

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 19.03.2020
Принята к печати 08.05.2020

Контактная информация:
Шибекко Алексей Михайлович,
канд. биол. наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории биофизики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alshibeko@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150

Современные направления в исследованиях свертывания крови

А.М. Шибекко, А.Н. Баландина, Н.А. Подоплелова, М.А. Пантелеев

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Свертывание крови происходит в условиях ее тока и стазиса, оно задействует компоненты клеточного гемостаза и ферментативные каскады реакций, служит для остановки кровотечений и может приводить к возникновению угрожающих жизни тромбов. Несмотря на то, что полный список белков свертывания сформировался несколько десятилетий назад, за последние годы накопилась многочисленная новая информация о его устройстве и регуляции, что привело к созданию новых методов диагностики его нарушений и способов их коррекции. Врожденные и приобретенные нарушения свертывания крови до сих пор остаются острой клинической проблемой. В данном обзоре показаны современные представления об устройстве и функционировании системы свертывания крови в различных условиях.

Ключевые слова: свертывание крови, регуляция свертывания, фибринолиз

Шибекко А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 144–150.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150

Current trends in blood coagulation studies

A.M. Shibeko, A.N. Balandina, N.A. Podoplelova, M.A. Panteleev

Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow
Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Blood coagulation occurs in flow or stasis conditions, it involves components of cell hemostasis and enzymatic cascades of reactions; it serves to stop bleeding yet it can lead to life-threatening blood thrombi. Despite the fact that a complete list of coagulation proteins was well known for decades, in recent years numerous facts has accumulated about its structure and regulation. All that has led to the creation of new methods for diagnosing of blood coagulation disorders and methods for their correction. Congenital and acquired coagulation disorders are still an acute clinical problem. This review shows modern ideas about the structure and functioning of the blood coagulation system in various conditions.

Key words: blood coagulation, regulation of coagulation, fibrinolysis

Shibeko A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 144–150.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHO»

Received 19.03.2020

Accepted 08.05.2020

Correspondence:
Alexey M. Shibeko, PhD,
leading researcher, laboratory
of biophysics, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: alshibeko@gmail.com

Система свертывания крови – конгломерат специализированных клеток и особых молекул, объединенных каскадом ферментативных реакций, обладает множеством функций: от самой прямой и очевидной – остановки кровотечения при повреждении сосудистого русла – до регуляции множества сопутствующих процессов: запуска фибринолиза, инициации иммунного ответа, начала восстановления повреждения [1]. При этом наблюдается не четкая иерархичность этих процессов (А запускает Б, который запускает В и Г), а взаиморегуляция, когда в одной огромной схеме реакций можно выделить блоки, отвечающие за тот или иной процесс, но часть управляющих команд приходит из соседних блоков и уходит в них [2]. Сложность системы свертывания крови дополняется тем, что в разных физических условиях разные реакции становятся «бутылочным горлышком», регулирующим гемостатический ответ. Поэтому изучение системы свертывания крови – это всегда путь компромисса, поиска области реакций, ограниченных исследуемыми условиями. Это приводит к ряду последствий. Так, до сих пор в свертывании находят новые реакции,

проявляющиеся в определенных экспериментальных условиях (при наличии потока, в пространственно-неоднородных системах, в присутствии особых внешних активаторов). Взаимопроникновение систем свертывания крови, комплемента и иммунитета обеспечивает постоянный поток новых данных о функционировании и регуляции каждой из них [3, 4].

Данный обзор демонстрирует читателю, что исследования свертывания крови продолжаются до сих пор, многие парадигмы XX века пересматриваются, а общая картина происходящего становится все более детализированной и понятной для выявления нарушений и подбора способов их коррекции. Мы отдельно рассмотрим различные типы механизмов регуляции свертывания крови, связанные с эндогенными участниками; с экзогенными веществами, усиливающими или ослабляющими определенные биохимические реакции; с пространственным распределением протекания различных реакций, приводящим к значимости транспорта активных форм из одной области протекания свертывания в другую.

Физиология и патология свертывания крови

Устройство системы свертывания крови таково, что позволяет гемостазу протекать в широком диапазоне условий: в малых и крупных сосудах, артериях и венах, при незначительных повреждениях и полном разрыве. Для этого задействуются 3 компонента этой системы: вазоконстрикция (сужение сосудов рядом с местом повреждения), уменьшающая локальный кровоток, тромбоцитарное свертывание, за несколько секунд создающее рыхлую затычку на месте повреждения, и плазменное свертывание, за несколько минут цементирующее тромбоцитарный сгусток плотной фибриновой сетью. В зависимости от условий вклад этих компонентов гемостаза в каждом конкретном случае может быть разным [5].

Патологии системы свертывания крови приводят к кровотечениям или тромбозам. Дефицит факторов свертывания, возникший из-за генетических дефектов или истощения факторов вследствие ранее протекающего тромбообразования, приводит к ухудшению процесса образования сгустка и увеличивает риск развития кровотечений [6].

Так как кровоточивость связана с отсутствием или недостатком нужных элементов в системе, то это состояние просто диагностировать, а лечение состоит в восполнении отсутствующего компонента или имитации его функции. Иначе дело обстоит с тромбозом. К тромбозу приводит не избыточное содержание какого-либо компонента системы, а ее комплексные изменения на нескольких уровнях: для развития тромбоза необходимо одновременное наличие прокоагулянтных изменений в составе крови (дефицит ингибиторов, прокоагулянтные мутации факторов свертывания, антифосфолипидные антитела, повышенный уровень липидных везикул в крови, наличие активных факторов, активация иммунного ответа, приводящая к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) и др.), а также патологического активирующего сигнала (системы комплемента и иммунитета активируют эндотелий и тромбоциты, атеросклеротические бляшки приводят к изменениям кровотока, вызывают активацию тромбоцитов и системы свертывания, а также активируют эндотелий) [1]. Этим же объясняются сложности диагностики и терапии тромбоза.

Традиционно выделяют 2 типа тромбозов: венозный и артериальный. Венозный тромбоз возникает при нарушениях кровотока, общем гиперкоагуляционном состоянии, дефиците ингибиторов свертывания (антитромбина, протеина С, протеина S), повышенной активности факторов свертывания (фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A), антифосфолипидном синдроме, аномалиях фибринолитической системы. Артериальный тромбоз

ассоциируется с воспалительными процессами, образованием атеросклеротических бляшек, повышенным уровнем липидов. Отдельно стоит выделить комплексные нарушения свертывания, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, вызываемые системным поражением сосудов или активацией свертывания (например, вследствие инфекции) и характеризующиеся как тромбозами, так и кровоточивостью (вследствие истощения факторов свертывания и тромбоцитов) [1].

Биохимическая регуляция системы свертывания крови

Система свертывания крови. Основа свертывания крови – каскад реакций, в которых участвуют факторы свертывания. Эти факторы свертывания делятся на группу сериновых протеаз и группу кофакторов. Сериновые протеазы катализируют гидролиз пептидной связи в участке, закрывающем активный сайт субстрата, после чего продукт этой реакции сам приобретает способность к катализу. Кофакторы образуют комплексы с активными протеазами и увеличивают скорость катализа на несколько порядков [7].

Физиологическая функция свертывания крови – остановка кровотечения (гемостаз) – запускается тканевым фактором (ТФ), мембранным гликопротеином, экспонированным на субэндотелии, который обнажается при повреждении сосуда. ТФ образует комплекс с циркулирующей в крови активной формой фактора VII. Этот комплекс, внешняя тенеза, активирует факторы IX и X (эта часть реакций, приводящая к запуску свертывания, называется внешним путем). Фактор Xa активирует протромбин, и они вместе активируют кофакторы V и VIII, которые на фосфолипидной поверхности собираются в комплексы VIIIaXa – внутреннюю тенезу и XaVa – протромбиназу, обеспечивая возрастание ферментативной активности свободных факторов на 2–3 порядка (эта часть реакций, обеспечивающая производство тромбина, называется общим путем). Эти комплексы активируют соответственно фактор X и протромбин. Получившийся в результате тромбин активирует фибриноген, который полимеризуется с образованием фибринового сгустка [8]. Для работы большинства упомянутых ферментативных комплексов необходимо наличие отрицательно заряженных фосфолипидных мембран. В организме источником таких мембран, по-видимому, выступают активированные тромбоциты, микровезикулы и липопротеины плазмы крови [9].

Тромбоцитарный гемостаз. Вторым процессом, который приводит к запечатыванию раны, является агрегация тромбоцитов. В отсутствие повреж-

дений тромбоциты не способны прикрепляться к стенке сосудов и образовывать агрегаты. Однако при повреждении эндотелия сосуда происходит обнажение волокон коллагена, что приводит к активации тромбоцитов, в результате чего они приобретают способность к агрегации, которая осуществляется специализированными мембранными гликопротеинами интегринами через белки-посредники. Кроме того, в результате активации происходят изменение формы, секреция гранул, сборка комплексов рецепторов, а также часть тромбоцитов может выставить фосфатидилсерин на внешний слой мембраны. Именно такие фосфатидилсерин-положительные клетки выступают в роли источника мембраны для сборки ферментативных комплексов. Хотя в литературе часто разделяют плазменный и тромбоцитарный гемостазы, в реальных условиях оба эти звена работают вместе. Как было отмечено выше – тромбоциты активно участвуют в сборке ферментативных комплексов. В свою очередь, тромбин, образующийся в результате активации плазменного звена, является активатором тромбоцитов. В зависимости от условий, в которых образуется тромб, будет меняться соотношение вкладов плазменного и тромбоцитарного звеньев.

Патологические механизмы тромбообразования.

При патологическом тромбообразовании активирующим сигналом может выступать не только ТФ, но и фактор фон Виллебранда, который активируется высокими сдвиговыми скоростями в артериях, при наличии бляшек, из-за стазиса при фибрилляции предсердий или при недостаточности венозных клапанов. В результате патологическое тромбообразование может быть связано со стазисом (венозный тромбоз, фибрилляция предсердий), который приводит к запуску плазменного свертывания через внутренний путь [10], или, наоборот, с очень высокими локальными сдвиговыми скоростями (из-за сужения просвета сосуда), которые приводят к запуску тромбоцитарного звена гемостаза.

Механизмы, приводящие к патологическому свертыванию (тромбозу), часто вызывают активацию свертывания другими способами. Один из них – внутренний путь, когда на отрицательно заряженной поверхности активируется фактор XII, который активирует фактор XI, что приводит к активации фактора IX, а дальше реакции идут, как во внешнем пути. Такой поверхностью могут быть бактериальные стенки (липополисахариды на них) [11] или инородные тела в крови.

Другой механизм активации патологического свертывания связан с реакциями иммунной системы. В ответ на воспаление нейтрофилы мигрируют из крови в инфицированные ткани, где они эффективно

связывают, поглощают и инактивируют бактерии. Нейтрофилы также дегранулируют, создавая внеклеточные волокна или NETs [12], представляющие собой деконденсированные нити хроматина (ДНК и гистонов) с различными гранулярными белками на поверхности. Эти нити создают фиброзные сетки, обладающие антибактериальными [12], антигрибковыми [13] и противовирусными [14] свойствами. Помимо того, что NETs улавливают патогены, они способны связывать эритроциты и тромбоциты [15], вызывая тромбоз. Один из механизмов связан с тем, что на их поверхности находятся миелопероксидаза и нейтрофильная эластаза, которые инактивируют ингибитор пути ТФ [16] и тромбомодулин [17], что приводит к повышенной прокоагулянтной активности. На NETs были обнаружены ТФ и активный фактор XIIa [18]. Гистоны, находящиеся на поверхности NETs, приводят к активации эндотелия, что вместе со стенозом ускоряет тромбообразование [19].

Необходимо отметить, что само по себе свертывание крови, не относящееся к гемостазу, выполняет также физиологические функции (локализация бактерий, стимуляция иммунной системы и комплемента), но цена нарушений в работе систем образования или растворения сгустка в данном случае будет куда выше, чем в случае гемостаза – препятствие нормальному кровотоку, поэтому отключение этих реакций ценой утраты части физиологических функций, второстепенных и дублирующих функции других систем, может быть оправдано с позиции общей выгоды для организма.

Фибринолиз. Одновременно с инициацией свертывания крови запускается процесс фибринолиза – разрушение сгустка крови. Если характерное время появления тромбоцитарного сгустка – десятки секунд, фибриновой сетки, в которой он прорастает и стабилизируется, – единицы-десятки минут, то растворение фибрина происходит за десятки часов. Во время этого процесса тканевый (ТПА) и урокиназный (УПА) активаторы плазминогена активируют его до плазмина, который разрезает фибрин. Одним из основных регуляторов фибринолиза является тромбин – белок, который непосредственного участия в реакциях растворения сгустка не принимает. С одной стороны, тромбин дозозависимым образом стимулирует выход ТПА из эндотелия [20], тем самым усиливая активирующий лизис сигнал. С другой стороны, высокие концентрации тромбина приводят к появлению более плотного сгустка, устойчивого к лизису. Также тромбин активирует фактор XIII, который сшивает фибриновый сгусток, что затрудняет его растворение. Помимо этого, тромбин в комплексе с тромбомодулином стимулирует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ),

который отрезает с молекул фибрина С-концевые лизины, за которые на его поверхность садятся плазмин(оген) и ТПА, тем самым также понижая эффективность фибринолиза.

Кроме того, тромбин активирует тромбоциты, которые могут обладать как антифибринолитическими, так и профибринолитическими свойствами. Так, в процессе активации происходит секреция фактора XIII, который, как было сказано выше, меняет структуру фибринового сгустка и тем самым затрудняет его лизис. Также из альфа-гранул тромбоцитов секретируется ингибитор активатора плазминогена (ПАИ-1), который обладает антифибринолитическим действием. В альфа-гранулах тромбоцитов содержится более 90% общего количества ПАИ-1 в крови [21], однако около половины находится в неактивной форме [22].

Под действием активаторов, например тромбина, тромбоциты способны к перестройке цитоскелета, приводящей к контракции, т. е. сокращению объема [23] и вытеснению сыворотки крови из сгустка [24, 25]. За счет изменений в актин-миозиновом цитоскелете [26] сократительные (контрактивные) силы передаются через активные интегрины $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [27] с тромбоцитов на фибриновые волокна [28], превращая тем самым диффузную фибриновую сеть в маленький и плотный тромбоцитарно-фибриновый сгусток [29]. Контракция также изменяет структуру фибриновой сети и снижает проницаемость сгустка [30, 31]. Это приводит к образованию плотной фибриновой сети, которая устойчива к фибринолизу. Контракция сгустка в 2 раза ускоряет внутренний фибринолиз, который происходит под действием активаторов плазминогена, находящихся внутри сгустка. Одновременно с этим в 4 раза замедляется внешний фибринолиз, происходящий под действием активаторов плазминогена, находящихся вне сгустка [32]. Контракция, с одной стороны, ухудшает фибринолиз, но, с другой стороны, способна уменьшить окклюзию сосудов и улучшить кровоток за пределами тромба.

Связь свертывания крови с системой комплемента. Запуск свертывания крови в организме может приводить к активации системы комплемента. Факторы свертывания Ха, XIa, плазмин и тромбин могут активировать анафилотоксины C3 и C5 [33]. Фактор XIIa, помимо того, что запускает внутренний путь свертывания через контактную активацию, также активирует C1q, запуская классический путь комплемента. Ингибитор C1 не только участвует в регуляции всех 3 путей комплемента, но и ингибирует контактный путь свертывания через взаимодействие с калликреином и фактором XIIa [34]. Функционирующий комплемент, в свою очередь, запускает свертывание крови: C3a и C5a способны индуцировать

экспонирование ТФ на поверхности эндотелиальных клеток [35, 36], а также переключать тучные клетки из профибринолитического состояния (выброс ТПА) в протромботическое (выброс ПАИ-1) [37]. Также C3a и C5a активируют тромбоциты, приводя к их агрегации [38] и экспонированию Р-селектина, который является рецептором C3b и местом сборки альтернативной C3-конвертазы [39].

Связь свертывания крови с иммунитетом.

Помимо системы комплемента свертывание крови связано и с иммунитетом. Внешняя теназа и фактор Ха могут активировать рецепторы, активируемые протеазами (PAR): PAR2 [40], тромбин активирует PAR1, PAR3 и PAR4, которые модулируют врожденные иммунные реакции, взаимодействуя с толлоподобными рецепторами [41, 42]. Тромбоциты переносят бактерии в CD8-положительные дендритные клетки селезенки, что необходимо для запуска адаптивного антибактериального иммунитета [43]. Кроме того, недавно было показано, что тромбоциты координируют возвращение CD8-положительных эффекторных Т-клеток в печень при вирусном гепатите [44]. Иммунный ответ приводит к запуску свертывания крови: лейкоциты усиливают свертывание, экспрессируя ТФ [45] и производя микровезикулы, а нейтрофилы выпускают NETs.

Роль эндотелия в системе свертывания крови.

Роль эндотелия в свертывании крови, с одной стороны, несомненна (и входит в триаду Вирхова 1856 г.), но, с другой стороны, до сих пор изучена хуже всего из-за проблем с построением экспериментальных моделей: если для изучения плазменного свертывания нужна лишь плазма крови, то для тромбоцитарного свертывания нужен еще и поток, а для изучения роли эндотелия в общем случае нужно воспроизвести сосуд с током крови. Поэтому исследуются отдельные компоненты вклада эндотелия в свертывание крови, и результаты зачастую бывают противоречивыми. Так, ряд работ показывает, что активированный эндотелий способен экспрессировать ТФ [46–48], однако в животных моделях это может как наблюдаться [49], так и не наблюдаться [50].

Однако есть общепризнанные свойства эндотелия, такие как наличие на нем тромбомодулина [51], в комплексе с которым тромбин теряет прокоагулянтную активность, зато становится способным активировать протеин С (ингибитор факторов VIIIa и Va в теназе и протромбиназе) и ТАФИ (ингибитор фибринолиза); ингибитор пути ТФ [52], ингибирующего внешний ТФ-зависимый путь активации свертывания; в эндотелии экспрессируются ТПА, активатор фибринолиза, чей выход из эндотелия управляется

тромбином [20] и ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым доменом-13) [53], металлопротеиназа, разрезающая фактор фон Виллебранда, который обеспечивает адгезию тромбоцитов к месту повреждения и друг к другу, в нем же синтезируется фактор VIII [54, 55].

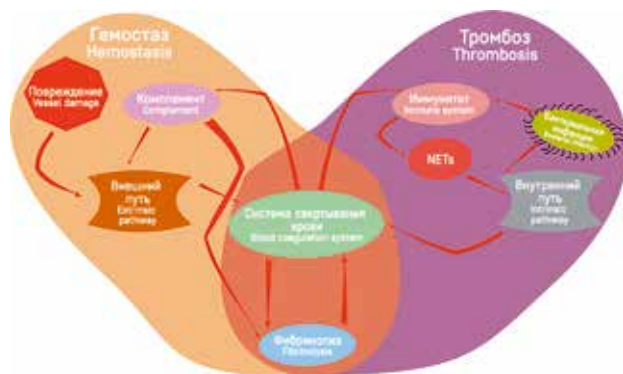
Огромное количество регуляторных реакций из различных областей системы гемостаза и примыкающих к ней частей систем комплемента и иммунитета делает анализ ее дисфункций и поиска методов их коррекции чрезвычайно непростым делом, что мы схематично представили на *рисунке*. Более того, до сих пор открываются новые регуляторные блоки и места взаимодействия этих систем.

Рисунок

Взаимная регуляция внутренних систем организма: свертывания крови, комплемента, иммунитета

Figure

Mutual regulation of the systems of blood coagulation, complement, and immunity



Регуляция системы свертывания крови транспортными процессами

Знания об устройстве и функционировании системы свертывания крови мы черпаем из научных исследований, которые традиционно проводятся в стандартной биохимической постановке – в пробирке в условиях полного и тщательного перемешивания. При этом зачастую не принимается во внимание, что в организме места протекания реакций системы свертывания крови разнесены в пространстве: ТФ-зависимая активация свертывания локализована на поверхностях, содержащих ТФ, активация протеина С и ТАФИ происходит на поверхности эндотелиальных клеток, покрытых тромбомодулином. Это приводит к тому, что свертывание происходит не одновременно во всем объеме плазмы крови, а распространяется в виде бегущего фронта из области активации. Наличие неоднородностей, в данном случае – локализации активатора свертывания и части ингибиторов, вводит в игру транспортные процессы – перенос активных форм участников свертывания из области активации в соседние регионы.

Так как запуск свертывания и распространение фибринового сгустка в пространстве регулируются

разными реакциями, нарушение в одном из этих процессов может быть необнаружимо в условиях перемешивания. В качестве примера можно привести гемофилию (отсутствие фактора VIII или IX). В этом случае запуск свертывания происходит так же, как в норме. В случае сильной активации свертывания отличить норму от гемофилии практически невозможно [56], так как реакции происходят на ТФ, равномерно распределенном по всему объему. По мере уменьшения концентрации ТФ вклад этих реакций в свертывание снижается, и разница между нормой и гемофилией становится все более заметной. Совсем другую картину можно наблюдать, если ТФ локализован в пространстве и мы наблюдаем непосредственно распространение фибринового сгустка [57]. В данном случае при гемофилии рост сгустка прекращается на некотором удалении от поверхности с ТФ, так как в плазме отсутствует комплекс внутренней теназы (IXa:VIIIa), который активирует фактор Ха, необходимый для активации тромбина. Весь фактор Ха в данном случае производится только внешней теназой (VIIa:ТФ), и распространение сгустка ограничено диффузией фактора Ха в пространстве. В норме внутренняя теназа производит фактор Ха в объеме, что приводит к неограниченному росту сгустка.

Наличие тока крови может регулировать запуск свертывания пороговым образом (по принципу «все или ничего») за счет сочетания положительной обратной связи активации ТФ-связанного фактора VII активированным фактором X и эффективного удаления фактора Ха потоком из области активации [58], в то время как в отсутствие потока эта реакция не влияет на запуск свертывания.

Исследования пространственной динамики роста фибринового сгустка начались еще несколько десятков лет назад [59], а несколько лет назад было показано, что при определенных условиях схожая картина наблюдается при лизисе сгустка [60]. При наличии в плазме крови высоких концентраций активаторов плазминогена за фронтом полимеризации фибрина следует фронт лизиса, причем скорость второго фронта линейно зависит от скорости первого, а сами скорости не зависят от активирующего сигнала (концентрации ТФ в области активации). Это позволяет рассматривать плазму крови как активную среду, в которой существуют волны переключения между жидким и гелеобразным состоянием.

Исследование функционирования системы свертывания крови, ее работы в норме и патологии – все это сводится в конечном счете к анализу реакций, описывающих изменение концентраций ферментов, участвующих в образовании тромба. Эти изменения связаны с потоками вещества, из которых биохимический поток, описывающий активацию, ингиби-

рование, образование комплексов, является лишь одним из нескольких. Перенос вещества диффузией и потоком, ранее игнорируемый в исследованиях, существенным образом меняет картину свертывания крови, приближая ее к условиям, наблюдаемым в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фундаментальные исследования последних лет показали, что биохимическая регуляция системы свертывания крови дополняется транспортными процессами, связанными с неоднородностью распределения факторов свертывания. Появляется все больше информации о взаимодействии свертывания крови с другими близкими системами: компле-

ментом, иммунной системой. Это позволяет не только лучше понимать механизмы гемостаза и тромбоза, но и разрабатывать новые способы диагностики и коррекции их нарушений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №19-115-50174 и №19-04-00615. Funding. The reported study was funded by RFBR, project numbers 19-115-50174 and 19-04-00615.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shibeko A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-3125>

Balandina A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7032-6951>

Podoplelova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8013-1112>

Panteleev M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Литература

- Marder V.J., Aird W.C., Bennett J.S., Schulman S., White G.C. II. Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Panteleev M.A., Dashkevich N.M., Ataulakhov F.I. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res* 2015; 136 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.025
- Conway E.M. Complement-coagulation connections. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29 (3): 243–51. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000720
- Gaertner F., Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* 2016; 28 (6): 561–9. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.010
- Periayah M.H., Halim A.S., Mat Saad A.Z. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Stem Cell Res* 2017; 11 (4): 319–27.
- Key N.S., Makris M., Lillicrap D. (eds.). Practical Hemostasis and Thrombosis. Third ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2017.
- Davie E.W., Fujikawa K., Kurachi K. The role of serine proteases in the blood coagulation cascade. *Adv Enzym Relat Areas Mol Biol* 1979; 48: 277–318. DOI: 10.1002/9780470122938.ch6
- Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; 30 (43): 10363–70. DOI: 10.1021/bi00107a001
- Zwaal R.F.A. Membrane and lipid involvement in blood coagulation. *Biochim Biophys Acta* 1978; 515 (2): 163–205. DOI: 10.1016/0304-4157(78)90003-5
- Takahashi M., Yamashita A., Moriguchi-Goto S., Sugita C., Matsumoto T., Matsuda S., et al. Inhibition of factor XI reduces thrombus formation in rabbit jugular vein under endothelial denudation and/or blood stasis. *Thromb Res* 2010; 125 (5): 464–70. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.013
- Morrison D.C., Cochrane C.G. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J Exp Med* 1974; 140 (3): 797–811. DOI: 10.1084/jem.140.3.797
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303 (5663): 1532–5. DOI: 10.1126/science.1092385
- Urban C.F., Reichard U., Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol* 2006; 8 (4): 668–76. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x
- Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., Misawa T., Takahama M., Kozaki T., et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe* 2012; 12 (1): 109–16. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.015
- Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (36): 15880–5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107
- Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med* 2010; 16 (8): 887–96. DOI: 10.1038/nm.2184
- Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (9): 1795–803. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x
- von Brühl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M., et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *J Exp Med* 2012; 209 (4): 819–35. DOI: 10.1084/jem.20112322
- Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (1): 136–44. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
- Levin E.G., Marzec U., Anderson J., Harcker L.A. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74 (6): 1988–95. DOI: 10.1172/JCI111620
- Booth N.A., Simpson A.J., Croll A., Bennett B., MacGregor I.R. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets. *Br J Haematol* 1988; 70 (3): 327–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02490.x
- Brogren H., Wallmark K., Deinum J., Karlsson L., Jern S. Platelets Retain High Levels of Active Plasminogen Activator Inhibitor 1. *PLoS One* 2011; 6 (11): e26762. DOI: 10.1371/journal.pone.0026762
- Carr M.E. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys* 2003; 38 (1): 55–78. DOI: 10.1385/CBB:38:1:55
- Fox J.E. The platelet cytoskeleton. *Thromb Haemost* 1993; 70 (6): 884–93.

25. Phillips D.R., Charo I.F., Scarborough R.M. GPIIb-IIIa: the responsive integrin. *Cell* 1991; 65 (3): 359–62. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90451-4
26. Murrell M., Oakes P.W., Lenz M., Gardel M.L. Forcing cells into shape: the mechanics of actomyosin contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16 (8): 486–98. DOI: 10.1038/nrm4012
27. Schoenwaelder S.M., Ono A., Nesbitt W.S., Lim J., Jarman K., Jackson S.P. Phosphoinositide 3-Kinase p110 β Regulates Integrin α IIb β 3 Avidity and the Cellular Transmission of Contractile Forces. *J Biol Chem* 2010; 285 (4): 2886–96. DOI: 10.1074/jbc.M109.029132
28. Wufsus A.R., Rana K., Brown A., Dorgan J.R., Liberatore M.W., Neeves K.B. Elastic behavior and platelet retraction in low- and high-density fibrin gels. *Biophys J* 2015; 108 (1): 173–83. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.11.007
29. Stalker T.J., Welsh J.D., Tomaiuolo M., Wu J., Colace T.V., Diamond S.L., Brass L.F. A systems approach to hemostasis: 3. Thrombus consolidation regulates intrathrombus solute transport and local thrombin activity. *Blood* 2014; 124 (11): 1824–31. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550319
30. Weisel J.W. Biophysics. Enigmas of blood clot elasticity. *Science* 2008; 320 (5875): 456–7. DOI: 10.1126/science.1154210
31. Kunitada S., FitzGerald G.A., Fitzgerald D.J. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood* 1992; 79 (6): 1420–7.
32. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G., Zaitsev S., Litvinov R.I., Cines D.B., Weisel J.W. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2019; 17 (2): 361–70. DOI: 10.1111/jth.14370
33. Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S., Rittirsch D., Neff T.A., McGuire S.R., et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006; 12 (6): 682–7. DOI: 10.1038/nm1419
34. Davis A.E. Biological effects of C1 inhibitor. *Drug News Perspect* 2004; 17 (7): 439–46. DOI: 10.1358/dnp.2004.17.7.863703
35. Ikeda K., Nagasawa K., Horiuchi T., Tsuru T., Nishizaka H., Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997; 77 (2): 394–8.
36. Bosmann M., Grailer J.J., Ruemmler R., Russkamp N.F., Zetoune F.S., Sarma J.V., et al. Extracellular histones are essential effectors of C5aR- and C5L2-mediated tissue damage and inflammation in acute lung injury. *FASEB J* 2013; 27 (12): 5010–21. DOI: 10.1096/fj.13-236380
37. Wojta J., Huber K., Valent P. New aspects in thrombotic research: complement induced switch in mast cells from a profibrinolytic to a prothrombotic phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 33 (5–6): 438–41. DOI: 10.1159/000083842
38. Martel C., Cointe S., Maurice P., Matar S., Ghitescu M., Thérout P., Bonnefoy A. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One* 2011; 6 (4): e18812. DOI: 10.1371/journal.pone.0018812
39. Del Conde I., Cruz M.A., Zhang H., López J.A., Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005; 201 (6): 871–9. DOI: 10.1084/jem.20041497
40. Antoniak S., Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood* 2014; 123 (17): 2605–13. DOI: 10.1182/blood-2013-09-526277
41. Nhu Q.M., Shirey K., Teijaro J.R., Farber D.L., Netzel-Arnett S., Antalis T.M., et al. Novel signaling interactions between proteinase-activated receptor 2 and Toll-like receptors *in vitro* and *in vivo*. *Mucosal Immunol* 2010; 3 (1): 29–39. DOI: 10.1038/mi.2009.120
42. Antoniak S., Tatsumi K., Bode M., Vanja S., Williams J.C., Mackman N. Protease-Activated Receptor 1 Enhances Poly I:C Induction of the Antiviral Response in Macrophages and Mice. *J Innate Immun* 2017; 9 (2): 181–92. DOI: 10.1159/000450853
43. Verschoor A., Neuenhahn M., Navarini A.A., Graef P., Plaumann A., Seidlmeier A., et al. A platelet-mediated system for shutting blood-borne bacteria to CD8 α^+ dendritic cells depends on glycoprotein GPIb and complement C3. *Nat Immunol* 2011; 12 (12): 1194–201. DOI: 10.1038/ni.2140
44. Guidotti L.G., Inverso D., Sironi L., Di Lucia P., Fioravanti J., Ganzer L., et al. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells. *Cell* 2015; 161 (3): 486–500. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.005
45. Maugeri N., Brambilla M., Camera M., Carbone A., Tremoli E., Donati M.B., et al. Human polymorphonuclear leukocytes produce and express functional tissue factor upon stimulation. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (6): 1323–30. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01968.x
46. Parry G.C., Mackman N. Transcriptional regulation of tissue factor expression in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (5): 612–21. DOI: 10.1161/01.atv.15.5.612
47. Houston P., Dickson M.C., Ludbrook V., White B., Schwachtgen J.L., McVey J.H., et al. Fluid shear stress induction of the tissue factor promoter *in vitro* and *in vivo* is mediated by Egr-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (2): 281–9. DOI: 10.1161/01.atv.19.2.281
48. Slupsky J.R., Kalbas M., Willuweit A., Henn V., Krocze R.A., Müller-Berghaus G. Activated platelets induce tissue factor expression on human umbilical vein endothelial cells by ligation of CD40. *Thromb Haemost* 1998; 80 (6): 1008–14.
49. Semeraro N., Triggiani R., Montemurro P., Cavallo L.G., Colucci M. Enhanced endothelial tissue factor but normal thrombomodulin in endotoxin-treated rabbits. *Thromb Res* 1993; 71 (6): 479–86. DOI: 10.1016/0049-3848(93)90121-4
50. Erlich J., Fearn C., Mathison J., Ulevitch R.J., Mackman N. Lipopolysaccharide induction of tissue factor expression in rabbits. *Infect Immun* 1999; 67 (5): 2540–6.
51. Dittman W.A., Majerus P.W. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. *Blood* 1990; 75 (2): 329–36.
52. Girard T.J., Tuley E., Broze G.J. TFPI β is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes. *Blood* 2012; 119 (5): 1256–62. DOI: 10.1182/blood-2011-10-388512
53. Turner N., Nolasco L., Tao Z., Dong J.F., Moake J. Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (6): 1396–404.
54. Everett L.A., Cleuren A.C.A., Khoriaty R.N., Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood* 2014; 123 (24): 3697–705. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554501
55. Pan J., Dinh T.T., Rajaraman A., Lee M., Scholz A., Czupalla C.J., et al. Patterns of expression of factor VIII and von Willebrand factor by endothelial cell subsets *in vivo*. *Blood* 2016; 128 (1): 104–9. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684688
56. Jha N.K., Shestopal S.A., Gourley M.J., Woodle S.A., Liang Y., Sarafanov A.G., et al. Optimization of the thrombin generation test components to measure potency of factor VIII concentrates. *Haemophilia* 2016; 22 (5): 780–9. DOI: 10.1111/hae.12943
57. Ovanosov M.V., Krasotkina J.V., Ul'yanova L.I., Abushinova K.V., Plyushch O.P., Domogatskii S.P., et al. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572 (1): 45–57. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00278-7
58. Shibeko A.M., Lobanova E.S., Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I. Blood flow controls coagulation onset via the positive feedback of factor VII activation by factor Xa. *BMC Syst Biol* 2010; 4: 5. DOI: 10.1186/1752-0509-4-5
59. Ataullakhanov F.I., Gurii G.T. Spatial aspects of the dynamics of blood coagulation. I. Hypothesis. *Biofizika* 1994; 39 (1): 89–96.
60. Zhalyalov A.S., Panteleev M.A., Gracheva M.A., Ataullakhanov F.I., Shibeko A.M. Co-ordinated spatial propagation of blood plasma clotting and fibrinolytic fronts. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0180668. DOI: 10.1371/journal.pone.0180668