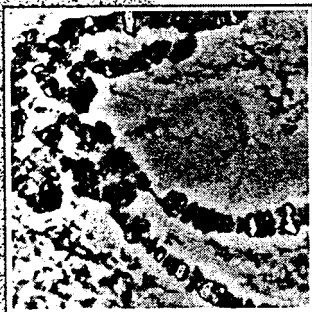


Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Республиканское научное общество клинической
лабораторной диагностики



**«Проблемы и перспективы
использования методов
тромбоцитарной
агрегатометрии
в клинической практике»**

Материалы научно–практической конференции

Функциональное состояние тромбоцитов и молекулы клеточной адгезии: новые маркеры при коронарном и церебральном атеросклерозе

*А.И. Тепляков, Н.Г. Кручинский
Белорусский НИИ экологической и профессиональной патологии, г. Могилев*

В нормальном кровотоке слой крови, соприкасающийся со стенкой сосуда, не содержит форменных элементов, ибо реологические условия в нем таковы, что клетки находятся вдоль его главной оси, а тромбоциты не адгезируют к нормальным эндотелиальным клеткам. Эта неадгезивность – результат ряда активных процессов. Тромбоциты начинают прилипать к эндотелию в случае его функциональной активации, поражения сосудистой стенки атеросклеротическим процессом, обнажения субэндотелиального матрикса, основной составной частью которого является коллаген. Функциональная активация эндотелия приводит к экспрессии на клеточной поверхности селектинов – одного из семейств адгезивных белков, из которых тромбоцитарный, эндотелиальный и лейкоцитарный хорошо охарактеризованы.

Тромбоцитарный селектин – гликопротеин плотных гранул тромбоцитов и телец Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов. После активации эндотелия он обратимо транслоцируется на поверхность, обеспечивая «катящееся» движение лейкоцитов и аккумуляцию тромбоцитов. В то же время отмеченное нами повышение исходного уровня тромбоцитарного селектина у пациентов с атеросклерозом (преимущественно при ИБС) отражает уровень его секреции тромбоцитами при их необратимой активации.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу представляет собой первый этап в образовании тромба. Морфологических изменений тромбоцитов для адгезии и агрегации недостаточно, они невозможны без экспрессии молекул клеточной адгезии, относящихся к b2-интегринам (цитoadгезинам). Указанное семейство клеточных адгезивных молекул состоит из интегринов Ib/IIIa, комплекса Ib/V/IX и витронектинового рецептора α -V/b3.

Гликопротеин IIb/IIIa функционирует прежде всего как рецептор к фибриногену, хотя он с низкой аффинностью связывается и с фибронектином, фактором Виллебранда и тромбоспондином. В отличие от других подсемейств интегринов этот цитоадгезин представлен только на активированных тромбоцитах.

АДФ был первым известным низкомолекулярным веществом, способным вызывать агрегацию тромбоцитов *in vitro*. Экстрацеллюлярный АДФ взаимодействует с рецептором P_2 , относящимся к семейству пуринорецепторов (пуриноцепторов). *In vivo* адениновые нуклеотиды образуются при активации и повреждении многих клеточных популяций, прежде всего эндотелия, тромбоцитов и эритроцитов. Следовательно, АДФ играет ключевую роль в активации тромбоцитов. Он содержится в высоких концентрациях в плотных гранулах тромбоцитов и высвобождается при их взаимодействии с тромбином или коллагеном, усиливая тромбоцитарную агрегацию.

Специфические ингибиторы АДФ-агрегации тромбоцитов (тиклопидин, клопидогрел) существенно блокируют механизм активации и находят все большее применение в качестве антитромботиков.

Добавление АДФ к тромбоцитам приводит к каскаду описанных морфологических изменений, а также открытию рецепторов к фибриногену (цитoadгезинов IIb/IIIa), связыванию фибриногена, обратной агрегации в присутствии физиологических концентраций Ca^{+2} и десенситизации.

Механизмы запуска необратимой агрегации в цитратной плазме представляются не совсем ясными, так как этот процесс является Ca^{+2} -зависимым, а цитратная плазма практически его не содержит. Аналогичный двухфазный тип агрегационной кривой образуется и при низких концентрациях адреналина.

Главная роль IIb/V/IX комплекса заключается в обеспечении адгезии к фактору Виллебранда на обнаженном субэндотелиальном матриксе, причем это взаимодействие требует высоких напряжений сдвига, которые создают соответствующие конформационные изменения тромбоцитарного цитоскелета. Связывания между фактором Виллебранда и гликопротеином IIb в обычных условиях и при неактивных тромбоцитах не происходит. Это соединение приобретает особое значение при адгезии и агрегации тромбоцитов при неблагоприятных гемодинамических условиях, т.е. в условиях экстремаль-

ных напряжений сдвига, возникающих в местах окклюзии и тромботических осложнений атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Указанный гликопротеиновый комплекс усиливает ответ тромбоцитов на минимальные концентрации тромбина.

Другой тромбоцитарный агрегант – антибиотик ристоцетин – вызывает взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда при отсутствии высоких напряжений сдвига. При постановке теста ристоцетин-агрегации существенное значение имеют конформационные изменения комплекса Ib/V/IX и активация фактора Виллебранда плазмы. Следовательно, двухфазная агрегационная кривая характеризуется в 1-й фазе процесс адгезии к активированному фактору Виллебранда, а во 2-й фазе – выраженность секреции кровяных пластинок.

Известно, что состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при угрозе тромботических осложнений (чаще всего на фоне активации или атеросклеротического поражения сосудистой стенки различной степени выраженности) характеризуется появлением в циркулирующем кровотоке необратимо активированных тромбоцитов, количество которых невозможно оценить методом агрегатометрии. Особенностью последних является их способность усугублять нарушение межклеточных взаимодействий посредством прямой адгезии к другим форменным элементам и опосредованной секреции медиаторов, в том числе маркеров необратимой активации (P-селектин), а также являться источником высокой тромбогенности при атеросклерозе.

Таким образом, помимо традиционного метода регистрации активности тромбоцитов (агрегатометрия) весьма перспективной является оценка экспрессии и секреции молекул клеточной адгезии. Это дает возможность изучения функционального состояния тромбоцитов при ранней диагностике окклюзионно-тромботических осложнений атеросклероза, а также контроля антитромбоцитарной и антитромботической терапии.