



С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін
Львівська обласна клінічна лікарня

Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит

Гепарин є глікозаміногліканом, який складається з ланцюгів змінного D-глюкозаміну та залишків уронових кислот. Його головний ефект як антикоагулянту пояснюється унікальною пентасхаридною структурою (GlcNAc/NS(6S)-GlcA-GlcNS(3S,6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S), що має високу зв'язувальну афінність із послідовністю антитромбіну III (АТ-III). Проте дослідження *in vitro* виявили, що ця структура є лише приблизно в одній третині молекул гепарину [37].

Антикоагуляційна активність гепаринів. Взаємодія між гепарином і АТ-III опосередковує більшість антикоагуляційних ефектів. Їх зв'язування викликає конформаційні зміни в АТ-III, що прискорює в 1000 разів [3] його здатність інактивувати основні фактори згортання, включаючи тромбін (або фактор IIa) [61], фактори Ха (ФХа), IXa, XI і XII [5, 6]. Він побічно впливає також на фактори V і VIII [9].

Гепарин діє також на тромбоцити, збільшуючи їх агрегацію або пригнічуючи функцію; цей процес залежить від концентрації гепарину [44].

Гепарин підвищує гальмівну дію АТ-III на утворення тромбіну і активність ФХа різними механізмами. Прискорення пригнічення тромбіну АТ-III вимагає зв'язування цієї молекули до полімеру гепарину проксимально до пентасхаридних одиниць. Гепарин має дуже негативний заряд, який є похідним від кількості його сахаридних одиниць, що сприяє сильній електростатичній взаємодії АТ-III з тромбіном. Таким чином, активність гепарину щодо тромбіну є розмірно-залежною, і потрібний комплекс потребує щонайменше 18 сахаридних одиниць для ефективного формування та інактивації тромбіну [66]. Ефект гепарину на пригнічення ФХа АТ-III залежить лише від конформаційних змін цієї молекули в гепарин-зв'язаній ділянці. Ці властивості й зумовили створення нового покоління гепарин-отриманих антикоагулянтів, у тому числі низькомолекулярних (НМГ) (enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, nadroparin, certoparin) і ультра-низькомолекулярних гепаринів (УНМГ) (bemiparin, fondaparinux). НМГ синтезують у вигляді нефракціо-

нованих фрагментів у результаті ферментативної або хімічної деполімеризації з отриманням молекули з середньою масою 5000 дальтон (УНМГ < 4000), а фондапаринукс є синтетичним пентасхаридом на основі антитромбін-зв'язаного домену гепарину [67].

Ці препарати володіють радше анти-ФХа-активністю, а не антитромбіновою дією АТ-III, зумовлюючи тонше регулювання коагуляції з поліпшеним терапевтичним індексом і меншими побічними ефектами. За меншого розміру молекул НМГ знижується пригнічувальна дія на тромбін щодо ФХа [69]. УНМГ мають більш виражену активність стосовно ФХа порівняно з НМГ [53]. Кожна молекула фондапаринукса зв'язується з однією молекулою АТ-III у певному місці й з дуже високою спорідненістю. Зв'язування є швидким, нековалентним і оборотним. Настає критична конформаційна зміна в АТ-III, діючи на петлю, що містить залишок аргініну, який зв'язується ФХа. Вплив на аргінінвмісну петлю значно збільшує спорідненість АТ-III з ФХа, потенціуючи природний пригнічувальний ефект АТ-III щодо ФХа приблизно в 300 разів [66]. Фондапаринукс має підвищену спорідненість із АТ-III і триваліший період напіввиведення, ніж нефракціонований гепарин і НМГ, і його використання не вимагає рутинного моніторингу [69]. За умови, коли потрібен контроль, рівень фондапаринукса слід вимірювати за допомогою фондапаринукс-специфічного анти-ФХа аналізу [69].

Використання нефракціонованого гепарину зумовлене небезпекою кровотечі, негативним впливом на метаболізм кісткової тканини і ризиком гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГТ) [63]. ГТ є імуноопосередкованою реакцією до гепарину, яка призводить до взаємодії IgG антитіл і комплексів гепарин – тромбоцитарний фактор 4 на поверхні тромбоцитів і ендотеліальних клітин, що завершується збільшенням концентрацій тромбіну й утворенням тромбозів [69]. Частота виникнення ГТ більша під впливом великих ланцюгів нефракціонованого гепарину порівняно з дрібними ланцюгами НМГ та інших похідних гепарину [69].

Із застосуванням НМГ ризик виникнення цих ускладнень значно менший. Водночас УНМГ мають вищий протитромботичний ефект, ніж НМГ, нижчий ризик кровотечі та ГТГ [53]. Фондапаринукс рекомендований для первинної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у пацієнтів, які перенесли ортопедичні або абдомінальні операції, а також для лікування ВТЕ в комбінації з варфарином [69].

Протизапальна активність гепаринів. Антикоагуляційна дія гепарину асоційована з перебігом запальних процесів, які зумовлюють активацію системи коагуляції і лейкоцитів, що вивільняють тканинний фактор. Коагуляція впливає на подальший хід запалення через механізм позитивного зворотного зв'язку. Наявність активних факторів VII і X стимулює протеаз-активовані рецептори, збільшуючи концентрацію факторів адгезії, що призводить до подальшого посилення ендотеліального ушкодження судин, згортання і запалення [36].

Через вплив на процес згортання гепарин істотно змінює запальний процес [43].

Протизапальні ефекти гепаринів мають декілька механізмів. Молекулярна структура цих молекул така, що за умов їх зв'язування з ендотеліальними клітинами судин створюється негативно заряджена поверхня внутрішнього шару судини. Ці негативно заряджені молекули відштовхують негативно заряджені лейкоцити і запобігають їх адгезії до ендотелію (молекули гепарину, які експресуються на поверхні лейкоцитів, відповідають за негативний заряд цих клітин). Зменшуються рекрутмент лейкоцитів у місці ушкодження і присутність прозапальних цитокінів [26].

Гепарин – велика молекула, яка може зв'язуватися зі значною кількістю білків, що відіграють важливу роль у запальних процесах, зокрема, із селектинами (L-селектин і P-селектин) та інтегринами [2]. Гепарин за допомогою зв'язування з адгезинами (P-селектин та E-селектин) на поверхні ендотеліальних клітин блокує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, зменшує рекрутмент лейкоцитів [28], що призводить до інгібування запальної реакції. β_2 -інтегрин-молекула адгезії CD11b/CD18, також відома як макрофагальний антиген 1 (MAC-1 – macrophage antigen 1), є членом підродини відповідних глікопротеїнів поверхні клітин, які координують адгезивні функції, включаючи міграцію лейкоцитів [52]. MAC-1 експресується на мієлоїдних клітинах і зв'язується з молекулами, такими як молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1), фібриноген, C3b-фрагмент комплементу, ФХа. Зв'язок гепарин–MAC-1 заважає мієлоїдній клітинній адгезії і трансміграції [33]. Гепарин також зв'язується з тромбоцитарно/ендотеліальною молекулою клітинної адгезії 1 (PECAM1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), членом суперродини імуноглобулінів, який експресується на таких різних клітинах, як тромбоцити, ендотеліальні клітини, моноцити, нейтрофіли, Т-клітини і прекурсори гранулоцитів/макрофагів. Ця молекула бере участь у гомотипичній і гетеротипичній клітинній адгезії та

відіграє важливу роль у трансміграції запальних клітин через ендотеліальну стінку. Здатність гепарину зв'язувати PECAM1 [22] зменшує ефективність запальної відповіді.

Окрім цього, гепарин пригнічує активність і вивільнення ферментів лейкоцитів [62], зменшує активацію тромбоцитів [39]. Він також має часткову антифіброзну дію, імовірно, внаслідок пригнічення активування латентного трансформувального фактора росту $\beta 1$ [42].

Гепарин може блокувати класичний і альтернативний шляхи активації комплементу, його ефект посилюється в присутності АТ-III [41]. Найважливіші ефекти гепарину на систему комплементу [50]: пригнічення першої стадії активації класичного шляху зв'язуванням із C1q і запобігання утворенню ферментативно активного C1 комплексу; інгібування утворення C3-конвертази класичного шляху, тобто C4bC2a, неконкурентним пригніченням розщеплення C2 і C4 за допомогою C1s; посилення інгібувальної активності C1 інгібітора естерази (C1INH) на C1-комплекс подоланням активного C1 комплексу з C1INH; пригнічення формування C3-конвертази альтернативного шляху, тобто C3bBb, через пошкодження взаємодії між фактором В і C3b; інгібування кінцевого лізису клітин через перешкоджання включенню термінальних компонентів до мембранного атакуючого комплексу, тобто C5bC6C7C8.

Гепарин діє як інгібітор інтерферону- γ , а також пригнічує трансендотеліальну міграцію та артеріальний рекрутмент Т-клітин пам'яті [27]. Окрім цього, він мобілізує внутрішньосудинну мієлопероксидазу та поліпшує біодоступність ендотеліального оксиду нітрогену [35].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Протеолітична дія гепарину щодо цитокінів та зниження прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин α – ФНП- α) інгібуванням активації NF- κ B у стимульованих клітинах пригнічує запалення [8]. В експерименті показано, що гепарин є інгібітором ліпополісахарид-індукованої HMGB1 (High mobility group box 1 protein) – посиленої запальної реакції, блокуючи зв'язування HMGB1 із макрофагами [31].

Експериментальні дослідження на тваринах, а також клінічні випробування дали змогу відкрити різні протизапальні механізми гепарину, які безпосередньо не асоційовані з його антикоагуляційною дією [32, 55].

Експериментальні дослідження свідчать про протизапальну активність потенціал гепарину за наявності коліту [58], артриту [65], експериментального аутоімунного енцефаломієліту [65], перитоніту [34], шкірної гіперчутливості сповільненого типу [34] та інших захворювань [49].

Протизапальні властивості НМГ продемонстровано на моделях *in vivo*. X. F. Wang зі співавторами досліджували вплив НМГ на коліт у мишей [48]. У мишей, які отримували НМГ, значною мірою зменшувалася експресія мРНК інтерлейкіну (ІЛ)-1 β і ІЛ-

10, що призводить до зниження продукції прозапальних цитокінів. НМГ також імітує функцію Syndecan-1 – білка, який відіграє важливу роль у загоєнні ран, підтриманні морфогенезу клітин і посередництві запальних реакцій [20], сприяючи кліренсу прозапальних хемокінів. Експресія Syndecan-1 зворотно корелює з експресією мРНК ІЛЛ-1 β у слизовій оболонці кишки за наявності коліту в мишей, і це може пояснити ефект НМГ. Уведення гепарину пригнічує ролінг лейкоцитів, викликаний ФНП- α , адгезію та міграцію в тканині кишки, не зачіпаючи проникність судин [26].

Окрім цього, Х. Лі зі співавторами виявили, що лікування нефракціонованими гепаринами (НФГ) може послабити запалення за гострого ушкодження легень у щурів, спричиненого ліпополісахаридом [70]. Протизапальний ефект НФГ корелює з пригніченням ІЛ-1 β і ІЛ-6 через інактивацію NF- κ B шляхів. Водночас НМГ знижують експресію ФНП- α , ІЛ-1 β , НМGB1 і ICAM-1 у легенях за гострого ушкодження легень у щурів унаслідок сепсису [47].

У людей протизапальна активність гепарину була показана у невеликих клінічних випробуваннях на пацієнтах, що страждали від різних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит [18], бронхіальну астму [54], алергію [4] та виразковий коліт [64]. Описано суб'єктивне зменшення симптомів астми за допомогою внутрішньовенного введення гепарину [15]; у внаслідок вдихання гепарину зменшилася бронхоконстрикція [1]. З'явилися перші повідомлення про позитивну дію гепарину за наявності сепсису [68], проте підтвердження цих результатів вимагає подальших досліджень.

Гепарини та гострий панкреатит. Експериментальні та деякі клінічні дослідження показують захисний і лікувальний ефект гепарину на підшлункову залозу.

Експериментальні роботи демонструють, що попереднє введення гепарину пригнічує виникнення гострого панкреатиту, викликаного жовчю [25], таурохолатом [59], церулеїном [24, 56], ішемією/реперфузією [57], а також підтверджують лікувальний ефект гепарину у тварин за умов гострого панкреатиту [21, 57]. Проте деякі автори [30] показали негативний вплив гепарину за ішемічно/реперфузійного гострого панкреатиту.

З'ясовано, що введення гепарину зумовлює зниження рівнів амілази, ФНП- α і ендотеліну-1, має позитивний ефект на морфологічний стан і кровоплин у підшлунковій залозі [57, 59]. Поліпшується мікроциркуляція і скорочується взаємодія лейкоцитів із судинним ендотелієм [10, 29]. За профілактичного введення гепарину зменшувалися морфологічні зміни у підшлунковій залозі, активність мієлопероксидази, рівні ФНП- α і малонового діальдегіду, а також вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF – vascular endothelial growth factor) у сироватці крові та в тканині підшлункової залози у щурів із таурохолат-індукованим гострим панкреатитом [60]. Пролонгована інтраартеріальна інфузія НМГ свиням із важким гострим панкреатитом

стабілізувала гемодинамічні показники, поліпшувала системну оксигенацію і периферійну перфузію, зменшувала ушкодження підшлункової залози (особливо обсяг некрозу) і пригнічувала запальну відповідь [13].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Комплекс гепарин–АТ-III значно знижує активність трипсину і хімотрипсину [16]. Гепарин за допомогою зв'язування з молекулою трипсину змінює свою просторову структуру, позбавляючи фермент його протеолітичної та естеролітичної активності [17]. Окрім цього, за допомогою аналогічного механізму пригнічується перетворення трипсиногену на трипсин. Протеолітична дія гепарину через вплив на калікреїн-кінін-брадикінінову систему зумовлює інгібування продукції брадикініну, який зменшує біль унаслідок подразнення нервових закінчень через запальний процес [19].

Основні результати щодо різноспрямованої дії гепарину на запальний процес свідчать про можливість використання цього засобу в лікуванні хворих на гострий панкреатит.

Клінічні дослідження стосуються головним чином ролі гепарину в профілактиці гострого панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) [7] і лікуванні гострого панкреатиту, спричиненого гіперліпемією [23, 40, 51]. Показано, що гепарин, завдяки підвищенню активності ліпопротеїналіпази, виявляє антиліпемічну дію [14, 38].

Клінічні дослідження панкреатиту після ЕРХПГ не підтверджують переваг використання гепарину, хоча не виявлено підвищеного ризику геморагічних ускладнень [44]. Мета-аналіз 1438 пацієнтів не підтвердив зниження ризику панкреатиту після ЕРХПГ від профілактичного введення гепарину ($p = 0,07$), але автори [45] вважають за потрібне продовжувати дослідження в цьому напрямі.

Водночас деякі клінічні дослідження показали, що введення гепарину посилює ефект лікування хворих на важкий гострий панкреатит (помітно зменшується частота енцефалопатії і поліпшується виживання) [12]. НМГ зменшував рівні ендотеліну-1, пригнічував активацію NF- κ B і ФНП- α , а також через індукцію ІЛ-1 змінював активність ІЛ-6 [46].

Позитивний ефект застосування гепарину в поєднанні з інсуліном у хворих на важкий гострий панкреатит виявлявся у поліпшенні мікроциркуляції в підшлунковій залозі, у сприянні метаболізму глюкози і білків, зменшенні проявів системної запальної відповіді, частоти поліорганної недостатності та зниженні летальності [11].

Багатоцентрове дослідження [46], що стосується панкреатиту важкого ступеня, підтвердило, що дози НМГ 2500–5000 МО зумовили зниження смертності ($p < 0,05$ – $0,01$) і поліпшення оцінки за E. Balthazar ($p < 0,05$). Як і в інших дослідженнях, із використанням аналогічних доз, не зафіксовано жодного підвищеного ризику геморагічних ускладнень. Х. S. Lu зі співав-

торами [46] рекомендують уведення НМГ для лікування хворих на важкий панкреатит як ефективний, безпечний і простий метод.

Отже, експериментальні та клінічні дослідження підтверджують не лише антикоагуляційні, а й проти-запальні властивості гепарину. Завдяки такій дії НМГ,

їх доступності, простоті використання, вони можуть бути включені у комплексне лікування хворих на важкий панкреатит, особливо в ранній стадії захворювання, з метою профілактики і корекції органної дисфункції.

Список літератури

1. Ahmed T. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin / T. Ahmed, J. Garrigo, I. Danta // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 90–95.
2. Bendas G. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins / G. Bendas, L. Borsig // *Int. J. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 676731.
3. Bjork I. Mechanism of the anticoagulant action of heparin / I. Bjork, U. Lindahl // *Mol. Cell. Biochem.* – 1982. – Vol. 48. – P. 161–182.
4. Bowler S. D. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subjects / S. D. Bowler, S. M. Smith, P. S. Lavercombe // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 160–163.
5. Buyue Y. Low molecular weight heparin inhibits plasma thrombin generation via direct targeting of factor IXa: contribution of the serpin-independent mechanism / Y. Buyue, T. M. Misenheimer, J. P. Sheehan // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10. – P. 2086–2098.
6. Characterization of a heparin-binding site on the catalytic domain of factor XIa: mechanism of heparin acceleration of factor XIa inhibition by the serpins antithrombin and C1-inhibitor / L. Yang, M. F. Sun, D. Gailani, A. R. Rezaie // *Biochemistry.* – 2009. – Vol. 48. – P. 1517–1524.
7. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 476–483.
8. Cytokines in blood from septic patients interact with surface-immobilized heparin / J. Axelsson, M. Ferreira, L. Adolfsson [et al.] // *ASAIO J.* – 2010. – Vol. 56. – P. 48–51.
9. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin / M. Mitsuguro, A. Okamoto, Y. Shironouchi [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 101. – P. 119–125.
10. Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis / T. Hackert, J. Werner, M. M. Gebhard, E. Klar // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 131–138.
11. Effects of intensive insulin therapy combined with low molecular weight heparin anticoagulant therapy on severe pancreatitis / J. D. Du, X. Zheng, Z. Q. Huang [et al.] // *Exp. Therap. Med.* – 2014. – Vol. 8. – P. 141–146.
12. Effect of lower-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis / X. S. Lu, F. Qiu, Y. X. Li [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P. 516–519.
13. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *Shock.* – 2014. – Vol. 41. – P. 443–448.
14. Ewald N. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management / N. Ewald, P. D. Hardt, H. U. Kloer // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 497–504.
15. Fine N. L. Objective evaluation of heparin in the treatment of asthma / N. L. Fine, C. Shim, M. H. Williams // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1968. – Vol. 98. – P. 886–887.
16. Finotti P. Differential mechanisms for structural and functional alterations of trypsin by heparin, evidence for a specific, radical-generating mechanism at low heparin concentrations / P. Finotti, C. Corvaja, A. Pagetta // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1378–1385.
17. Finotti P. Heparin-induced structural and functional alterations of bovine trypsin / P. Finotti, S. Manente // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1207. – P. 80–87.
18. Gaffney A. Rheumatoid arthritis and heparin / A. Gaffney, P. Gaffney // *Brit. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 808–809.
19. Garcia P. S. The role of thrombin and protease-activated receptors in pain mechanisms / P. S. Garcia, A. Gulati, J. H. Levy // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 1145–1151.
20. Gotte M. Syndecans in inflammation / M. Gotte // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 575–591.
21. Healing effect of heparin in the course of edematous, cerulean-induced acute pancreatitis / P. Ceranowicz, M. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *Przegląd Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 199–205.
22. Heparin sulfates mediate the interaction between platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and the Gαq/11 subunits of heterotrimeric G proteins / N. G. dela Paz, B. Melchior, F. Y. Shayo, J. A. Frangos // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289. – P. 7413–7424.
23. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis / H. Alagozlu, M. Cindoruk, T. Karakan, S. Unal // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 931–933.
24. Heparin and nitric oxide treatment in experimental acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, Z. Wajda, S. Hac [et al.] // *Forum (Genova).* – 1998. – Vol. 8. – P. 303–310.
25. Heparin and protease inhibitors in the prevention of experimental acute pancreatic necrosis in dogs / A. Gabryelewicz, S. Niewiarowski, J. Prokopowicz, J. Chlebowski // *Digestion.* – 1969. – Vol. 2. – P. 7–16.
26. Heparin attenuates TNF alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism / A. Salas, M. Sans, A. Soriano [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 88–96.
27. Heparin displaces interferon-gamma-inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells / H. Ranjbaran, Y. Wang, T. D. Manes [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1293–1300.
28. Heparin fails to inhibit the leukocyte recruitment for an extended time following inflammatory stimulus / D. S. Arimateia, A. da Silva Brito, F. M. de Azevedo [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 72–77.
29. Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, L. Mionskowska, S. Hac [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2553–2256.

30. Heparin inhibits protective effect of ischemic preconditioning in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis / Z. Warzecha, A. Dembinski, P. Ceranowicz [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 355–365.
31. Heparin inhibits the inflammatory response induced by LPS and HMGB1 by blocking the binding of HMGB1 to the surface of macrophages / L. Li, Y. Ling, M. Huang [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 72. – P. 36–42.
32. Heparin in inflammation: Potential therapeutic applications beyond anticoagulation / D. J. Tyrrell, A. P. Horne, K. R. Holme [et al.] // *Adv. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 151–208.
33. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD1) / M. S. Diamond, R. Alon, C. A. Parkos [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 130. – P. 1473–1482.
34. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins / L. Wang, J. R. Brown, A. Varki, J. D. Esko // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 127–136.
35. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase / S. Baldus, V. Rudolph, M. Roiss [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1871–1878.
36. Heparyna i jej działanie przeciwzapalne w układzie pokarmowym / Z. Warzecha, M. Dembiński, P. Ceranowicz [et al.] // *Gastroenterologia Pol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 227–233.
37. Highly active heparin species with multiple binding sites for antithrombin / R. D. Rosenberg, R. E. Jordan, L. V. Favreau, L. H. Lam // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1979. – Vol. 86. – P. 1319–1324.
38. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis – treatment with heparin and insulin / A. Monga, A. Arora, R. P. Makkar, A. K. Gupta // *Indian J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 102–103.
39. Inhibition by heparin of platelet activation induced by neutrophil-derived cathepsin G / V. Ewangelista, P. Piccardoni, N. Maugeri [et al.] // *Europ. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 216. – P. 401–405.
40. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / P. Jain, R. R. Rai, H. Udawat // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 2642–2643.
41. Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation / K. Oikonomopoulou, D. Ricklin, P. A. Ward, J. D. Lambris // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 151–165.
42. Lee M. J. Heparin inhibits activation of latent transforming growth factor- β 1 / M. J. Lee // *Pharmacology.* – 2013. – Vol. 92. – P. 238–244.
43. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands / N. V. Rao, B. Argyle, X. Xu [et al.] // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. C97–C110.
44. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / O. Barkay, E. Niv, E. Santo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1971–1976.
45. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. Li, G. Cao, X. Chen, T. Wu // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 477–481.
46. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study / X. S. Lu, F. Qiu, J. Q. Li [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2009. – Vol. 32. – P. 89–94.
47. Low molecular weight heparin may prevent acute lung injury induced by sepsis in rats // F. Ning, X. Wang, L. Shang [et al.] // *Gene.* – 2015. – Vol. 557. – P. 88–91.
48. Low molecular weight heparin relieves experimental colitis in mice by downregulating IL-1 β and inhibiting syndecan-1 shedding in the intestinal mucosa / X. F. Wang, A. M. Li, J. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e66397.
49. Ludwig R. J. Structural requirements of heparin and related molecules to exert a multitude of anti-inflammatory activities / R. J. Ludwig, S. Alban, W. H. Boehncke // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1009–1023.
50. Ludwig R. J. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation / R. J. Ludwig // *Cur. Drug Disc. Technol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 281–289.
51. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis / A. V. Kyriakidis, B. Raitsiou, A. Sakagianni [et al.] // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73. – P. 259–264.
52. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors / T. K. Kishimoto, M. A. Jutila, E. L. Berg, E. C. Butcher // *Science.* – 1989. – Vol. 245. – P. 1238–1241.
53. New parenteral anticoagulants in development / A. Gomez-Outes, M. L. Suarez-Gea, R. Lecumberri [et al.] // *Therap. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 33–59.
54. Non-anticoagulant derivatives of heparin for the management of asthma: distant dream or close reality? / M. D. Shastri, G. M. Peterson, N. Stewart [et al.] // *Exp. Opin. Investig. Drugs.* – 2014. – Vol. 23. – P. 357–373.
55. Perretti M. Heparin and inflammation: a new use for an old GAG? / M. Perretti, C. P. Page // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 14–15.
56. Preventive effects of enoxaparin and hesperidin in cerulein-induced acute pancreatitis in rats / F. N. Köksoy, Y. Yankol, E. Şen Oran [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 495–501.
57. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, suppl. 4. – P. 103–125.
58. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF-alpha production / M. X. Wan, Q. Liu, Y. Wang, Thorlacius H. // *Inflamm. Res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 182–187.
59. Qiu F. Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model / F. Qiu, X. S. Lü, Y. K. Huang // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120. – P. 2260–2263.
60. Role of heparin on serum VEGF levels and local VEGF contents in reducing the severity of experimental severe acute pancreatitis in rats / S. Li, X. Chen, T. Wu [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 237–244.
61. Saito A. Heparin cofactor II is degraded by heparan sulfate and dextran sulfate / A. Saito // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 457. – P. 585–588.
62. Size-fractionated heparins have differential effects on human neutrophil function in vitro / R. Lever, W. T. Lo, M. Faradoun [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151. – P. 837–843.
63. Spyropoulos A. C. Current and emerging anticoagulation therapies for the management of venous thromboembolism in nonsurgical patients / A. C. Spyropoulos // *Thrombosis Clinic.* – 2008. – Vol. 2. – P. 31–46.

64. 'Sticky' neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis / A. D. Dwarakanath, L. G. Yu, C. Brookers [et al.] // *Gut*. – 1995. – Vol. 37. – P. 585–588.
65. Suppression of experimental autoimmune diseases and prolongation of allograft survival by treatment of animals with low doses of heparins / O. Lider, E. Baharav, Y. A. Mekori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83. – P. 752–756.
66. Synthesis and pharmacological properties of a close analogue of an antithrombotic pentasaccharide (SR 90107A/ORG 31540) / M. Petitou, P. Duchaussoy, G. Jaurand [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1600–1607.
67. Synthesis of the heparin-based anticoagulant drug fondaparinux / C. H. Chang, L. S. Lico, T. Y. Huang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53. – P. 9876–9879.
68. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / R. Zarychanski, A. M. Abou-Setta, S. Kanji [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – P. 511–518.
69. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / L. A. Linkins, A. L. Dans, L. K. Moores [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 495–530.
70. Unfractionated heparin ameliorates lipopolysaccharide-induced lung inflammation by downregulating nuclear factor- κ B signaling pathway / X. Li, Z. Li, Z. Zheng [et al.] // *Inflammation*. – 2013. – Vol. 36. – P. 1201–1208.

Стаття надійшла до редакції журналу 1 червня 2015 р.

Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін

Наведені відомості про антикоагуляційні та протизапальні властивості гепаринів. Розглянуто механізм їх дії, можливі ускладнення. Висвітлені результати застосування гепаринів у експерименті й у клініці за умов гострого панкреатиту.

Ключові слова: гепарин, гемостаз, запалення, гострий панкреатит.

Heparins: Mechanism of Action and Application in Acute Pancreatitis

S. Chooklin, B. Pidhirnyy, S. Chuklin

Heparin is a glycosaminoglycan composed of chains of alternating d-glucosamine and uronic acid residues. Its major anticoagulant effect is attributed to a unique pentasaccharide structure. Heparin prevents coagulation after binding with a plasma antithrombin III. Antithrombin III is a protease inhibitor and complex heparin antithrombin III inhibits activity of thrombin, as well as neutralizes active forms of factors IX, X, XI and XII. However, the most important action of heparin is not inhibition of thrombin activity, but inhibition of thrombin creation, especially through accelerating the neutralization of factor Xa. In large concentration, heparin combined with antithrombin III also inhibits platelet aggregation.

In various experimental and clinical studies, heparin has been found to exhibit the anti-inflammatory activity. Heparin has shown protective and therapeutic effect in patients suffering from a range of inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, bronchial asthma, allergy and ulcerative colitis.

The heparin-antithrombin III complex significantly reduces the activity of trypsin and chymotrypsin.

There are experimental and some clinical studies showing protective and therapeutic effect of heparin in the pancreas. Experimental data indicate that pretreatment with heparin inhibits the development of acute pancreatitis evoked by bile, taurocholate, cerulein, or pancreatic ischemia followed by reperfusion. There are also experimental studies showing therapeutic effect of heparin in the course of acute pancreatitis. Clinical reports concern mainly the role of heparin in the prevention of acute pancreatitis due to endoscopic retrograde cholangiopancreatography and treatment of acute pancreatitis evoked by hyperlipidemia. Moreover, the recent clinical study has shown that administration of heparin enhances the effect of conventional treatment of severe acute pancreatitis, markedly decreases incidence of encephalopathy and improves the survival rate in this disease.

Keywords: heparin, hemostasis, inflammation, acute pancreatitis.