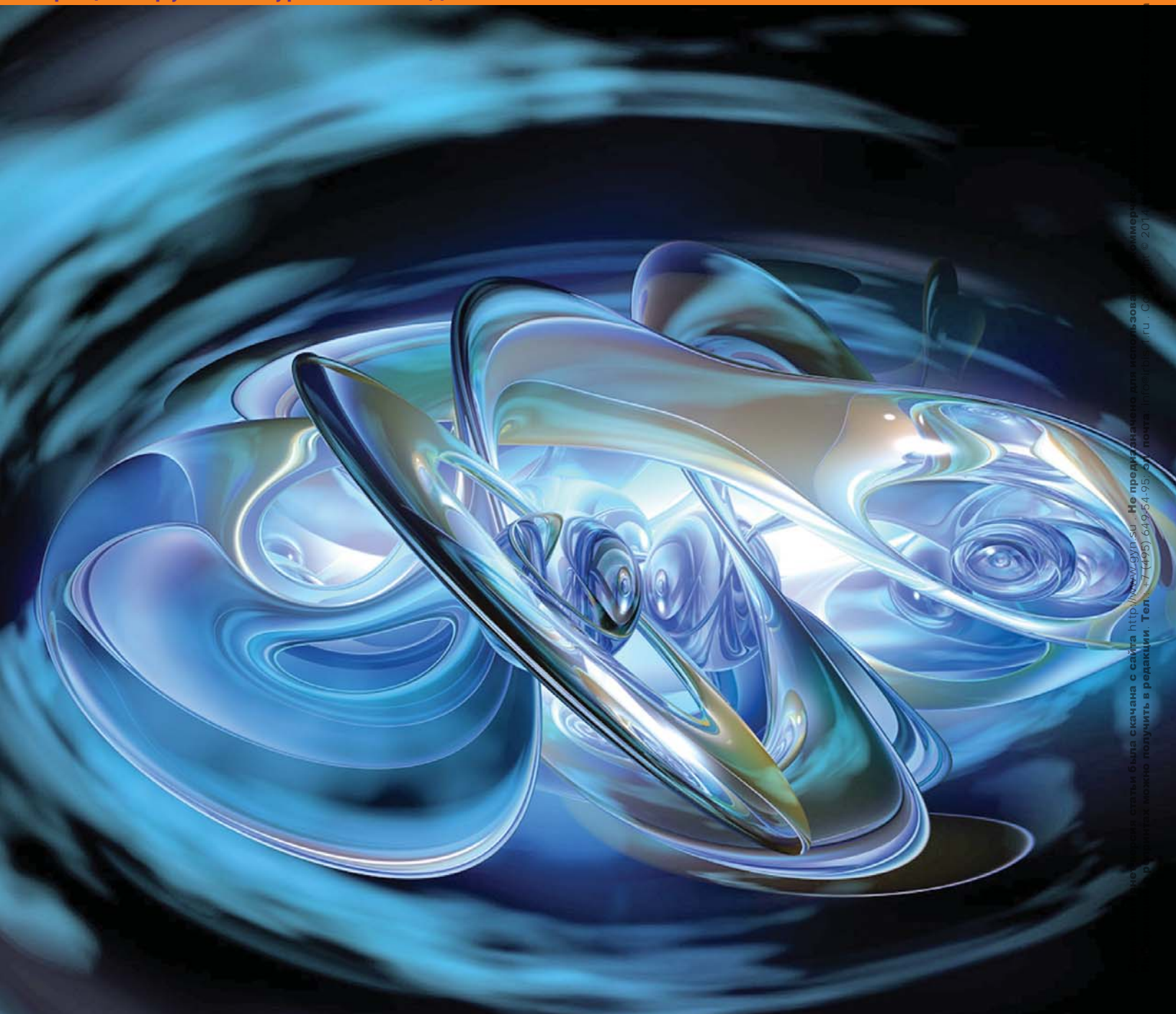


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 3

охраняется.



**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ,
ВЫЗВАННЫХ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

Этот журнал статьи были скачаны с сайта <http://www.vuz.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Восстановление оригинала возможно только по почте: info@vuz.ru. Сайт: www.vuz.ru. © 2014

К ВОПРОСУ О НАРУШЕНИЯХ В СИСТЕМЕ ПРОТЕИНА С С РАЗНООБРАЗНОЙ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АНАМНЕЗЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Михайлиди И.А.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: активированный протеин С (APC), взаимодействуя с эндотелиальным рецептором протеина С (EPCR), рецепторами, активизируемыми протеазами (PAR), рецептором аполипопротеина E2 и интегринами, оказывает различные эффекты на систему гемостаза (антикоагулянтный эффект) и иммунную систему организма (цитопротекторный эффект). Значение системы протеина С лучше всего демонстрируется противотромботическими и воспалительными осложнениями, обусловленными дефицитом протеина С или нарушением его функции, которые в клинической практике проявляются в виде ишемического инсульта, воспалительных заболеваний, атеросклероза, сосудистых осложнений и акушерских проблем. Изучение и понимание биологической функции APC позволяет осуществлять контроль над свертыванием и воспалением и найти применение препарата протеина С в качестве антикоагулянта и цитопротектора в клинической практике врача.

Ключевые слова: активированный протеин С, эндотелиальный рецепторный рецептор протеина С, мутация V Лейдена, APC-резистентность, тромбозы.

Одной из важнейших проблем современного акушерства как в высокоразвитых, так и в развивающихся странах все еще остается профилактика репродуктивных потерь. Особое значение данная проблема приобрела для нашей страны в нынешних условиях сниженной рождаемости и ежегодного уменьшения населения страны. Поэтому проблема невынашивания беременности находится под постоянным вниманием ведущих научных школ мира. Если раньше акушерские ослож-

нения (например, гестозы или преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Во многом такой подход к акушерским осложнениям обусловлен широким внедрением последних достижений в области клинической иммунологии, гемостазиологии в акушерстве.

Причин репродуктивных потерь очень много. Это и антифосфолипидный синдром, и инфекционные процессы, и гипергомоцистеинемия, и различные дефекты гемостаза, к которым относят резистентность к протеину С, дефицит протеинов S и C, генный полиморфизм факторов гемостаза.

Нарушения в системе гемостаза – одна из основных причин невынашивания беременности. Эта проблема очень многолика и актуальна. Многие вопросы пока остаются открытыми, нет окончательных данных по поводу влияния мутаций тех или иных факторов на привычное невынашивание беременности, задержку роста плода, развитие преэклампсии, гипертензии во время беременности и замершую беременность. Однако большинство исследователей наблюдают влияние резистентности протеина С, гипергомоцистеинемии, антифосфолипидного синдрома на неблагоприятные исходы беременности.

Протеин С – один из факторов протромбинового комплекса, профермент активированного протеина С, природного антикоагулянта, прерывающего процесс тромбиногенеза. Структура имеет высокую степень гомологии с прокоагулянтными факторами VII, IX и X [33,2].

Впервые ингибитор образования тромбина из протромбинового комплекса крови, названный аутопротромбин II-A, был открыт в 1960 г. в лаборатории Сигерса (США). В 1969 г. ингибитор был получен из продуктов протеолиза тромбином белков протромбинового комплекса в лаборатории биохимии и физиологии свертывания крови МГУ. В 1976 г. Дж. Стенфлю выделил, очистил ингибитор из плазмы быка и назвал его протеином С, поскольку при хроматографии протромбинового комплекса фракция белка с ингибиторной активностью элюировалась третьей по счету после прокоагулянтных факторов X и протромбина [36,27].

Система протеина С является естественной антикоагулянтной системой организма, которая обеспечивает регуляцию свертывания, поддерживает движение крови, предупреждает тромбозы, в результате чего предотвращает образование сосудистого повреждения и стресс. Ключевой протеазой системы протеина С является активированный протеин С (APC). В норме APC ингибирует коагуляцию путем расщепления пептидных связей в FV/Va и VIII/VIIIa. APC-независимое расщепление FVa стимулируется протеином S. FVa в 50 раз увеличивает активацию протеина С под действием комплекса тромбомодулин-тромбин. В норме FVa опосредует две противоположных функции: прокоагулянтную и антикоагулянтную, FVa также активирует коагуляцию и образование важнейшего антикоагулянта APC, который приводит к деградации FVa. Данный процесс регуляции путем отрицательных обратных связей между компонентами прокоагуляционной и антикоагуляционной системы служит контролем ограничения распространения процессов тромбообразования.

Кофактор протеина С – протеин S

На поверхности клеток протеин С находится в комплексе с кофактором протеина S – фактором протромбинового комплекса, который не может формировать фермент [34,11].

Строение протеина S. На N-конце молекулы локализован Gla-домен, отвечающий за связывание молекулы с отрицательно заряженной мембраной клетки. Затем следуют домен, чувствительный к тромбину; четыре домена, подобные EGF; COOH-концевой домен, гомологичный белкам, семейства андрогенсвязывающих белков человека.

Протеин S содержит две пептидные связи, гидролизующиеся тромбином. После их расщепления Gla-домен остается связанным с остальной частью молекулы через дисульфидную связь, но протеин S теряет свои антикоагулянтные свойства.

Протеин S находится в кровотоке в свободной форме, способной связывать протеин С, и в комплексе со связывающим белком системы комплемента-C4. Функция протеина S – повышать сродство протеина С к фосфолипидам мембраны клеток. Протеин S синтезируется эндотелиальными клетками, мегакариоцитами, клетками мозга и др. [28,15].

Активация протеина С

Протеин С циркулирует в крови в форме профермента. Превращение профермента в сериновую протеиназу – активированный протеин С – происходит вследствие расщепления тромбином одной пептидной связи Arg169-Leu170 в тяжелой цепи протеина С человека и освобождения отрицательно заряженного 12-членного пептида активации (Lys158-Arg169) с N-конца. Расщепление протеина С происходит только под действием тромбина (в нМ концентрации) в комплексе с тромбомодулином.

Тромбомодулин – первая мишень тромбина на эндотелии. Тромбин, связанный с тромбомодулином, теряет свои прокоагулянтные свойства и приобретает антикоагулянтные свойства, быстро превращая протеин С в активную форму – активированный протеин С (APC).

Кроме тромбина, протеин С может быть активирован фактором Xa и тромбиноподобным активатором из яда щитомордника. При активации расщепляется одна пептидная связь Arg-Лей и освобождается активационный пептид [18,37].

Функции активированного протеина С

На поверхности клеток формируется комплекс фермента – APC, кофактора протеина S и субстратов APC – факторов Va и VIIIa свертывания крови. APC вызывает протеолиз этих факторов, потенциальных компонентов теназы (IX и VIII) и протромбиназы (V и Xa) до неактивных форм [35,3].

Инактивация FVa происходит благодаря протеолизу в Arg506 и Arg306. Протеолиз сайта Arg506 приводит только к частичной инактивации фактора V и облегчает взаимодействие с сайтом Arg306. Расщепление в сайте Arg306 ускоряется в присутствии кофактора протеина S, в то время как расщепление в Arg506 не зависит от протеина S. Затем происходит протеолиз сайта Arg679.

Инактивация FVIII происходит благодаря протеолизу в Arg336 и Arg562. Факторы V и VIII очень похожи, но расщепление любого из сайтов FVIII приводит к полной потере прокоагуляционных свойств, в отличие от FV.

Активированный протеин С, связываясь со специфическим рецептором – эндотелиальным рецептором протеина С (EPCR), приобретает новые противовоспалительные свойства [10,26,29]:

- он ингибирует освобождение воспалительных цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли – TNF α) в модели воспаления, вызванного эндотоксином;
- комплекс активированного протеина С/EPCR блокирует адгезию лейкоцитов, предотвращает инфильтрацию лейкоцитов в ткани.

Некоторые из этих свойств обусловлены способностью активированного протеина С (в комплексе с EPCR) ингибировать транслокацию в ядро транскрипционного фактора NF κ B, ответственного за синтез провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул

[8]. Полифункциональностью активированного протеина С, видимо, объясняется его способность снижать гибель экспериментальных животных и смертность пациентов от сепсиса [36,4].

Также активированный протеин С оказывает цитопротекторное действие на культивируемые эндотелиальные клетки сосудов мозга, предотвращая их апоптоз, вызываемый гипоксией. Антиапоптотическое действие активированного протеина С при ишемическом повреждении мозга опосредовано ингибированием (транскрипционно зависимым) р53, нормализацией проапоптотического отношения (Bax/Bcl-2) и снижением активности каспазы-3. Для проявления этого цитопротекторного действия активированного протеина С необходим его эндотелиальный рецептор – EPCR и PAR-1 [9,17].

Активированный протеин С, наряду с антикоагулянтной, противовоспалительной и антиапоптотической активностями, проявляет профибринолитическую активность, вызывая освобождение тканевого активатора плазминогена из его комплекса с ингибитором. Тканевой активатор плазминогена превращает профермент плазминоген в сериновую протеиназу – плазмин. Фибринолиз – деградация фибрина под действием плазмина [7,25].

Эффективность работы антикоагулянтных регуляторных систем, а также системы фибринолиза, активаторы которого освобождаются из эндотелия, в значительной мере зависит от состояния эндотелия (особенно эндотелия микрососудов), функции которого существенно нарушаются при воспалении, вызванном бактериальной или вирусной инфекцией, антифосфолипидным синдромом, травмой или другими причинами, и от других патофизиологических процессов.

Ингибирование активированного протеина С осуществляют серпины – ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), ингибитор протеина С (PCI), ингибитор протеиназы $\alpha 1$ ($\alpha 1$ -PI) и ингибитор $\alpha 2$ -макроглобулина [36,32].

Нарушения в системе протеина С как причина репродуктивных потерь

APC-R. В 2004 г. обнаружена патология свертывания крови, названная резистентностью к протеину С. Было показано, что время свертывания плазмы больного с рецидивирующим венозным тромбозом не изменяется после добавления возрастающих концентраций APC, в отличие от плазмы здорового человека, время свертывания которой в подобном эксперименте прогрессивно увеличивается (вследствие инактивации фактора Va) [24,1,12].

Частота резистентности к протеину С составляет приблизительно 5% среди женщин кавказской национальности; варьирует от 3 до 15% у женщин европейских стран: 3% в Испании и 15% в Северной Швеции.

На сегодняшний день известно, что резистентность к протеину С (APC-R в англоязычной литературе) бывает наследственной и приобретенной.

Причина наследственной резистентности к протеину С – мутация в структуре гена фактора V. Впервые была выявлена замена остатка гуанина в положении 1691 нуклеотида на остаток аденина, которая приводила к замене Arg506 на Gln в молекуле фактора V. Такая мутантная форма фактора V была названа фактор V Лейден. Этот дефект обнаружен у 20-50% больных с рецидивирующими венозными тромбозами и венозными эмболиями [24,14,5].

Мутация Лейдена. В структуре нормальной молекулы фактора Va активированный протеин С расщепляет три пептидные связи в тяжелой цепи в позициях Arg306, Arg506 и Arg679. Как было рассмотрено ранее, инактивация фактора Va имеет двухфазный характер: быстрая фаза, обусловленная расщеплением в позиции Arg506, приводит к потере 50% активности фактора, а далее следует медленная фаза, связанная с расщеплением при Arg306. При длительной инкубации фактора Va с APC расщепляется связь при Arg679. Инактивация мутантного фактора V Лейден существенно затруднена в связи с неспособностью APC расщеплять пептидную связь при Gln506 и активировать первую фазу процесса. К тому же недостаточное расщепление связи Arg506 приводит к снижению антикоагулянтных свойств фактора V – инактивации фактора VIII [30,21].

Другие мутации фактора V. В 1998 г. были выявлены еще две мутации фактора V, которые также приводили к резистентности к протеину С. Эти мутации были названы мутация Hong Kong (замена Arg306 на Gly) и мутация Cambridge (замена Arg306 на Thr). Среди населения Гонконга частота встречаемости мутации Hong Kong около 4,7%, но в проводимых исследованиях не наблюдалось корреляции риска тромбоза с данной мутацией. В настоящее время считается, что данные мутации не ведут ни к каким функциональным нарушениям. Известен также гаплотип R2 фактора V, включающий 13 разных полиморфизмов гена и характеризующийся крайне низким содержанием фактора V [31,21,16].

Приобретенная APC-R. Резистентность к протеину С была обнаружена даже при отсутствии мутаций в факторе V – так называемая приобретенная резистентность. Причины ее появления до конца не известны, но прослеживается корреляция с возросшими концентрациями факторов V, VIII и IX, а также с волчаночным антикоагулянтом и приемом оральных контрацептивов [19,22,6].

Возросшее количество коагуляционных факторов на ранних этапах беременности приводит к дисбалансу в каскаде гемостатических реакций, сосудистым и эндотелиальным повреждениям на стадии имплантации и плацентации. В свою очередь, это является причиной плацентарных инфарктов и высокого уровня фибриновых депозитов, ведущим к спонтанным абортam [30,20].

Влияет ли APC-R на репродуктивные потери? Большинство ученых сходятся во мнении, что резистенс-

тность к протеину С приводит к репродуктивным потерям, задержке роста плода и осложненному течению беременности, например, преэклампсия, гипертензия [23,13].

Наличие гетерозиготного носительства мутации Лейден у беременных повышает риск развития тромбоза в 7-16 раз; у гомозиготных по данной мутации беременных риск тромбоза увеличивается до 40 раз, а при сочетании мутации Лейдена с мутацией G20210A гена протромбина беременные имеют еще более высокий тромботический риск. Относительный риск венозного тромбоза при сочетании с носительством дефицита протеина С или протеина S также более высокий, чем при носительстве любого из этих факторов в отдельности.

Изменения гемостаза во время физиологической беременности

Для физиологически протекающей беременности присуще состояние гиперкоагуляции, которое связано со следующими изменениями:

- повышением уровней фибриногена, протромбина, факторов I, II, VII, VIII, IX, X свертывания. Их содержание увеличивается на 200%;
- снижением содержания антитромбина III и протеина S;
- снижением в 2 раза скорости кровотока в венах нижних конечностей, обусловленным частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока и снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности.

Тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией создает условия, способствующие повышенному риску тромбообразования. Данные изменения связаны с повышенным синтезом эстрогенов во время беременности и особенно выражены в III триместре.

Нарушения в системе гемостаза – одна из основных причин невынашивания беременности. Эта проблема очень многолика и актуальна. Многие вопросы пока остаются открытыми, нет окончательных данных по поводу влияния мутаций тех или иных факторов на привычное невынашивание беременности, задержку роста плода, развитие преэклампсии, гипертензии во время беременности и замершую беременность. Однако большинство исследователей наблюдают влияние резистентности протеина С, гипергомоцистеинемии, антифосфолипидного синдрома на неблагоприятные исходы беременности.

Несмотря на различные показатели и данные исследований, выявлено, что наличие нескольких мутаций у женщины в несколько раз увеличивает риск развития тромбоза с последующими неблагоприятными исходами. Очень часто встречаются комбинации мутации MTHFR 677T с мутацией G20210A гена протромбина; комбинация мутации G20210A гена протромбина с мутацией Лейдена.

Ежегодно проводится огромное количество исследований с целью добиться единого мнения по данному вопросу. Открываются новые мутации (мутации тромбомодулина, транскоболамина, рецептора протеина С, мутация Hong Kong, Cambridge и др.), новые механизмы действия антифосфолипидных антител, негативного влияния избытка гомоцистеина на плод. Ведется поиск эндотелиопатий, приводящих к микротромбозам. Решение такого значимого вопроса, как невынашивание беременности вследствие нарушений гемостаза и, в частности, в системе протеина С, разработка профилактических мероприятий и лечения акушерских осложнений, необходимы для повышения рождаемости, прогресса охраны здоровья плода, улучшения течения беременности и исключения неблагоприятных исходов.

Литература:

1. Alonso A., Soto I., Urgelles M.F. et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 1337-1342.
2. Ananth C.V., Nath C.A., Philipp C. The Normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010. 23 (12): 1377-83.
3. Andersson H.M., Arantes M.J., Crawley J.T. et al. Activated protein C cofactor function of protein S: a critical role for Asp95 in the EGF1-like domain. *Blood.* 2010; 115 (23): 4878-85.
4. Barie P.S., Hydo L.J., Shou J. et al. Efficacy of therapy with recombinant human activated protein C of critically ill surgical patients with infection complicated by septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2011; 12 (6): 443-9.
5. Bergrem A., Dahm A.E., Jacobsen A.F., Mowinckel M.C. Resistance to activated protein C is a risk factor for pregnancy-related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism. *Br. J. Haematol.* 2011; 154 (2): 241-7.
6. Dawood F., Farquharson R., Quenby S., Toh C.H. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil. Steril.* 2003; 80 (3): 649-50.
7. Esmon C.T. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006; 1: 49-60.
8. Gorbacheva L., Pinelis V., Ishiwata S., Strukova S. et al. Activated protein C prevents glutamate – and thrombin-induced activation of nuclear factor – kappaB in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience.* 2010; 165 (4): 1138-46.
9. Gorbacheva L.R., Storozhevych T.P., Pinelis V.G. et al. Activated protein C via PAR1 receptor regulates survival of neurons under conditions of glutamate excitotoxicity. *Biochemistry (Mosc).* 2008; 73 (6): 717-24.
10. Griffin J.H., Fernandez J.A., Gale A.J. et al. Activated protein C. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 1: 73-80.
11. Hackeng T.M., Rosing J. Protein S as cofactor for TFPI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29 (12): 2015-20.
12. Hussein A.S., Darwish H., Shelbayeh K. Association between factor V Leiden mutation and poor pregnancy outcomes among Palestinian women. *Thromb. Res.* 2010; 126 (2): 78-82.
13. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Konova E., Gecheva S. Combined thrombophilic factors among women with late recurrent spontaneous abortions. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2011; 50 (3): 8-12.
14. Underwood J., Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Human Reproduction.* 2006; 21 (5): 1161-1165.
15. Mille-Baker B., Rezende S.M., Simmonds R.E. et al. Deletion or replacement of the second

- EGF – like domain of protein S results in loss of APC cofactor activity *Blood*. 2003; 101 (4): 1416-8.
16. Mohamed M.A., El Moaty M.A., El Kholy A.F., Mohamed S.A. et al. Thrombophilic gene mutations in women with repeated spontaneous miscarriage. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010; 14 (5): 593-7.
 17. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007;109: 3161-3172.
 18. Murakami M.T., Arni R.K. Thrombomodulin-independent activation of protein C and specificity of hemostatically active snake venom serine proteinases: crystal structures of native and inhibited Agkistrodon contortrix contortrix protein C activator. *J. Biol. Chem*. 2005; 280 (47): 39309-15.
 19. Nojima J., Iwatani Y., Ichihara K., Tsuneoka H. et al. Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb. Res*. 2009; 124 (1): 127-31.
 20. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Iwatani Y. et al. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin. Chem*. 2005; 51 (3): 545-52.
 21. Norström E., Thorelli E., Dahlbäck B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood*. 2002; 100 (2): 524-30.
 22. Olivieri O., Friso S., Manzato F. et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br. J. Haematol*. 1995; 91: 465-470.
 23. Procházka M., Lubuský M., Slavík L., Hrachovec P., Zielina P. et al. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2007; 47 (4): 297-301.
 24. Rai R., Shlebak A., Cohen H., Backos M. et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2001; 16 (5): 961-965.
 25. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361: 901-908.
 26. Rezaie A.R. Regulation of the protein C anticoagulant and nti-inflammatory pathways. *Curr. Med. Chem*. 2010; 17: 2059-2069.
 27. Rosendorff A., Dorfman D.M. Activated protein c resistance and factor V Leiden: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2007; 131: 866-71.
 28. Saposnik B., Borgel D., Aiach M. et al. Functional properties of the sex-hormone-binding globulin (SHBG)-like domain of the anticoagulant protein S. *Eur. J. Biochem*. 2003; 270 (3): 545-55.
 29. Sarangi P.P., Lee H.W., Kim M. Activated protein C action in inflammation. *Br. J. Haematol*. 2010; 148 (6): 817-33.
 30. Sedano-Balbás S., Lyons M., Cleary B., Murray M. et al. Acquired activated protein c resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an irish cohort of pregnantwomen. *J. Pregnancy*. 2011; 1-9.
 31. Sedano-Balbás S., Lyons M., Cleary B., Murray M. et al. APCR, factor V gene known and novel SNPs and adverse pregnancy outcomes in an Irish cohort of pregnant women. *Pregnancy Childbirth*. 2010; 10 (11): 1-8.
 32. Sotiriadis A., Vartholomatos G., Pavlou M. et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2007; 57: 133-41.
 33. Strukova S.M. Role of platelets and serine proteinases in coupling of blood coagulation and inflammation. *Biochemistry*. 2004; 69 (10): 1067-81.
 34. Tchaikovski S.N., Thomassen M.C., Costa S.D., Peeters L.L., Rosing J. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia. *Thromb. Haemost*. 2011; 106 (5): 914-21.
 35. Tran S., Dahlback B. Novel APC-cleavage sites in FVa provide insights into mechanisms of action of APC and its cofactor protein S. *J. Thromb. Haemost*. 2010; 8: 129-136.
 36. Weiler H. Multiple receptor-mediated functions of activated protein C. *Hämostaseologie*. 2011; 31: 185-195.
 37. Zangari M., Berno T., Zhan F. et al. Activated protein C resistance as measured by residual factor V after Russell's viper venom and activated protein C treatment analyzed as a continuous variable in multiple myeloma and normal controls. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (5): 420-3.
 8. Gorbacheva L., Pinelis V., Ishiwata S., Strukova S. et al. Activated protein C prevents glutamate – and thrombin-induced activation of nuclear factor – kappaB in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2010; 165 (4): 1138-46.
 9. Gorbacheva L.R., Storozhevych T.P., Pinelis V.G. et al. Activated protein C via PAR1 receptor regulates survival of neurons under conditions of glutamate excitotoxicity. *Biochemistry (Mosc)*. 2008; 73 (6): 717-24.
 10. Griffin J.H., Fernandez J.A., Gale A.J. et al. Activated protein C. *J. Thromb. Haemost*. 2007; 1: 73-80.
 11. Hackeng T.M., Rosing J. Protein S as cofactor for TFPI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009; 29 (12): 2015-20.
 12. Hussein A.S., Darwish H., Shelbayeh K. Association between factor V Leiden mutation and poor pregnancy outcomes among Palestinian women. *Thromb. Res*. 2010; 126 (2): 78-82.
 13. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Konova E., Gecheva S. Combined thrombophilic factors among women with late recurrent spontaneous abortions. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2011; 50 (3): 8-12.
 14. Underwood J., Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2006; 21 (5): 1161-1165.
 15. Mille-Baker B., Rezende S.M., Simmonds R.E. et al. Deletion or replacement of the second EGF – like domain of protein S results in loss of APC cofactor activity. *Blood*. 2003; 101 (4): 1416-8.
 16. Mohamed M.A., El Moaty M.A., El Kholy A.F., Mohamed S.A. et al. Thrombophilic gene mutations in women with repeated spontaneous miscarriage. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2010; 14 (5): 593-7.
 17. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007;109: 3161-3172.
 18. Murakami M.T., Arni R.K. Thrombomodulin-independent activation of protein C and specificity of hemostatically active snake venom serine proteinases: crystal structures of native and inhibited Agkistrodon contortrix contortrix protein C activator. *J. Biol. Chem*. 2005; 280 (47): 39309-15.
 19. Nojima J., Iwatani Y., Ichihara K., Tsuneoka H. et al. Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb. Res*. 2009; 124 (1): 127-31.
 20. Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Iwatani Y. et al. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin. Chem*. 2005; 51 (3): 545-52.
 21. Norström E., Thorelli E., Dahlbäck B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood*. 2002; 100 (2): 524-30.
 22. Olivieri O., Friso S., Manzato F. et al. Resistance to activated protein C in healthy

References:

1. Alonso A., Soto I., Urgelles M.F. et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002; 187: 1337-1342.
2. Ananth C.V., Nath C.A., Philipp C. The Normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2010. 23 (12): 1377-83.
3. Andersson H.M., Arantes M.J., Crawley J.T. et al. Activated protein C cofactor function of protein S: a critical role for Asp95 in the EGF1-like domain. *Blood*. 2010; 115 (23): 4878-85.
4. Barie P.S., Hydo L.J., Shou J. et al. Efficacy of therapy with recombinant human activated protein C of critically ill surgical patients with infection complicated by septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2011; 12 (6): 443-9.
5. Bergrem A., Dahm A.E., Jacobsen A.F., Mowinckel M.C. Resistance to activated protein C is a risk factor for pregnancy-related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism. *Br. J. Haematol*. 2011; 154 (2): 241-7.
6. Dawood F., Farquharson R., Quenby S., Toh C.H. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil. Steril*. 2003; 80 (3): 649-50.
7. Esmon C.T. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin. Thromb. Hemost*. 2006; 1: 49-60.

- women taking oral contraceptives. *Br. J. Haematol.* 1995; 91: 465-470.
23. Procházka M., Lubuský M., Slavík L., Hrachovec P., Zielina P. et al Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007; 47 (4): 297-301.
 24. Rai R., Shlebak A., Cohen H., Backos M. et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction.* 2001; 16 (5): 961-965.
 25. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361: 901-908.
 26. Rezaie A.R. Regulation of the protein C anticoagulant and anti-inflammatory pathways. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17: 2059-2069.
 27. Rosendorff A., Dorfman D.M. Activated protein C resistance and factor V Leiden: a review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 866-71.
 28. Saposnik B., Borgel D., Aiach M. et al. Functional properties of the sex-hormone-binding globulin (SHBG)-like domain of the anticoagulant protein S. *Eur. J. Biochem.* 2003; 270 (3): 545-55.
 29. Sarangi P.P., Lee H.W., Kim M. Activated protein C action in inflammation. *Br. J. Haematol.* 2010; 148 (6): 817-33.
 30. Sedano-Balbás S., Lyons M., Cleary B., Murray M. et al. Acquired activated protein C resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an Irish cohort of pregnant women. *J. Pregnancy.* 2011; 1-9.
 31. Sedano-Balbás S., Lyons M., Cleary B., Murray M. et al. PCR, factor V gene known and novel SNPs and adverse pregnancy outcomes in an Irish cohort of pregnant women. *Pregnancy Childbirth.* 2010; 10 (11): 1-8.
 32. Sotiriadis A., Vartholomatos G., Pavlou M. et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 57: 133-41.
 33. Strukova S.M. Role of platelets and serine proteinases in coupling of blood coagulation and inflammation. *Biochemistry.* 2004; 69 (10): 1067-81.
 34. Tchaikovski S.N., Thomassen M.C., Costa S.D., Peeters L.L., Rosing J. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 914-21.
 35. Tran S., Dahlback B. Novel APC-cleavage sites in FVa provide insights into mechanisms of action of APC and its cofactor protein S. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 129-136.
 36. Weiler H. Multiple receptor-mediated functions of activated protein C. *Hämostaseologie.* 2011; 31: 185-195.
 37. Zangari M., Berno T., Zhan F. et al. Activated protein C resistance as measured by residual factor V after Russell's viper venom and activated protein C treatment analyzed as a continuous variable in multiple myeloma and normal controls. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011; 22 (5): 420-3.

ON THE ISSUE OF PROTEIN C SYSTEM DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH VARIOUS OBSTETRIC PATHOLOGY IN PAST HISTORY

Mikhaylidi I.A.

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: this article is focused on the pathophysiology, prevalence, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of protein C deficiency with increased risk of thrombosis. Activated protein C (aPC) exerts its anticoagulant activity through inactivation of coagulation factors Va and VIIIa. Aside its anticoagulant property, aPC demonstrates anti-inflammatory and cytoprotective effects, which are mediated through the endothelial protein C receptor and the protease-activated receptor-1 (PAR-1). Studying and understanding the biological function of APS makes it possible to control coagulation and inflammation and to apply protein C preparations as anticoagulant and cytoprotective drugs in a physician's clinical practice.

Key words: activated protein C, APS resistance, factor V Leiden mutation, thromboses, endothelial protein C receptor.