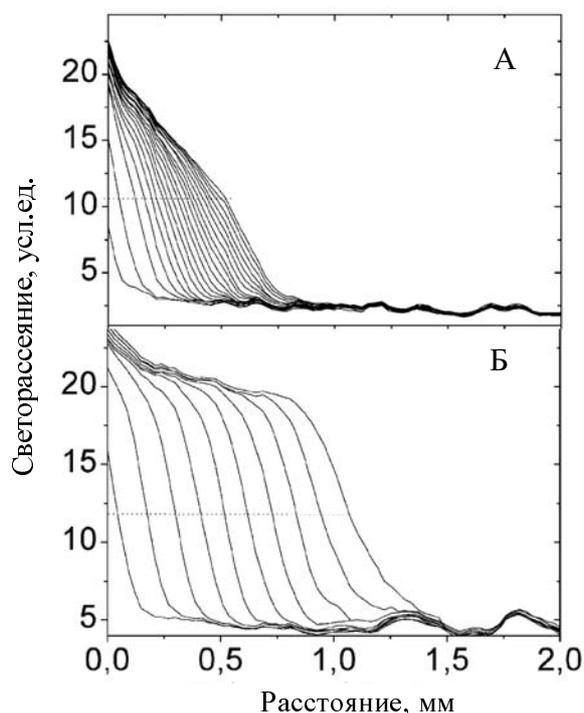


Рис. 2. Профили пространственного формирования фибринового сгустка в плазмах больного гемофилией В (А) и здорового донора (Б) при активации свертывания крови монослоем фибробластов в перемешиваемой плазме.

Интервал между последовательными профилями 2 мин. (Воспроизведено из [2] с любезного разрешения Elsevier Science B.V., © 2002)

внешней теназой, которая все равно остается жизненно необходимой, несмотря на наличие внутренней теназы.

Для выяснения роли различных реакций в пространственной динамике свертывания крови в нашей лаборатории была разработана методика исследования пространственного процесса свертывания крови по регистрации светорассеяния от сгустка, выращенного в перемешиваемой плазме [1]. Свертывание происходит в специальной кювете, одна из стенок которой представляет собой активатор. На рис. 2 показаны профили светорассеяния сгустка нормального донора и больного гемофилией В при активации процесса свертывания крови по внешнему пути [2]. Инициация свертывания в плазме крови больного происходила нормально, в то время как распространение процесса вглубь плазмы было сильно нарушено: скорость пространственного роста сгустка в 3–4 раза меньше, чем в норме. Аналогичные результаты были получены при изучении свертывания крови в плазме больных гемофилией А.

Эти результаты демонстрируют роль пространственной неоднородности в регуляции свертывания крови. Они показывают, что внутренняя и внешняя теназы не просто дополняют друг друга, а работают в различных областях пространства и в разных стадиях процесса тромбообразования. Как и следовало ожидать, вблизи активатора собранная на фибробластах внешняя теназа вырабатывает достаточное количество фактора Ха, чтобы свертывание прошло до конца. Однако диффузия этого фактора недостаточно интенсивна, поэтому вдали от активатора фактор X активи-

руется внутренней теназой, которая, таким образом, контролирует распространение процесса свертывания.

При содержании фактора VIII в норме лимитирующим компонентом внутренней теназы является фактор IXa. Как видно из рис. 1, этот фактор, как и фактор Ха, может вырабатываться по двум путям: либо внешней теназой, либо фактором XIa, который в свою очередь образуется под действием тромбина в петле дальней положительной обратной связи.

Для оценки относительного вклада внешней теназы и фактора XIa в формирование фактора IXa проведены исследования с использованием плазмы, дефицитной по фактору XI. Были выполнены эксперименты по описанной выше методике, а также расчеты на основе специально разработанной математической модели [3]. Активация производилась монослоем клеток иммунной системы – макрофагов. Зависимости, представленные на рис. 3(А–В), показывают согласованность модели и эксперимента. Видно, что, в отличие от свертывания в плазме больного гемофилией В, не только фаза инициации, но и фаза распространения свертывания крови практически не отличается в норме и в отсутствие фактора XI. Разница появляется только после выдержки плазмы 25–30 мин и на расстоянии ~0,7 мм от активатора (в отсутствие фактора VIII она возникает после 5–10 мин и на расстоянии ~0,3 мм).

Тем не менее на этих поздних стадиях в отсутствие фактора XI наблюдается замедление пространственного распространения свертывания. Профили на рис. 3 Г, Д, Е демонстрируют вклад внешней теназы и фактора XIa в производство фактора IXa в норме. Видно, что в противоположность фактору Ха, фактор IXa в основном вырабатывается внешней теназой и доставляется в плазму посредством диффузии. С большой вероятностью это различие можно объяснить низкой скоростью ингибирования фактора IXa в плазме, которая допускает эффективную диффузию. На последующих стадиях фактор IXa производится фактором XIa (рис. 3Д). Для дополнительной проверки этого положения были проведены расчеты с уменьшением коэффициента диффузии фактора IXa в 100 раз, что привело почти к такому же результату – замедлению процесса формирования сгустка в пространстве, как при гемофилии (прерывистая линия на рис. 3Б). В случае же 100-кратного уменьшения коэффициента диффузии фактора Ха скорость роста сгустка не изменяется, и даже ускоряется инициация (сплошная линия). Анализ профилей фактора Ха (на рис. 3 не показаны) позволил предположить, что данный факт обусловлен ускорением накопления фактора Ха около активатора.

Полученные результаты согласуются с «клеточной» концепцией гемостаза, предполагающей, что факторы IXa и Ха играют разные роли в свертывании крови. Фактор Ха, вырабатываемый внешней теназой, требуется для запуска процесса свертывания, но из-за его ингибирования в плазме он не может «добраться» до тромбоцитов, чтобы сформировать протромбиназу. Напротив, фактор IXa ингибируется медленно, он способен диффундировать к тромбоцитам и производить там фактор Ха; дополнительный фактор, участвующий в регуляции свертывания крови, IXa, генерируется прямо на тромбоцитах под действием фактора

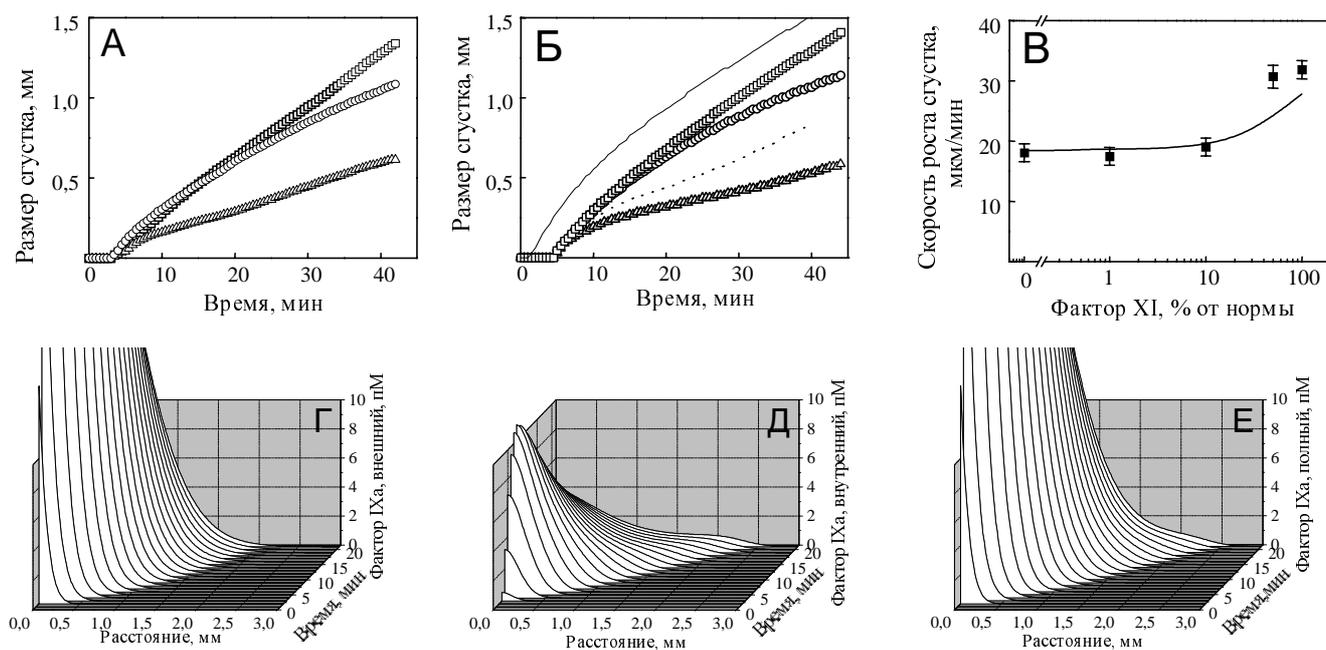


Рис. 3. Результаты экспериментального и модельного изучения роли активации фактора XI тромбином и роли фактора XIa в активации фактора IX в пространственной динамике свертывания крови.

А, Б — размер сгустка как функция времени в плазме: нормальной (□), фактор XI-дефицитной (○), фактор VIII-дефицитной (Δ); А — эксперимент, активатор фактора — макрофаги, Б — расчет, активатор в модели — фибробласты с плотностью 250 клеток/мм²; сплошная и прерывистая линии на рис. Б — расчеты размера сгустка в нормальной плазме, где коэффициент диффузии фактора Ха или фактора IXa соответственно уменьшен в 100 раз.

В — скорость роста сгустка вдали от активатора (выдержка 30–40 мин) как функция концентрации фактора XI; экспериментальные точки — средние значения скорости роста сгустка и средние погрешности их определения для $n = 2–4$ экспериментов, сплошная линия — результат расчета.

Г, Д, Е — теоретические профили фактора IXa, выработанного внешней теназой (Г), фактором XIa (Д) и обоими (Е) в нормальной плазме. (Воспроизведено из [3] с любезного разрешения American Biophysical Society, © 2006.)

Ха. Таким образом, наше исследование позволяет дополнить теорию гемостаза концепцией физического расстояния как регулятора процессов активации факторов свертывания крови. В нашей модели образование сгустка около активатора (на расстоянии ~0,2 мм) определялось внешней теназой, а формирование фактора Ха, запускающего процесс свертывания крови, требует внутренней теназы. Вместе с тем внутренняя теназа формируется с участием фактора IXa, произведенного внешней теназой. Поэтому фактор XIa вносит вклад в формирование сгустка только на расстоянии более ~0,8 мм от активатора. Расстояние эффективной диффузии реагента определяется значением величины $\sqrt{D/h}$, где D — коэффициент диффузии, h — константа ингибирования первого порядка. Хотя коэффициенты диффузии факторов Ха и IXa одинаковы, их скорости ингибирования в плазме различаются и составляют ~1 мин⁻¹ и ~0,03–0,1 мин⁻¹, соответственно. Получается, что расстояния эффективной диффузии этих факторов должны различаться в 3–6 раз, что согласуется с нашими результатами.

Дополнительное свидетельство в пользу роли диффузии фактора IXa было получено в указанных выше экспериментах с уменьшением коэффициента диффузии фактора IXa в 100 раз (формирование сгустка тормозится, как и в случае гемофилии). И при

100-кратном уменьшении диффузии фактора Ха скорость роста сгустка не изменяется и даже сокращается фаза инициации. Все это указывает на то, что диффузия фактора Ха не критична для распространения свертывания крови, тогда как диффузия фактора IXa является лимитирующей. Это согласуется с недавно полученными данными, что эффективная диффузия фактора Ха в растущем сгустке протекает очень медленно.

Отметим, что в любых исследованных условиях формирование сгустка в пространстве в нашей экспериментальной модели не прекращалось на протяжении всего эксперимента. С физиологической точки зрения это не вполне корректно, уже из общих соображений очевидно, что сгусток *in vivo* должен быть локализован. Дело в том, что в нашей экспериментальной системе не учитывался тот факт, что одним из наиболее важных элементов гемостаза являются эндотелиальные клетки, экспрессирующие антикоагулянты, в том числе тромбомодулин (Tm). Этот трансмембранный гликопротеин является кофактором тромбина, на несколько порядков ускоряющим активацию протеина С. Чтобы имитировать эффект эндотелия, мы провели эксперименты с введением в систему тромбомодулина (от 100 до 3 нМ), и обнаружили, что этот антикоагулянт действительно ведет к остановке роста сгустка на расстоянии 0,2–1 мм от активатора [3].

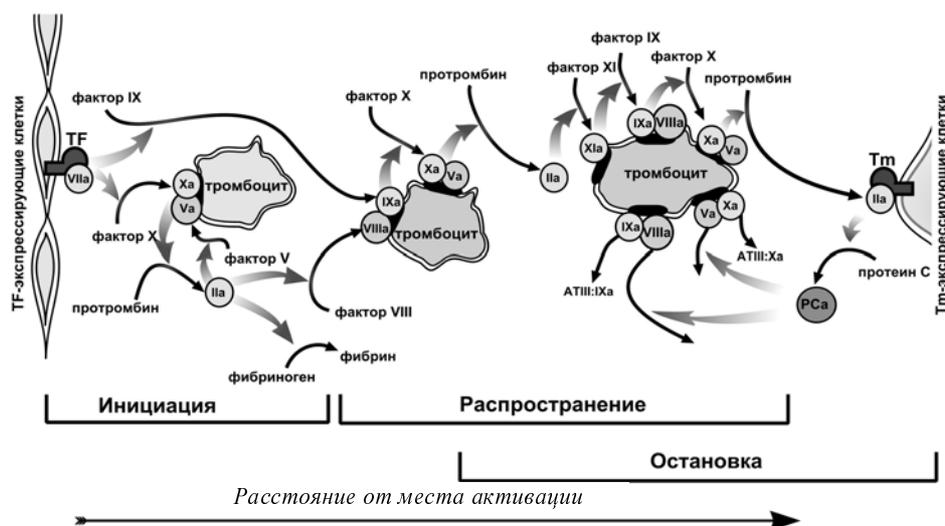


Рис. 4. Схематическое представление пространственной регуляции свертывания крови. Воспроизведено из [3] с любезного разрешения American Biophysical Society, © 2006

Заключение

Имеющиеся данные о пространственной динамике свертывания крови можно обобщить в виде следующих выводов.

1. Внешняя тенеза инициирует процесс свертывания крови, активируя фактор X. Однако получившийся фактор Xa приводит к формированию лишь тонкой пленки на месте повреждения кровеносного сосуда, так как этот фактор быстро ингибируется в плазме и не может диффундировать далеко от активатора.

2. Рост сгустка регулируется активацией фактора X при участии внутренней тенезы. Дополнительный фактор регуляции IXa, входящий в состав внутренней тенезы, производится внешней тенезой и посредством диффузии доставляется на расстояния, довольно большие от активатора. Это возможно, так как фактор IXa слабо ингибируется и его эффективное расстояние диффузии больше, чем у Xa, несмотря на одинаковые коэффициенты диффузии.

3. Вдали от активатора фактор IXa производится фактором XIa благодаря петле дальней положительной обратной связи. Эта реакция позволяет поддерживать автокаталитическое распространение процесса свертывания крови, что может быть существенно в случае образования больших сгустков при сильных повреждениях сосудов.

4. Локализация свертывания крови определяется реакциями пути протеина С.

Полученные результаты изучения реакционно-диффузионной модели свертывания крови позволяют предложить следующий механизм пространственной регуляции свертывания (рис. 4). Формирование сгустка разделяется на три стадии: инициацию, распространение и остановку роста сгустка. Эти стадии регулируются различными реакциями: с участием внешней тенезы, внутренней тенезы и петель обратной связи через фактор XIa, через путь протеина С.

Свертывание крови активируется тканевым фактором (на схеме это слева TF-экспрессирующие клетки) и распространяется вглубь плазмы. Формирование сгустка определяется расщеплением фибриногена тромбином, а генерация тромбина регулируется фактором Xa — лимитирующим компонентом протромбиназы. Свертывание крови вблизи активатора (фаза инициации) определяется исключительно производством фактора Xa внешней тенезой. Однако фактор Xa быстро ингибируется и не может уходить далеко от активатора. Поэтому в плазме (фаза распространения) этот фактор образуется внутренней тенезой, причем лимитирующий

компонент внутренней тенезы — фактор IXa — производится внешней тенезой. В отличие от Xa, фактор IXa ингибируется слабо и способен диффундировать на большие расстояния. При дальнейшем росте сгустка крови дополнительный фактор IXa производится фактором XIa через петлю обратной связи. Наконец, формирование сгустка останавливается вследствие действия тромбомодулина: петля отрицательной обратной связи активирует протеин С, который останавливает распространение тромбина, ингибируя факторы Va и VIIIa.

Тот факт, что каждая стадия формирования сгустка контролируется своими реакциями, позволяет предложить селективное терапевтическое ингибирование отдельных стадий. Например, можно полагать, что тромбомодулин будет ингибировать распространение процесса свертывания крови, но не его инициацию. Это позволит избежать тромбообразования и не нарушить нормальный гемостаз. С той же целью может быть ингибирована петля обратной связи через фактор XI, обеспечивающая неограниченное распространение сгустка крови.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (гранты № 06-04-48426 и 05-01-22001) и Федеральным агентством по науке и инновациям (грант № МК-7062.2006.4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Атауллаханов Ф.И., Волкова Р.И., Гурия Г.Т., Сарбаш В.И. Биофизика, 1995, т. 40, с. 1320—1328.
2. Ovanosov M.V., Krasotkina J.V., Ulyanova L.I., Abushinova K.V., Plyushch O.P., Domogatskii S.P., Vorob'ev A.I., Ataullakhanov F.I. Biochim. Biophys. Acta, 2002, v. 1572, p. 45—57.
3. Panteleev M.A., Ovanosov M.V., Kireev D.A., Shibeko A.M., Sinauridze E.I., Ananyeva N.M., Butylin A.A., Saenko E.L., Ataullakhanov F.I. Biophys. J., 2006, v. 90, p. 1489—1500.