

Распад белка, вызванный плазмином, и важность апопротеина (а), лизина и синтетических заменителей лизина

Матиас Рат (Matthias Rath), доктор медицины и
Линус Полинг (Linus Pauling), доктор
философии.

Журнал ортомолекулярной медицины (Journal
of Orthomolecular Medicine) 1992 г., 7: 17-23

Краткое содержание

Большинство болезней человека, независимо от причин их возникновения – индивидуальных генетических или каких-либо других – имеют схожие механизмы развития заболевания.

Один из этих общих механизмов – распространение свободных радикалов кислорода.

Далее мы представляем еще один универсальный механизм развития заболевания:

разрушение соединительной ткани из-за воздействия протеолитического фермента плазмина. Этот механизм уже описан для некоторых заболеваний, но его универсальные свойства еще недостаточно изучены.

В данном исследовании показано, что развитие рака, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалений и многих других заболеваний в той или иной степени основано на этом механизме развития заболевания. Активированные макрофаги (белые кровяные тельца), а также раковые клетки, клетки, измененные вирусами, и другие болезнетворные клетки производят большое количество активаторов плазмина. При этом активируется плазминоген, который преобразуется в протеолитический фермент плазмин, который, в свою очередь, активирует проколлагеназу, разрушающую коллаген. Возникающий в результате этого процесс разрушения внеклеточного матрикса соединительной ткани является предпосылкой для распространения и развития заболевания. С помощью этого механизма развивается большинство острых и хронических заболеваний. Этот механизм заболевания является чрезмерной реакцией на процесс, который уже происходит в нормальных физиологических условиях в большом количестве клеточных систем человеческого организма. Эта чрезмерная реакция в условиях болезни является результатом хронического дисбаланса между активаторами и ингибиторами (замедлителями) этого механизма. Из-за своего структурного сходства с плазминогеном апопротеин (а), далее – апо (а), может замещать плазмин в качестве аутогенного ингибитора и замедлять процесс распада белка и разрушения ткани, запускаемый этим ферментом. Важная аминокислота L-лизин оказывает влияние на этот механизм в качестве ингибитора, который поступает в организм извне. Терапевтическое применение L-лизина и синтетических заменителей лизина, таких как, например, транексамовая кислота, должно способствовать установлению эффективного контроля над процессом разрушения тканей, вызванного плазмином.

Обширное клиническое подтверждение результатов этого исследования позволит усовершенствовать методы лечения запущенных форм сердечно-сосудистых заболеваний, рака, воспалений и инфекционных заболеваний, включая СПИД.

Вступление

В последние годы все большее внимание международного исследовательского сообщества привлекает уникальный белок человеческого организма: апопротеин (а) [апо (а)]. В течение трех десятилетий, прошедших с момента его открытия, апо (а) обсуждался, в первую очередь, с точки зрения его вредного воздействия на здоровье человека, особенно при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Мы не могли согласиться с тем, что апо (а) может иметь только вредные свойства. Согласно законам эволюции, апо (а) должен обладать полезными свойствами, которые намного превосходят причиняемый им ущерб. Учитывая это, мы обнаружили, что апо (а) в физиологических условиях действует как «прикрепленный белок» во время развития и роста систем органов нашего организма. В патологических физиологических условиях апо (а), в первую очередь, является заменой недостающего витамина С и увеличивает стабильность тканей, компенсируя нарушенный метаболизм коллагена и способствуя восстановлению тканей (1).

Кроме того, мы показываем, что апо (а) действует как ингибитор важных процессов, причастных к развитию различных заболеваний. Этим механизмам заболевания способствует недостаток витамина С. Одним из этих широко распространенных механизмов заболевания является повреждающее воздействие кислородных свободных радикалов, которое ослабляется антиоксидантным действием апо (а) как белкового тиола (2).

Апо (а) также побудил нас к исследованию универсального значения другого механизма заболевания: ферментативного разрушения соединительной ткани протеазой плазмина. Недавно мы выдвинули теорию, что апо (а) действует как конкурентный ингибитор распада белка, вызванного плазмином (3) из-за его структурного сходства с плазминогеном. В данной работе мы подробно описываем универсальные свойства этого механизма и функцию апо (а).

Вызванный плазмином распад белка был описан как механизм развития некоторых заболеваний, например, рака и некоторых вирусных заболеваний (4, 5). Однако при рассмотрении сердечно-сосудистых заболеваний этому механизму уделялось слишком мало внимания. Недостаточное понимание универсальных свойств этого механизма заболевания дополнительно подчеркивается отсутствием широкого терапевтического использования L-лизина и его синтетических заменителей, которые могут поставляться извне и действовать как ингибиторы этого механизма. Этот пробел в знаниях имеет далеко идущие негативные последствия для здоровья человека и не позволяет миллионам пациентов получить оптимальное лечение. Цель данной публикации – восполнить этот пробел и указать рациональные причины для широкого внедрения лизина и его синтетических заменителей в клиническое лечение.

Распад белка, вызванный плазмином, в нормальных физиологических условиях

Распад белка, вызванный плазмином, является физиологическим механизмом, который повсеместно встречается в организме человека. Основные системы защиты клеток (моноциты, макрофаги и нейтрофилы) используют этот механизм для перемещения по телу. Они выделяют активаторы плазминогена, которые, в свою очередь, активируют плазминоген, превращающийся в плазмин.

Этот механизм особенно эффективен при высоких концентрациях в крови и тканях профермента плазминогена, который является огромным резервуаром потенциальной протеолитической активности. Активированная протеаза плазмина превращает затем проколлагеназу в коллагеназы (6), и весьма вероятно, что он также активирует другие ферменты, что приводит к локальному разрушению соединительной ткани. Это локальное разрушение соединительной ткани открывает макрофагам путь для перемещения по организму. Благодаря протеолитическому действию плазмин также участвует в процессе увеличения проницаемости сосудов (7). Это действие позволяет моноцитам и другим клеткам крови проникать из системы кровообращения в области тканей с повышенной потребностью. К нормальным физиологическим условиям, при которых происходит разрушение белка, вызываемое плазмином, относятся различные формы образования и реорганизации тканей, такие как образование нервных клеток, образование новых кровеносных сосудов и, вероятно, рост.

Распад белка, вызванный плазмином, имеет особое значение во время реорганизации женских репродуктивных органов. Путем гормональной стимуляции клетки молочной железы и матки выделяют активаторы плазминогена и тем самым инициируют изменения в структуре ткани органа во время беременности и кормления грудью (4). Особенно ярким примером эффективности этого механизма является овуляция. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулируют выделение активаторов плазминогена клетками гранулезы (8). Последующее разрушение соединительной ткани стенки яичника является необходимым условием для овуляции (рис. 1а). Клетки трофобласта также используют распад белка, вызванный плазмином, для проникновения в стенку матки во время имплантации эмбриона на ранней стадии беременности. Во всех этих процессах выработка ферментов происходит только в течение определенного времени и точно регулируется гормонами и другими механизмами контроля.

Распад белка, вызванный плазмином, в патологических физиологических условиях

Распад белка, вызванный плазмином, способствует прогрессированию большинства заболеваний. Особый интерес представляет тот факт, что при атаках на возбудителей заболеваний запускаются механизмы, аналогичные тем, которые используются при защите клеток-хозяев, например, макрофагами. В процессе развития различных заболеваний макрофаги «активируются». Эта активация отражает особое состояние, характеризующееся обильным выделением продуктов секреции. К этим продуктам относятся метаболиты кислорода, коллагеназы, эластазы и резко повышенное выделение активаторов плазминогена.

Очевидно, что этот механизм необходимо тщательно контролировать. Вот почему макрофаги также выделяют такие ингибиторы, как ингибиторы плазмина и макроглобулин альфа-2, которые способны дезактивировать плазмин и многие другие протеазы. Несбалансированность в этой контролирующей системе приводит к чрезмерной реакции этого механизма и, следовательно, к непрерывному разрушению тканей. Длительная активация макрофагов и «перерегулирование» механизмов контроля в конечном итоге приводят к непрерывному разрушению соединительной ткани и ускоренному развитию болезни. Таким образом, очевидно, что разрушение тканей, вызванное плазмином, в той или иной степени способствует прогрессированию заболеваний.

Однако этот механизм не ограничивается макрофагами и другими иммунными клетками в организме человека. В следующих разделах мы подробно рассмотрим этот механизм заболевания в отношении большинства основных заболеваний.

Рак

Злокачественные изменения во многих клетках человеческого организма приводят к неконтролируемой секреции активаторов плазминогена. Секреция активаторов плазминогена – это не временное явление, а, скорее, характерная особенность злокачественных клеток. Этот процесс является уникальным среди других процессов биохимических изменений, связанных с канцерогенными изменениями, из-за масштаба увеличения выработки активаторов плазминогена – от 10 до 100-кратного. Кроме того, секреция активаторов плазминогена происходит независимо от пускового механизма; она также может быть вызвана инфекциями, например, вирусами, вызывающими рак или канцерогенными химическими веществами.

Очень важно, что количество выделяемых активаторов плазминогена обычно связано со степенью злокачественности раковых клеток (4, 5). Иммуногистологические исследования показали, что концентрация активаторов плазминогена вблизи опухоли является самой высокой там, где происходит ее инвазивный рост (9).

Из-за того, что распад белка, вызванный плазмином, играет важную роль в женских репродуктивных органах даже в нормальных физиологических условиях, неудивительным является тот факт, что неконтролируемое нарушение этого механизма часто приводит к злокачественным опухолям в женских репродуктивных органах. Раковые клетки груди, матки, яичников и других органов выделяют постоянно увеличивающееся количество активаторов плазминогена, разрушают близлежащий матрикс соединительной ткани и, таким образом, прокладывают путь для инфильтрирующего роста.

Эти механизмы также принимают участие в развитии рака простаты, одной из наиболее распространенных форм рака у мужчин.

Распад белка, вызванный плазмином, также играет решающую роль в процессе метастазирования раковых клеток. Как упоминалось выше, плазмин увеличивает проницаемость кровеносных сосудов и, таким образом, способствует распространению опухолевых клеток в организме.

Механизм этого заболевания, конечно, не ограничивается репродуктивными органами. Механизм дегенерации тканей, вызванный плазмином, документально зафиксирован при опухолях яичников, слизистой оболочки матки и шейки матки, молочной железы, толстой кишки, легких, кожи (меланома) и многих других раковых заболеваниях (4), что свидетельствует о том, что этот механизм используется при развитии большинства видов рака.

Инфекционные заболевания и воспаления

Как и в случае с измененными клетками в опухолях, было обнаружено, что измененные вирусами клетки также выделяют активаторы плазминогена (4, 5). Эти клетки активируют плазминоген в окружающих их зонах, например, в легочной ткани, и тем самым способствуют локальному распространению инфекции. В то же время плазмин увеличивает проницаемость

местных кровеносных сосудов и тем самым способствует распространению инфекции в организме.

Имеются серьезные основания предполагать, что другие возбудители заболеваний также могут использовать этот механизм в ходе процесса инфицирования. Активаторы плазминогена играют важную роль при общих воспалительных процессах в организме. Выделение макрофагами и гранулоцитами активаторов плазминогена тесно связано с различными модуляторами воспаления. Секреция фермента стимулируется асбестом, лимфокинами и интерфероном и замедляется противовоспалительными агентами, такими как глюкокортикоиды. Распад белка, вызванный плазмином, был описан у пациентов с различными воспалительными заболеваниями, такими как хронический суставной ревматизм, аллергическое воспаление кровеносных сосудов, хронические воспалительные заболевания кишечника, хронический синусит, демиелинизирующие заболевания, а также многими другими (4). Следовательно, деградация тканей, вызванная плазмином, весьма вероятно является важным механизмом при хронических воспалительных заболеваниях.

Сердечно-сосудистые заболевания

Активированные макрофаги играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Моноциты крови проникают в стенку сосуда, где становятся макрофагами. Их активация в стенке сосуда поддерживается измененным окислением липопротеинами и другими сложными механизмами (3, 10). Сразу после активации происходит такая же последовательность событий, как и при многих других заболеваниях: повышенная секреция активаторов плазминогена, активация проколлагеназы протеазой плазмина и разрушение соединительной ткани в стенке сосуда. В то же время плазмин увеличивает проницаемость стенки сосуда, что приводит к дальнейшему увеличению инфильтрации компонентов плазмы. Непрерывная работа этих механизмов заболевания приводит к развитию атеросклеротических поражений.

Этот механизм особенно эффективен, когда сосудистая стенка уже дестабилизирована из-за дефицита витамина С. Как мы недавно подробно описали (3), эта нестабильность в первую очередь видна в местах с измененными гемодинамическими условиями, таких как ветви коронарных артерий. Поэтому неудивительно, что в этих местах разветвления артерий человека было обнаружено повышенные количества активаторов. Кроме того, в области атеросклеротических отложений обычно обнаруживалось значительно большее количество активаторов плазминогена, чем в области нормальных стенок артерий (11).

Примечательно, что эти проведенные ранние наблюдения не осуществлялись систематически в дальнейшем. Такое небрежное отношение позволяет предположить, что универсальный характер неконтролируемого распада белка, вызванного плазмином, во время развития заболевания полностью еще не изучен. Цель данной работы состоит в том, чтобы восполнить этот пробел.

Апопротеин (а) – ингибитор распада белка, вызванного плазмином

При определении универсального значения распада белка, вызванного плазмином, для большинства заболеваний, мы снова начали с апо (а) и повышенной потребности в нем, что отражается при многих заболеваниях повышенной концентрацией апо (а) в плазме. Как говорилось выше, апо (а) выполняет множество функций как при нормальных физиологических, так и при аномальных патологических условиях. В этой публикации мы рассмотрим только одну из выполняемых апо (а) функций – функцию аутогенного конкурентного ингибитора распада белка, вызванного плазмином, и распада тканей.

Апо (а) является гликопротеином с уникальной структурой. По сути, он состоит из повторяющейся последовательности крингл-структур, которые очень похожи на крингл IV молекулы плазминогена. Ген апо (а) находится в непосредственной близости от гена плазминогена в хромосоме 6. Была выдвинута теория, что молекула апо (а) происходит от молекулы плазминогена или что оба гена происходят от одного общего исходного гена (12).

На сегодняшний день нет объяснения, почему из пяти крингл-структур плазминогена для образования молекулы апо (а) был выбран природой почти исключительно крингл IV. Мы не согласны с тем, что подобное предпочтение крингла IV при отборе является случайностью. Мы утверждаем, что, по крайней мере, одна из причин повтора крингла IV в апо (а) тесно связана со структурой / функцией крингла IV в молекуле плазминогена.

Следовательно, можно предположить, что апо (а) из-за его многочисленных структур крингла IV является конкурентным ингибитором распада белка, вызванного плазмином. Апо (а) может быть вовлечен в процесс контроля этого механизма, не влияя на важные функции плазминогена, которые передаются другим кринглам молекулы плазминогена.

Отсюда следует, что чем больше повторов крингла IV содержит молекула апо (а), тем более эффективной как ингибитор будет эта изоформа апо (а). Эта концепция может объяснить не только предпочтение при отборе крингла IV по сравнению с другими структурами, но также и большую изменчивость генетически определенных концентраций апо (а) в плазме, что в значительной степени отражает обратную зависимость между количеством внутримолекулярных повторов крингла IV и скоростью синтеза молекул апо (а).

Дополнительные доказательства роли апо (а) в контроле распада белка, вызванного плазмином, получены после проведения ряда наблюдений. Можно продемонстрировать, что апо (а) ослабляет фибринолиз, вызванный тканевыми активаторами плазминогена, и конкурентно вмешивается в механизмы, вызванные плазминогеном и плазмином (14). Кроме того, иммуногистологические исследования показали, что апо (а) при различных заболеваниях преимущественно отлагается в тех местах, где существует повышенная потребность в контроле распада белка, вызванного плазмином. В нескольких сотнях образцов тканей сосудов, представляющих различные стадии сердечно-сосудистого заболевания, апо (а) в основном локализован в субэндотелии, где он может противодействовать повышенной проницаемости эндотелия.

При прогрессирующих атеросклеротических поражениях апо (а) обнаруживается вокруг центра поражения и, в первую очередь, по краям поражения (15) – основным участкам длительного восстановительного процесса. При комплексном морфологическом исследовании различных форм рака отложения апо (а) были обнаружены рядом с местом начала опухолевого процесса (д-р А. Ниндорф, частный обмен информацией). Оба исследования были выполнены с одними и теми же моноклональными антителами, которые

не реагировали перекрестно с плазминогеном. Кроме того, также было сообщено об отложении апо (а) в капиллярах во время воспалительных процессов (16).

Мы также ожидаем, что будет обнаружено, что апо (а) играет важную роль в сдерживании развития инфекционных заболеваний, включая СПИД. Функция апо (а) как конкурентного ингибитора распада белка, вызванного плазмином, не ограничивается патологическими ситуациями. Повышенная потребность в апо (а) также наблюдалась во время ремоделирования матки в начале беременности (17).

Таким образом, можно предположить, что апо (а) является важным элементом в аутогенной системе контроля организма за разрушением белка, вызванного плазмином. Апо (а) может оказывать поддержку антиплазмину и другим аутогенным ингибиторам этого механизма, особенно при активации в течение длительного периода в ходе хронических заболеваний. Помимо аутогенных ингибиторов распада белка, вызванного плазмином, существуют также ингибиторы, поставляемые извне. Универсальное значение механизма развития заболевания, описанного в данном исследовании, свидетельствует об огромной важности этих ингибиторов, поставляемых извне, в лечении многих заболеваний.

Терапевтическое применение лизина и синтетических заменителей лизина

Лизин, незаменимая аминокислота, является важнейшим естественным ингибитором этого механизма. В отличие от замещающего ингибирования апо (а), лизин напрямую ингибирует распад белка, вызванный плазмином. Лизин ослабляет чрезмерную активацию плазмина, по крайней мере, частично, занимая места связывания лизина в молекуле плазминогена. Поскольку лизин является незаменимой аминокислотой, его наличие в организме не регулируется.

Недостаточное поступление лизина с пищей неизбежно приводит к дефициту этой аминокислоты и тем самым ослабляет естественную защиту от этого механизма болезни. Кроме того, длительная активация плазминогена раковыми клетками, клетками, инфицированными вирусами или макрофагами, приводит к дополнительному относительному дефициту лизина и, таким образом, к обострению основного заболевания. Терапевтическая эффективность лизина была документально подтверждена при лечении различных заболеваний, включая вирусные (18), а совсем недавно в комбинации с витамином С – при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (19).

Синтетические заменители лизина, такие как, например, эписилон-аминокапроновая кислота, пара-аминометилбензойная кислота и транс-аминоциклогексановая кислота (транексамовая кислота) являются эффективными ингибиторами распада белка, вызванного плазмином. Эти вещества, особенно транексамовая кислота, успешно использовались при лечении различных заболеваний, таких как ангиогематомы, язвчативного колита и других. Наиболее заметные результаты были получены при лечении пациентов с поздними стадиями рака молочной железы (20) и яичников (21), а также других видов рака (22). Недавно мы предложили применять для лечения синтетические заменители лизина для уменьшения атеросклеротических бляшек (3).

На основе представленной здесь работы необходимо немедленно начать комплексные клинические исследования, чтобы продемонстрировать важную роль лизина в профилактике и лечении различных заболеваний. Было описано, что при ежедневном приеме пяти и более граммов лизина (19, 23) не наблюдалось побочных эффектов. На основании обнадеживающих терапевтических результатов применения транексамовой кислоты, особенно в ингибировании и редуцировании на поздних стадиях рака, эти вещества теперь должны быть комплексно протестированы для широкого применения в клиническом лечении. Особенно на поздних стадиях рака, сердечно-сосудистых заболеваний и СПИДа.

Одним из возможных объяснений того, почему это не было сделано в течение длительного времени, может стать тот аргумент, что эти вещества потенциально могут вызывать осложнения, связанные с нарушением свертывания крови. Однако, поскольку эти вещества являются ингибиторами протеазы, они подавляют не только фибринолиз, но и свертывание крови (24). Кроме того, транексамовая кислота применялась более 10 лет без клинических осложнений (25). Мы считаем, что риск осложнений, связанных с нарушением свертывания крови, еще больше снижается из-за сочетания этих соединений с витамином С и другими витаминами с антикоагулянтными свойствами (3).

Однако это не единственная причина того, почему эти соединения не используются чаще и почему тысячи пациентов по-прежнему не получают оптимального лечения. Существует также экономическая причина. Патентная защита – это руководящий принцип каждой фармацевтической компании при разработке и маркетинге лекарств. Лизин, как и многие другие питательные вещества, не является патентоспособным, а срок действия патентов на клинически одобренные синтетические заменители лизина, включая транексамовую кислоту, истек. Поэтому игнорирование этих веществ можно объяснить с экономической точки зрения, однако с точки зрения здоровья человека нет никаких оснований для такой задержки.

Заключение

В этой работе мы описали распад белка, вызванный плазмином, как универсальный механизм заболевания, который способствует развитию рака, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалений и многих других заболеваний. Разрушение ткани, вызванное плазмином, в патологических условиях представляет собой нарушение нормального физиологического механизма. Можно предположить, что апо (а) действует как конкурентный аутогенный ингибитор этого механизма.

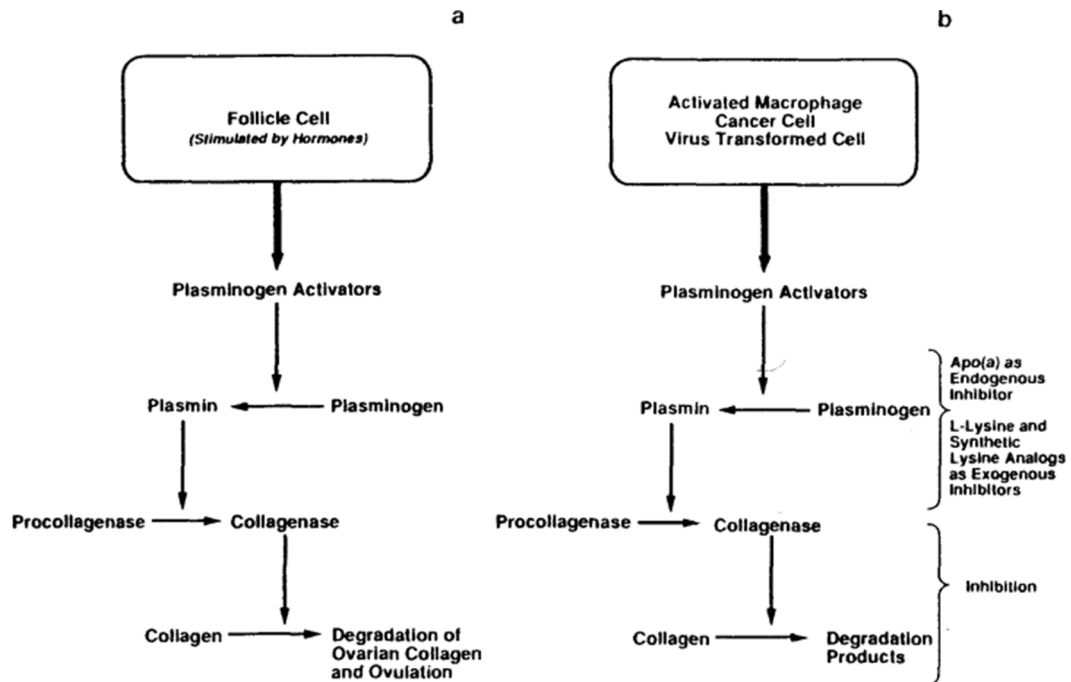
Если основываться на преимуществе в выборе апо (а) в ходе эволюции человека, то становится не удивительным, что апо (а) должен указать нам способ, который позволит осознать универсальное значение этого механизма заболевания.

Дальнейшее клиническое подтверждение терапевтической ценности лизина и его синтетических заменителей может создать новые возможности для эффективного лечения миллионов людей. Мы считаем, что использование лизина и синтетических заменителей лизина, особенно в сочетании с витамином С, обеспечит прорыв в сфере контроля многих форм рака, инфекционных заболеваний, таких как СПИД, а также многих других заболеваний.

Список литературы

1. Rath M, Pauling L. Апопротеин (а) – адгезивный белок. *J. OrthomolecularMed.*1991;6:139-143.
2. Rath M, Pauling L. Гипотеза: липопротеин (а) является суррогатом аскорбата. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990; 87:6204-6207.
3. Rath M, Pauling L. Решение загадки сердечно-сосудистого заболевания человека: его основная причина - дефицит аскорбата, приводящий к отложению липопротеина (а) и фибриногена/фибрина в стенках сосудов. *J. Orthomolecular Med.*1991;6:125-134.
4. Danø K, Andreasen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS and Skriver L: Активаторы плазминогена, деградация тканей и рак. *Advances in Cancer Research*1985; Vol 44, Academic Press.
5. Reich E: Активация плазминогена: общий механизм локализованного внеклеточного протеолиза. Молекулярные основы процессов биологической деградации. Berlin RD, Herrmann H, Lepow TH, Tanzov T (eds), 1978, Academic Press Inc., New York.
6. Werb Z, Mainardi CL, Vater CA, and Harris Jr ED: Эндогенная активация латентной коллагеназы ревматоидными синовиальными клетками. *N.Engl.J.Med.*1977 #18; 296:
7. Ratnoff OD. Повышенная проницаемость сосудов, вызванная плазмином человека. В: *VascularPermeability and Plasmin.* 1965.
8. Strickland S & Beers WH. Исследования роли активатора плазминогена при овуляции. *J.Biol.Chem.*1976; 251:5694-5702.
9. Skriver L, Larsson L-I, Kielberg V, Nielsen LS, Andresen PB, Kristensen P, & Danø K. Иммуноцитохимическая локализация активатора плазминогена урокиназного типа при карциноме легких Льюиса. *J.Cell Biol.* 1984; 99:752-757.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, & Witztum JL. Детальное изучение холестерина. Модификации липопротеидов низкой плотности, повышающие его атерогенность. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924.
11. Smokovitis A: Новая гипотеза: возможные механизмы повышенной активности активатора плазминогена в ветвящихся областях аорты в инициации атеросклероза. *Thromb-Haemost.* 1980; 43(2):141-148.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, and Lawn RM. Последовательность кДНК аполипопротеина (а) человека гомологична плазминогену. *Nature* 1987;330:132-137.
13. Trexler M, Vali Z. & Patthy L. Структура участков связывания аминокарбоновой кислоты плазминогеном человека. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:7401-7406.
14. Edelberg JM, Pizzo SV: Липопротеин (а): связь между нарушением фибринолиза и атеросклерозом. *Fibrinolysis* 1991;5:135-143.
15. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U and Dietel M: Морфологическое обнаружение и количественная оценка отложения липопротеина (а) при атероматозных поражениях аорты и коронарных артерий человека. *Virchow's Archiv A Pathol. Anat.* 1990;417:105- 111.
16. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC & Nachman RL. Липопротеин (а) регулирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 в эндотелиальных клетках. *J. Biol.Chem.*1991; 266:2459-2465.

Рисунок 1.



(a):

Плазмин-индуцированный протеолиз и овуляция. Во время женского цикла гормоны вызывают секрецию активаторов плазминогена гранулезными клетками фолликула. За активацией плазминогена в плазмин следует активация проколлагеназы в коллагеназу, что приводит к протеолитической деградации стромы яичника. Этот точно регулируемый протеолитический каскад является предпосылкой овуляции.

(b):

Плазмин-индуцированный протеолиз при патологических условиях. Подобные механизмы имеют место в патофизиологических условиях. Практически во всех патологических состояниях активаторы плазминогена секретируются различными клеточными системами, включая раковые клетки, клетки, измененные вирусами, а также защищающие клетки-хозяева, такие как активированные макрофаги. Любой дисбаланс между активирующими и ингибирующими механизмами ведет к постоянной протеолитической деградации соединительной ткани, что способствует распространению болезни. Предполагается, что апо (a) в силу его гомологии с плазминогеном является эндогенным конкурентным ингибитором этого пути в физиологических и особенно патофизиологических условиях. Незаменимая аминокислота L-лизин и синтетические аналоги лизина являются эффективными терапевтическими ингибиторами этого пути.

↓ secretion; ↓ catalysis