**10.Вітаміни та система згортання крові**

До групи **вітаміну К** належать вітаміни К1 (філлохінон) та К2 (менахінон). Вітамін К бере участь у синтезі факторів протромбінового комплексу печінкою, підтримує функціональний стан ендотелію судин, зменшує проникливість судин, впливає на біосинтез білків, у тому числі альбуміну. Стимулює продукцію пепсину, трипсину, ентерокінази, ліпази та амілази, а також є необхідним для забезпечення активності інших ферментів, зокрема для синтезу білка остеокальцину.

За хімічною будовою філохінони є похідними 2- метил-1,4-нафтохінону, які відрізняються в основному бічними ланцюгами.

Біологічна дія вітаміну К в організмі людини і тварин полягає в його впливі на функціонування згортальної системи крові (“антигеморагічний” вітамін). Оскільки вітамін К є необхідним компонентом для утворення факторів коагуляції крові II, VII, IX, X, недостатність вітаміну супроводжується небезпечними для життя кровотечами.

Вітамін К1 – жовта оліїста рідина, розчинна в жирових розчинниках. Стійкий проти нагрівання в нейтральному середовищі, легко руйнується під дією ультрафіолетового випромінювання та при нагріванні в лужному середовищі.

Вітамін К2 – жовта кристалічна рідина, розчинна в жирових розчинниках, руйнується при нагріванні в лужному середовищі та під дією ультрафіолетового випромінювання. Синтез вітаміну К2 частково здійснюється мікрофлорою верхньої частини тонкої кишки.

Вітамін К підвищує тромбопластичну активність крові і протромбіноутворюючу функцію печінки, стимулює утворення протромбіну, проконвертину, факторів ІХ і Х, які забезпечують процес утворення кров’яного згустку. Відомо, що в основі цього процесу лежить перетворення розчинного в плазмі крові білка фібриногену в нерозчинний фібрин. Крім антигеморагічної дії вітамін К виявляє також позитивний вплив на окислювальновідновні процеси в організмі.

Біологічна дія. При первинних або вторинних Кавітамінозах спостерігається порушення процесів зсідання крові, зменшення міцності капілярних судин, що може призвести до геморагій і тривалих кровотеч. Причиною цих явищ є порушення при К-авітамінозі процесів синтезу факторів, які становлять систему, що забезпечує зсідання крові.

**До складу згортальної системи крові** входять ферментативні та неферментативні білки плазми, тканин, надмолекулярні комплекси, іони кальцію.

Процес згортання крові та утворення кров’яного згустка становлять каскад послідовних ферментативних реакцій, що каталізуються спеціалізованими білками — факторами згортання. У каскадній системі згортання крові кожний білковий фактор спричиняє активації наступного компонента каскаду за принципомпрофермент(неактивний) фермент(активний), що забезпечує послідовне лавиноподібне посилення процесу та реалізує швидку захисну реакцію на травму судини.

Номенклатура (нумерація та тривіальні позначення) факторів згортання крові (згідно з рекомендаціями Міжнародного номенклатурного комітету):

Фактор I (фібриноген).

Фактор II (протромбін).

Фактор III (тканинний тромбопластин).

Фактор IV (іони кальцію).

Фактор V (проакцелерин).

Фактор VII (проконвертин).

Фактор VIII (антигемофільний глобулін А, фактор Віллебранда).

Фактор IX (антигемофільний глобулін В, фактор Кристмаса).

Фактор X (фактор Стюарта-Провера).

ФакторXI (фактор Розенталя, або плазмовий попередник тромбопластину).

Фактор XII (фактор Хагемана).

Фактор XIII (фібринстабілізуючий фактор).

Поряд із зазначеними основними факторами коагуляції, що містяться переважно в плазмі крові, існують тромбоцитарніфактори коагуляції, які беруть участь на різних етапах судинно-тромбоцитарного, коагуляційного гемостазу тафібринолізу. Тромбоцитарніфактори коагуляціїзвичайно позначають латинською літерою Р (від англ. platelets — пластинки (кров’яні)) із цифровими індексами: P1 -P11.

 **Механізмиактивації тафункціонуваннякаскадної системизгортаннякрові**

Каскадний ланцюг згортання крові може включатися за рахунок активації двох альтернативних механізмів: внутрішнього та зовнішнього шляхів (механізмів) коагуляції, що розрізняються початковими реакціями та конвергують в єдиний загальний шлях коагуляції, який починається з активації фактора Х.

**Центральною молекулярною подією в реалізації процесу коагуляції крові є утворення активного фактора Х (фактора Стюарта-Провера)**

Фактор Х — це Са2+-залежний глікопротеїн, що синтезується в печінці при участі вітамінуК. Він складається з легких та важких поліпептидних ланцюгів, що з’єднані дисульфідними місточками, й активується шляхомобмеженогопротеолізу. Активований фактор Х (ф.Ха ) є сериновою протеїназою, що перетворює протромбін (ф.II) в активний тромбін (ф.IIа ), необхідний для трансформації фібриногену (ф.I) в фібрин — основу фібринового згустка або тромбу.

**Внутрішній шлях коагуляції** активується при взаємодії крові з “чужою” поверхнею (поверхнею, що змочується), якою в організмі є поверхня ендотелію (за умов зменшення швидкості кровотоку в зоні аномальної судинної стінки) або адгезованих тромбоцитів. Вумовах in vitro такою змочуваною поверхнею є стінки скляного посуду, з якими контактує кров.

Коагуляція кровіза внутрішнімшляхомскладається з таких послідовних етапів:

1. Активація фактора ХII (ф. Хагемана) — відбувається при взаємодії крові з поверхнею за умов протеолітичної діїкалікреїну, який відщеплює відф.ХII пептидний фрагмент із молекулярною масою 28 кД, утворюючи активний фактор ХIIа .

 2. Активація фактора ХI — відбувається під впливом фактора ХIIа , який утворює з фактора ХI фактор ХI а (активний тромбопластин плазми).

3. Активація фактора IХ(ф. Кристмаса) — відбувається під впливом фактора ХIа , який відщеплює від фактора IХ пептидний фрагмент із м.м. 9 кД, утворюючи активну серинову протеїназу — фактор IХа . Процес потребує присутності іонівСа2+.

4. Активація фактора Х — при функціонуванні “внутрішнього шляху” коагуляції активація фактора Х відбувається за рахунок протеолітичної дії фактора IХа , який відщеплює від фактора Х пептидні фрагменти з утворенням активних форм серинової протеїнази — фактора Ха , — яка складається з двох молекулярних форм (Ха -αта Ха -β). Процес перебігає при участі білка-модифікатора — фактора VIII (антигемофільного глобуліну А) — та іонів Са2+.

5. Активація фактора II (протромбіну) — перетворення протромбіну в тромбін (фактор IIа ) відбувається під впливом протеїнази Ха за умов присутності іонів Са2+ та активноїформи проакцелерину (фактора Vа ). Активація протромбіну відбувається на поверхні тромбоцитів за участю фосфоліпідів тромбоцитарних мембран; присутність акцелерину (фактора Vа ) тромбоцитів необхідна для зв’язування фактора Ха , вона збільшує швидкість реакції в десятки тисяч разів. Результатом процесу є утворення тромбіну — основного ферменту згортальної системи крові, який є сериновою протеїназою з м.м. 34 кД, що має трипсиноподібну активність. Протромбін людини складається з двох ланцюгів — легкого та важкого (36 та 264 амінокислотних залишків, відповідно); пептидні ланцюги вмолекулі тромбіну зв’язані з глюкозаміном та сіаловою кислотою.

6. Перетворення фібриногену в фібрин — заключний етап коагуляційного каскаду. Фібриноген — це глікопротеїн із м.м. 340 кД, що складається з шести поліпептидних ланцюгів (два Аα-ланцюги, два Вβ-ланцюги та два γ-ланцюги; структура молекули фібриногену — (Аα) 2 (Bβ) 2 γ2 ). Тромбін розщеплює чотири пептидні зв’язки типу –Arg–Gly– в молекулі фібриногену, що призводить до утворення вільних пептидів фібрину-мономера.

Молекули фібрину-мономера спонтанно агрегують, утворюючи довгі нерозчинні нитки фібрилярного фібрину, тобто фібринові згустки. У подальшому під дією ферменту трансглутамінази (фактора ХIII) відбувається зшивання окремих молекул фібрину-мономера з утворенням фібрину-полімеру. Така стабілізація фібринової сітки отримала назву ретракції згустка крові.

**Зовнішній шлях коагуляції** активується за умов пошкодження кровоносних судин та оточуючих тканин і надходження в кров ліпопротеїнового тканинного фактора, який у сучасній літературі позначається якфактор III (тканинний тромбопластин).

Фактор III, що діє як білок-модифікатор, спричиняє активацію фактора VII (проконвертину), перетворюючи останній в активну протеїназу — фактор VIIа (конвертин). Конвертин разом з іонами Са2+ активує фактор Х, тобто запускає загальний шлях коагуляції за розглянутою вище схемою

Після утворення тканинного тромбопластину, що єшвидкість-лімітуючимфактором згортання крові за механізмом зовнішнього шляху, подальша коагуляція відбувається надзвичайно швидко і кров’яний згусток утворюється протягом декількох секунд.

**Роль вітаміну К у реакціях** каскаду коагуляції

Вітамін К — жиророзчинний вітамін, що існує у вигляді двох вітамерів (К1 та К2 ), є необхідним кофактором реакцій коагуляції. При його відсутності порушується формування функціонально активних факторів згортальної системи — фф. II, VII, IX та X. Біохімічний механізм дії вітаміну К полягає в його участі у функціонуванні ферментної системи, яка перетворює глутамінову кислоту пептидних ланцюгів зазначених факторів коагуляцію в γ-карбоксиглутамінову кислоту. Зокрема, в молекулі протромбіну відбувається γ-карбоксилювання глутамату в положеннях 7, 8, 15, 17, 20, 21, 26, 27, 30 та 33.

γ-Карбоксилювання білкових факторів коагуляції збільшує спорідненість їх молекул зіонамиСа2+, які необхідні для зв’язування білків ізмембраннимифосфоліпідами та запуску каскаду коагуляції. Авітаміноз К супроводжується підвищеною кровоточивістю; декальцинована кров не згортається.

**Спадкові порушення процесу згортання крові**

Порушення у функціонуванні системи згортання крові — коагулопатіїможуть розвиватися внаслідок генетичного дефекту в синтезі плазмових чи тромбоцитарних факторів коагуляції і клінічно характеризуються зниженням згортальної активності крові, схильністю до кровотеч. Найбільш поширеними спадковими коагулопатіями є:

1. Гемофілії — коагулопатії, що виникають внаслідок спадкової відсутності одного або декількох факторів згортальної системи плазми. Гемофілії проявляються значними кровотечами, якіз’являються навіть при незначних пошкодженнях кровоносних судин і є небезпечними для життя. Виділяють: – гемофілію А(хворобу Віллебранда) — розвивається за умов нестачі фактора VIII, синтез якого пов’язаний із Х-хромосомою; наслідується за рецесивнимтипом, проявляючись в осіб чоловічої статі; – гемофілію В (хворобу Кристмаса) — розвивається за умов порушення синтезу фактора IX; – гемофілію С — розвивається при порушенні синтезу фактора XI, клінічно характеризується менш вираженими кровотечами, ніж гемофілії А та В.

2. А-(гіпо-)фібриногенемії — характеризуються повною або частковою відсутністю в плазмі фібриногену. Патологія наслідується як автосомна рецесивна хвороба, при якій спостерігаються тяжкі кровотечі внаслідок повної відсутності здатності крові до коагуляції.

3. Дисфібриногенемії — коагулопатії, які виникають при амінокислотних замінах у первинній структурі молекул фібриногену. Аномальні молекули фібриногену мають змінену конформацію, що утруднює нормальний процес перетворення фібриногену у фібрин.

**АНТИЗГОРТАЛЬНА СИСТЕМА КРОВІ**

Існування в нормальних фізіологічних умовах рідкого стану крові зумовлене наявністю антизгортальної системи, що складається з антикоагулянтів — сполук, які протидіють внутрішньосудинній активації системи коагуляції.

**Антикоагулянти** виконують функції інгібіторів певних білкових факторів згортання крові. Зниження вмісту цих інгібіторів у плазмі крові людини спричиняє підвищення схильності крові до згортання і може призводити до тромбозу.

**Антитромбіни** — білки крові, що гальмують каталітичну активність тромбіну. Найбільш потужним інгібітором тромбіну є антитромбін III — білок, антикоагулянтна активність якого значно зростає в присутностігепарину. Антитромбін III здатний зв’язуватися із сериновими протеїназами ферментного каскаду коагуляції крові, блокуючи, крім тромбіну, активність таких факторів, як IXа , Xа , XIа , XIIа .

**α1 — інгібітор протеїназ** (α1 — інгібітор трипсину) — глікопротеїн α1 -глобулінової фракції плазми крові. Інгібітор має широкий спектр антипротеїназної дії, гальмуючи активність багатьох серинових протеїназ, зокрема, тромбіну, факторів Ха та ХI а системи згортання крові.

 **α2 — макроглобулін** — глікопротеїн α2 -глобулінової фракції плазми крові, що є інгібітором протеїназіз широкою субстратною специфічністю, блокуючи серинові, тіолові, карбокси- та металопротеїнази. Концентрація α2 -макроглобуліну в плазмі крові людини (до 2,5 г/л) найвища, порівняно з іншими протеїназними інгібіторами. α2 -Макроглобулін є інгібітором тромбіну, активність якого, на відміну від антитромбіну III, не залежить від дії гепарину. На долюцього інгібітора припадає до 25 % антитромбінової активності плазми крові.

 **Гепарин** — гетерополісахарид (глікозамінглікан), що є потужним природним антикоагулянтом. Його молекула побудована з дисахаридних фрагментів, що повторюються і складаються із залишків сульфатованої D-глюкуронової або L-ідуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну; гепарин існує у формі поодиноких полісахаридних ланцюгів або у вигляді протеогліканів, тобто білків, які зв’язані з декількома глікозамінглікановими ланцюгами.

Гепарин синтезується тучними клітинами (гепариноцитами), що розташовані в печінці, легенях та впродовж стінок кровоносних судин. Механізм антикоагулянтної дії гепарину полягає в активації антитромбіну III: взаємодія з гепарином спричиняє конформаційну перебудову антитромбіну III, в результаті якої в останнього з’являється можливість зв’язуватися із сериновими протеїназами коагуляційного каскаду, блокуючи їх каталітичні активності.

**Кумарини** — антикоагулянти природного (рослинного) та синтетичного походження, антагоністи вітаміну К. Вони є антикоагулянтами непрямої дії, протидіють утворенню біохімічно активних (γ-карбоксиглутамінованих) факторів коагуляції — II, VII, IX, X. У лікарській практиці для профілактики та лікування тромбозів застосовують такі похідні 4-оксикумарину, якНеодикумарин, Синкумар.

**ФІБРИНОЛІТИЧНА СИСТЕМА КРО**ВІ

**Фібриноліз** — процес ферментативного розщеплення фібрину кров’яного згустка, що супроводжується руйнуванням тромбу. Завдяки функціонуванню фібринолітичної системи відбувається постійне розчинення внутрішньосудинних тромбів, що можуть утворюватися на стінках кровоносних судин внаслідок дії факторів, які активують згортальну систему крові. Фібриноліз складається з двох послідовних етапів:

I етап — утворення з неактивного проферменту плазміногену (профібринолізину) активного ферменту — протеїнази плазміну (фібринолізину), яка розщеплює фібрин тромбу.

**Плазміноген** — глікопротеїн із класу β-глобулінів із м.м. приблизно 80 кД, складається з одного поліпептидного ланцюга.

Активація плазміногену з утворенням активного плазміну здійснюється за рахунок розщеплення протеїназами внутрішнього пептидного зв’язку Arg560 Val561. Фізіологічними активаторами цього глікопротеїну є фактор XIIа , численнні тканинні та судинні активатори плазміногену. Важливим активатором плазміногену є урокіназа, що синтезується в нирках. Здатність активувати глікопротеїн без розщеплення внутрішньомолекулярного пептидного зв’язкумаєстрептокіназа — білок, що міститься в β-гемолітичного стрептокока.

**Плазмін** — фермент, що за механізмом ферментативної дії є сериновою протеїназою трипсиноподібної дії. Він є глікопротеїном із м.м. 80 кД, складається з двох поліпептидних ланцюгів: важкого (А) та легкого (В). Фізіологічним субстратом плазміну є фібрин, проте фермент в умовах in vitro має широку субстратну специфічність, розщеплюючи різні білкові субстрати: фібриноген, білковіфактори комплементу, казеїн.

II етап — розщеплення фібрину, що є основою фібринового згустка, до пептидних продуктів протеолізу. Процес каталізується активним плазміном, що утворився на I етапі фібринолізу.

 Розчинні продукти деградації фібрину екскретуються із сечею. Підвищення вмісту в сечі продуктів розщеплення фібрину свідчить про надмірне посилення внутрішньосудинного згортання крові.

 Утворення плазміну з плазміногену, що постійно відбувається в крові, є фізіологічним механізмом, який протидіє внутрішньосудинному тромбоутворенню. З іншого боку, надмірному посиленню фібринолізу перешкоджає природний антагоніст плазміну — білковий інгібітор глікопротеїн α2 -антиплазмін. Спадкове зниження концентрації α2 -антиплазміну в крові супроводжується підвищеною кровоточивістю.

У медичній практиці з метою лізису тромбів та профілактики тромбозів застосовують такі фармакологічні препарати компонентів фібринолітичної системи:

1. Фібринолізин (плазмін) — препарат, який отримують із профібринолізину (плазміногену) крові людини шляхом активації плазміногену трипсином.

2. Урокіназу — препарат, який виділяють із клітин нирок людини.

3. Стрептокіназу — препарат, який отримують із культури β-гемолітичного стрептокока групи С.

4. Тканинний активатор плазміногена (ТАП) — препарат, який синтезують біотехнологічним методом за допомогою генної інженерії.