УДК 577.157.2:612.017.1

А.В. ПЕТИК, К.С. АНДРІАНОВА, О.Ю. СЛОМІНСЬКИЙ, С.І. АНДРІАНОВ

Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України

petik@biochem.kiev.ua

Механізми утворення фібринових депозитів

За нормальних умов рідкий стан крові підтримують ендотеліальні клітини завдяки своїм тромборезистентним властивостям, зумовленим системою протеїну С, експресією на поверхні клітин інгібітора тромбопластинзалежного шляху активації системи зсідання крові (TFPI) та специфічного рецептора уПА (урокиназного протеїназоактивованого рецептора – уПАР), а також синтезом та секрецією активаторів плазміногену (АП) тканинного та урокиназного типу (ТАП і уПА відповідно), простагліну тощо [15–39].

До системи протеїну С входять тромбомодулін, власне протеїн С, ендотеліальний рецептор протеїну С (EPCR), протеїн S та інгібітор протеїну С [106]. Тромбомодулін (ТМ) – специфічний рецептор ендотеліальних клітин, який у разі появи вільного тромбіну зв'язує його, елімінуючи таким чином із кровоносного русла. Зв'язаний тромбін втрачає здатність гідролізувати фібриноген, проте здатен активувати протеїн С [58]. Протеїн S не є необхідним для активації системи, але як кофактор протеїну С значно прискорює його зв'язування з EPCR та активацію [109]. Надалі протеїн С специфічно гідролізує фактор V, перериваючи внутрішній шлях активації коагуляції [104]. Отже, система протеїну С виконує подвійну функцію: з одного боку, елімінує активний тромбін із плазми, зв'язуючи його з тромбомодуліном, з іншого – перериває шлях активації тромбіну завдяки гідролізу фактора Va.

Секретований ендотеліальними клітинами TFPI утворює четвертинний комплекс із тканинним фактором (ТФ), факторами VIIa та Ха з подальшою інтерналізацією комплексу [84]. За нормальних умов TFPI залишається зв'язаним з вуглеводним компонентом протеогліканів зовнішньої мембрани ендотеліальних клітин – глікозаміногліканами, внаслідок чого забезпечується високий рівень інгібування комплексу ТФ–VIIa–Ха [73]. Постульовано, що у вільному стані інгібіторні властивості TFPI значно слабші, аніж на поверхні клітини, хоча достеменно це не підтверджено [45].

У досліджах на культурі клітин показано, що всі ендотеліальні клітини, незалежно від їх походження, синтезують тканинний активатор плазміногену (ТАП) [25]. Продукцію ендотеліоцитами ТАП *in vitro* регулює багато зовнішніх стимулів. Така регуляція реалізується на рівні як транскрибування генів і його синтезу, так й інтенсивності секреції з клітини. Зростання рівня ТАП у плазмі крові за різних патологій дає змогу зробити припущення, що така ж регуляція відбувається *in vivo*. Показано також існування зворотного зв'язку: на поверхні ендотеліальних клітин виявлено рецептори до ТАП, найвідомішим серед яких є анексин II [86].

Синтезу ендотеліальними клітинами активатора плазміногену урокиназного типу (уПА) за нормальних умов досі не зафіксовано. Показано експресію уПА ендотеліоцитами у місцях ушкодження судини або ангиогенезу [19]. З огляду на величезний масив даних щодо участі уПА в забезпеченні міграції фібробластів і злоякісних клітин [8, 100], із цих дослідів зроблено припущення про його участь у міграції також і ендотеліальних клітин у межах ремоделювання тканин [36]. Рецептор

уПА (уПАР) експресовано не лише на ендотеліальних клітинах, а й на клітинах інших типів. уПАР є тридоменним білком, закореним у біліпідному шарі за допомогою глікофосфатидилінозиту. Окрім участі у забезпеченні міграції клітин, про що йшлося вище, він відіграє, можливо, певну роль у регуляції фібринолізу. Принаймні, *in vitro* показано, що після зв'язування одноланцюгової молекули уПА (саме така форма поширена в плазмі крові) зростає рівень активації плазміногену. Беручи до уваги, що у зв'язаному стані уПА захищена від дії інгібіторів активаторів плазміногену (ПАІ), ПАІ-1 та ПАІ-3, у разі реалізації цього механізму *in vivo* можна пролонгувати дію активатора, унаслідок чого, очевидно, суттєво зростає локальна концентрація плазміну [11]. Принагідно зауважимо, що на багатьох типах клітин, у тому числі ендотеліальних, виявлено сайти зв'язування для плазміногену. Плазміноген, зв'язаний на поверхні ендотеліальних клітин, може бути активованим як уПА, так і ТАП, причому плазмін у такому разі захищено від дії $\alpha 2$ -антиплазміну [5].

Характерною ознакою запалення є індукція низки докорінних змін властивостей ендотелію, і, таким чином, локального статусу судин та біохімічного складу крові. Універсальний месенджер запалення гістамін індукуює процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що супроводжується появою біоактивних сполук, зокрема гідроксикислот [75, 102]. Який фермент ініціює утворення гідроксикислот *in vivo*, досі достеменно не з'ясовано, можливими тригерами ПОЛ у ділянці запалення виступають ліпооксигенази, циклооксигенази, цитохром P₄₅₀ залежні монооксигенази, мієлопероксидази тощо [22, 34, 54, 66, 67, 110, 111]. Гідроксикислоти не лише чинять руйнівний вплив на мембрану, а відтак і на функціонування клітини, вони також виступають індукторами запалення і попередниками простагландинів [16].

Окрім безпосереднього впливу на фізико-хімічні властивості зовнішньої мембрани ендотеліальних клітин, гідроксикислоти здатні взаємодіяти з декількома типами рецепторів. Зокрема, показано їх зв'язування з рецепторами, зв'язаними з G-білком (GPCR) [10, 101], простагландиновими рецепторами [55], рецепторами, що активують проліферацію пероксисом [29]. Найповніше охарактеризованим специфічним рецептором гідроксикислот на ендотеліоцитах є лектиноподібний рецептор окиснених ліпопротеїдів низької щільності-1 (LOX-1) [97]. Рецепторною взаємодією зумовлено регуляцію гідроксикислотами синтезу IL-6, IL-8, хемоатрактантного білка моноцитів-1 (MCP-1), онкогенного фактора росту α (GRO α), прозапальних білків макрофагів MIP-1 α та MIP-1 β , хемокіну CXCL3 тощо [35, 38, 47, 51, 79, 93, 94].

Стимульовані гістаміном, чужорідними антигенами, токсинами, ліпополісахаридами тощо моноцити секретують медіатори запалення, зокрема, IL-1, IL-6 і фактор некрозу пухлин (TNF) [30, 48]. Вони пригнічують синтез протеогліканів, за допомогою яких TFPI, антитромбін III та EPCR закріплено на поверхні клітини [84]. Із зовнішньої мембрани ендотеліальних клітин також повністю інтерналізується тромбомодулін, пригнічується його синтез аж до репресії транскрипції його гена [92]. Однак хоча цитокіни запалення індукують інтерналізацію тромбомодуліну, в плазмі крові залишається його розчинна форма [99]. Саме розчинна форма ТМ здатна активувати білок, відомий під назвою тромбінактивованій інгібітор фібринолізу (ТАФІ), а утворення комплексу тромбомодулін–тромбін посилює цю активацію [26]. ТАФІ – це прокарибосипептидазо-В-подібна молекула, яка в активованому стані відщеплює С-кінцеві залишки фібрину, що призводить до втрати на ньому сайтів зв'язування плазміногену/плазміну й ТАП і відповідно до затягування фібринолізу [61].

Медіатор запалення IL-6 також необхідний для індукції синтезу тканинного фактора (ТФ) або тромбопластину [53, 77]. ТФ є тран-

мембранним глікопротеїном, який під час контакту клітини з плазмою крові утворює комплекс із фактором VII, активуючи останній. Комплекс ТФ–фактор VIIa своєю чергою активує фактори X і IX системи зсідання крові [12, 83]. Після перетворення фактора X на Xa утворений потрібний комплекс ТФ–VIIa–Xa ще якийсь час утримується на поверхні ендотеліальної клітини. Показано участь цього комплексу в передаванні сигналу всередину клітини через рецептори ПАР-1 і ПАР-2 за розвитку запальних процесів [81].

In vitro експресію ТФ ендотеліальними клітинами здатні індукувати різні речовини, зокрема, тромбін, ендотоксин, деякі цитокіни, гідроксикислоти [78]. ТФ за таких обставин локалізовано переважно з нижнього боку ендотеліоцитів та між клітинами [21]. Однак експресія ТФ ендотеліоцитами *in vivo* досі дискутується. Принаймні є факти як на користь такої експресії [57], так і заперечення її наявності [32, 70, 71]. Проте не підлягає сумніву експресія ТФ у ділянці запалення активованими моноцитами та макрофагами [72, 85]. Причому моноцити відшаровують ділянки мембрани з експресованим ТФ, насичуючи тим самим плазму крові везикулами, здатними активувати утворення згустка [80]. Таку секрецію крім медіаторів запалення індукують тромбцити та гранулоцити за Р-селектинзалежним механізмом [27, 70, 87], а Р-селектин своєю чергою здатний секретувати клітини ендотелію, активовані тромбіном [95]. Крім цього, нещодавно виявлено в плазмі крові розчинну форму ТФ і показано секрецію такої форми в культурі ендотеліальних клітин під впливом медіаторів запалення [98].

Вплив цитокінів запалення на систему зсідання крові суттєво посилюють гідроксикислоти. Зокрема, в експериментах на культурі ендотеліальних клітин показано, що гідроксикислоти стимулюють експресію ТФ [17], пригнічують транскрипцію гена ТМ [44], прямо зв'язуються з С-кінцем TFPI, тим самим інгібуючи його дію [68], активують тромбцити за відмінним від тромбocyтактивуючого фактора механізмом [40].

Поряд із експресією прокоагулянтних білків під впливом медіаторів запалення посилюється синтез інгібіторів фібринолізу. Так, у культурі ендотеліальні клітини у великій кількості продукують ПАІ-1 [65]. Він асоційований із позаклітинним матриксом, який стабілізує його активність. Синтез ПАІ-1 стимулюють численні агенти, зокрема, тромбін, ендотоксин, різні цитокіни, ліпопротеїн (a), продукти ПОЛ [108]. Зазвичай *in vivo* основним джерелом ПАІ-1 є печінка, тоді як ендотеліальні клітини в нормі практично або і зовсім його не секретують. Проте під час запалення ПАІ-1 синтезують ендотеліальні клітини незалежно від місця їх розташування.

Прокоагулянтна активність ендотеліального моношару посилюється також у разі індукції апоптозу, коли в просвіті судин з'являються мікрочасточки активованих чи апоптичних клітин. Показано ймовірність утворення мікрочасточок тромбоцитами, гранулоцитами, еритроцитами, ендотеліоцитами тощо [14]. Збільшення в суцільній крові кількості мікрочасточок ендотеліального походження зафіксовано за різних патологічних станів, зокрема, венозної тромбоемболії [24], стенозу аорти [1], розсіяного склерозу [42]. На поверхні таких мікрочасточок експоновано велику кількість негативно заряджених фосфоліпідів, необхідних для активації факторів зсідання крові та генерації тромбіну. Крім цього, для них показано експресію ТФ, причому за умов запалення кількість мікрочасточок із експонованим ТФ суттєво зростає [63]. Мікрочасточки, утворені ендотеліальними клітинами під впливом TNF- α , здатні індукувати коагуляцію за тромбопластиновим шляхом [9]. На поверхні мікрочасток ендотеліального походження показано також експресію мультимерів фактора фон Віллебранда та сайтів зв'язування цієї білкової молекули, що зумовлює посилення агрегації тромбоци-

тів та підвищення їх стабільності [43, 46]. В умовах *in vitro* показано прямий прокоагулянтний вплив апоптичних ендотеліальних клітин [18], однак чи реалізується цей вплив *in vivo*, достеменно не відомо.

Активована внаслідок цитокінзалежного впливу ендотелію та моноцитів система зсідання крові своєю чергою виступає продуцентом вторинних месенджерів запалення, зокрема, регуляція статусу ендотеліальних клітин через активацію родини протеїназоактивованих рецепторів (ПАР) тромбіном і факторами зсідання. До цієї родини належать ПАР-1, ПАР-2, ПАР-3 та ПАР-4 рецептори, локалізовані в різних типах клітин [64, 69]. На ендотеліальних клітинах показано експресію всіх чотирьох типів [20]. Низькі концентрації тромбіну здатні активувати ПАР-1, тоді як активація ПАР-3 і ПАР-4 вимагає його високих концентрацій. Окрім тромбіну активувати ПАР здатні комплекс ТФ-VІІа-фактор, Ха-фактор, активований протеїн С тощо. Слід зазначити, що фактори VІІа, ІХа, Ха, ХІа, ХІІа здатні активувати і ПАР-2, який не взаємодіє з тромбіном [62]. Механізм активації ПАР полягає у відщепленні протеїназою N-кінця рецептора. Відщеплений фрагмент зв'язується зі специфічним сайтом рецептора, активуючи його, а через нього білок G, з яким рецептор міцно зв'язаний [64]. Таким чином, ПАР не беруть безпосередньої участі в індукції чи активації коагуляції, а виступають як типові регуляторні рецептори. Активація тромбіном ПАР-1 у культурі клітин зумовлює низку змін експресії тромборезистентних і тромбопластичних молекул, включаючи ТФ, ПАІ-1, простациклін, NO тощо, а також руйнування міжклітинних контактів [41]. Можна припустити, що це механізм індукції утворення мікендотеліальних пор, характерних для стінок судин у ділянці запалення. Тромбін через активацію ПАР-1 є мітогенним для ендотеліоцитів, фібробластів і гладеньких м'язових клітин, а також хемотаксичним для моноцитів [90].

Контроль за рівнем тромбіну є найважливішою ланкою у підтриманні балансу між нативною тромборезистентною та індукованою тромбопластичною активністю ендотелію [56]. Тромбін (КФ 3.4.4.13) належить до класу серинових протеїназ і бере участь як у процесах коагуляції, так і в антикоагулянтних процесах [3]. Тромборезистентні властивості тромбіну полягають у нейрогуморальній регуляції антикоагулянтної системи [37] та системи протеїну С, стимуляції секреції ендотеліальними клітинами антиагрегатних простагландинів і тканинного активатора плазміногену. До прокоагулянтних властивостей тромбіну належать стимуляція секреції ендотеліальними клітинами адгезивних білків, відщеплення від фібриногену фібринопептидів А та В, унаслідок чого утворюється фібриновий згусток, фактор ХІІІ перетворюється на фактор ХІІа, відбувається індукція адгезії лейкоцитів до стінки судини й агрегації клітин та активація тромбоцитів [52]. Активовані тромбоцити секретують вміст своїх гранул і лізосом. Зокрема, з лізосомальних гранул у просвіт судин вивільнюються колагеназа, N-ацетил- β -глюкозамінідаза, β -глюкуронідаза, β -гліцерофосфатаза, α -манозидаза, активатор плазміногену, катепсина, проеластаза, еластаза тощо [3].

Подібні ферменти секретують і активовані нейтрофіли, активація яких відбувається під впливом медіаторів запалення. Такими медіаторами виступають фібрин і продукти його деградації, для яких показано наявність спеціалізованого рецептора на моноцитах і нейтрофілах, а саме $\alpha_M\beta_2$ (Mac-1) рецептора [33]. Зв'язування D-домена молекули фібрин(оген)у із цим рецептором на поверхні нейтрофіла спричинює значні зміни в клітині, зокрема, вивільнення кальцію, активацію універсального фактора транскрипції, який регулює гени імунної відповіді – NF- κ B, підвищення активності кіназ, дегрануляцію, зміни кількості молекул адгезії на поверхні клітини, зростання міграції та

зниження апоптозу [59, 88, 96]. Активовані таким чином нейтрофіли секретують мієлопероксидазу, лізоцим, колагеназу, протеїназу-3, катепсини G, B і D, желатиназу, N-ацетил- β -глюкозамінідазу, β -глюкуронідазу, β -гліцерофосфатазу, α -манозідазу, лактоферин, білок, що зв'язує вітамін B₁₂, еластазу тощо [50].

Отже, у ділянці запалення різко підвищується рівень гідролітичних ферментів, зокрема еластази. Роль еластази в процесах фібринолізу подвійна: з одного боку, вона здатна гідролізувати фібриновий згусток, а з іншого – гідролізуючи молекулу плазміногену, призводить до утворення мініплазміногену та ангіостатинів [49].

Плазміноген – неактивний попередник дволанцюгової серинової протеїнази – плазміну (КФ 3.4.21.7), який є основним ферментом фібринолізу та учасником багатьох фізіологічних і патологічних процесів: тканинної диференціації, міграції клітин, ангіогенезу тощо [96]. Нативний плазміноген є одноланцюговим глікопротеїдом із молекулярною масою 92 кДа, що містить близько 2 % вуглеводів. Розщеплення лише одного пептидного зв'язку (Arg₅₆₁-Val₅₆₂) у плазміногені призводить до утворення активного ферменту – плазміну, тобто утворюється дволанцюгова молекула, яку складено з важкого А-ланцюга (60 кДа) та легкого В-ланцюга (25 кДа), з'єднаних між собою двома дисульфідними містками: Cys₅₄₈-Cys₆₆₆ і Cys₅₅₈-Cys₅₆₆ (завдяки другому S-S зв'язку ділянку молекули, яку атакують активатори плазміногену, розташовано у вузькій петлі). Характерна ознака молекули плазміногену – наявність п'яти кринглів – петлеподібних структур, що містять приблизно 80 амінокислотних залишків і стабілізуються трьома дисульфідними містками кожна [105]. Подібні структури описано ще для шести білкових молекул, а саме, протромбіну, ліпопротеїну А, фактора XII, ТАП, уПА та фактора росту гепатоцитів [3].

У досліджах *in vitro* еластазний гідроліз молекули плазміногену призводить до утворення трьох структур: кринглів 1–3 (К 1–3), кринглу 4 (К 4) та легкого ланцюга плазміногену з п'ятим кринглом (К 5) – мініплазміногену [31]. Слід зазначити, що еластазний гідроліз молекули плазміногену відбувається двоетапно за двома можливими сценаріями: першочергове відщеплення К 1–3 з утворенням ангіостатину 1–3 та Val₃₅₅-плазміногену з подальшим відщепленням від останнього четвертого кринглу й перетворенням його на мініплазміноген; першочергове відщеплення кринглів 1–4 (К 1–4) з утворенням ангіостатину 1–4 й мініплазміногену з подальшим розщепленням ангіостатину 1–4 на ангіостатин 1–3 та К 4. Позаяк *in vivo* ангіостатин зафіксовано щонайменше у двох ізоформах (1–3 та 1–4), найімовірніше еластоліз молекули плазміногену в ділянці запалення проходить за подібним сценарієм [91]. Питання походження ангіостатину та варіацій його ізоформ дебатуються понині. Показано, що в разі протеолізу молекули плазміногену не еластазою, а калікреїнами, металопротеїназами чи автолізу за присутності донорів вільних сульфгідрильних груп окрім канонічних ангіостатинів 1–3 та 1–4 можуть утворюватися такі екзотичні ізоформи, як К 2–3; К 1–4.5, К 5 [4, 13, 28, 60, 91, 103].

Показано, що ангіостатин є потужним інгібітором ангіогенезу *in vivo*. В експериментах *in vitro* показано здатність ангіостатину активувати ендотеліальні клітини, ініціювати апоптоз та інгібувати їх міграцію [7]. Акцепторами ангіостатину на ендотеліоцитах є АТФ-синтетаза, ангіомотин, інтегрини тощо. Охарактеризовано внесок кожного кринглу в функціонування всієї молекули ангіостатину й показано, що найпотужніше на інгібування проліферації ендотеліальних клітин впливає К1 (понад 50 % усієї активності), слабший – К 3, ще слабший – К 2; для К 4 не показано жодної цитостатичної активності. Що більше, ізоформа ангіостатину 1–3 здатна до активнішого інгібування росту ендотелію, аніж ангіостатин 1–4 [107]. Ангіостатин 1–5 та ізо-

льований К 5 також чинять виражений антиангіогенний ефект [23, 75]. Пригнічення ангіостатином неоваскуляризації тканин приводить до гальмування ремоделювання тканин, росту злоякісних пухлин і запобігає розвитку метастазів [74, 89].

Вплив деградованих форм плазміногену не обмежується ангіостатинами. Показано, що мініплазміноген є потужним інгібітором фібринолізу, найімовірніше, через конкуренцію з нативним плазміногеном за місця первинного зв'язування з фібрином [1]. Як відомо, кількість таких сайтів на поверхні фібринового згустка досить обмежена, тому можливість конкуренції за них із плазміногеном може сприяти значному гальмуванню деградації фібрину [2]. Можливість сумадії гальмівних ефектів мініплазміногену та ізольованих кринглів є додатковим підтвердженням саме конкурентного характеру інгібуючого впливу цих чинників [1].

Отже, цитокіни запалення індують зміну тромборезистентних властивостей ендотелію на тромбопластичні, активацію макрофагами, моноцитами та ендотеліальними клітинами системи зсідання крові з постійним утворенням фібрину протягом усього процесу запалення. Друга характерна ознака процесу запалення – насичення зони активації тромбоцитів і нейтрофілів протеїназами різної природи та специфічності. Водночас слід зауважити, що жодна з секретованих протеїназ не є специфічною до фібрину, тоді як, скажімо, для гідролізу колагену базальної мембрани нейтрофіли продукують специфічні металопротеїнази. Можна зробити висновок, що зміни, індуковані цитокінами запалення, спрямовані на утворення й утримання фібринових депозитів на стінках кровоносних судин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андріанова К.С. Вплив продуктів еластолізу молекули плазміногену на лізис фібринового згустка / К.С. Андріанова, С.В. Верьовка, О.Ю. Сломінський [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 4 (50). – С. 3–7. (Andrianova Ye. The influence of elastase-digested products of plasminogen on fibrin clot lysis / Ye. Andrianova, S. Verevka, A. Slominskiy [et al.] // Lab. diagnostics. – 2009. – Vol. 50, N 4. – P. 3–7).
2. Гриненко Т.В. Міжбілкові взаємодії плазміногену/плазміну в регуляції фібринолізу / Т.В. Гриненко // Матеріали 9-го Українського біохімічного з'їзду. – Х.: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, 2006. – С. 16. (Grinenko T. Plasminogen/plasmin protein-protein interactions in fibrinolysis regulation / T. Grinenko. – Kh.: V.N. Karazin Kharkiv National University. – 2006. – P. 16.).
3. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров – Казань: Фэн, 2000. – 367 с. (Zubairov D. Molecular bases of fibrillation and thrombogenesis / D. Zubairov. – Kazan: Fan, 2010. – 364 p.).
4. Клысь Ю.Г. Протеолитические производные плазминогена при развитии злокачественных новообразований / Ю.Г. Клысь, Н.В. Зайцева, А.И. Кизим, С.В. Веревка // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 17–21. (Klys' Y. Proteolytic derivatives of plasminogen as a factor in malignancy development / Y. Klys', N. Zajtseva, A. Kizim, S. Verevka // Oncology. – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 17–21).
5. Лайнен Г.Р. Матриксные металлопротеиназы и фибринолитическая активность клеток / Г.Р. Лайнен // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 1. – С. 107–115. (Lijnen H. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity / H. Lijnen // Biochemistry (Mosc). – 2002. – Vol. 67, N 1. – P. 92–98).
6. Ahn Y.S. Cell-derived microparticles: A mediator of inflammation in aortic valve stenosis? / Y.S. Ahn, W. Jy, L.L. Horstman, J.J. Jimenez // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 657–658.
7. Albini A. Angiostatin anti-angiogenesis requires IL-12: the innate immune system as a key target / A. Albini, C. Brigati, A. Ventura [et al.] // J Transl Med. – 2009. – Vol. 7, N 5 – P. 1–8.
8. Alfano D. Modulation of cellular migration and survival by c-Myc through the downregulation of urokinase (uPA) and uPA receptor / D. Alfano, G. Votta, A. Schulze [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2010. – Vol. 30, N 7. – P. 1838–1851.
9. Andriantsitohaina R. Microparticles as Regulators of Cardiovascular Inflammation / R. Andriantsitohaina, A. Gaceb, L. Vergori, M. Carmen Martínez // Trends. Cardiovasc. Med. – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 93–102.
10. Anliker B. Cell surface receptors in lysophospholipid signaling / B. Anliker, J. Chun // Semin. Cell Dev. Biol. – 2004. – Vol. 15. – P. 457–465.
11. Barnathan E.S. Interaction of single chain urokinase type plasminogen activator with human endothelial cells / E.S. Barnathan, A. Kuo, L. Rosenfeld [et al.] // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 2865–2872.
12. Baugh R.J. Exosite interactions determine the affinity of factor X for the extrinsic Xase complex / R.J. Baugh, C.D. Dickinson, W. Ruf,

- S. Krishnaswamy // J. Biol. Chem. – 2000 – Vol. 275, N 37. – P. 28826–28833.
13. Bayés A. Human kallikrein 6 activity is regulated via an autoproteolytic mechanism of activation/inactivation / A. Bayés, T. Tsetsenis, S. Ventura [et al.] // Biological Chemistry. – 2004. – Vol. 385, № 6. – P. 517–524.
14. Berckmans R.J. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation / R.J. Berckmans, R. Nieuwland, A.N. Boing [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 85. – P. 639–646.
15. Berger G. Coagulation and anticoagulation in pulmonary arterial hypertension / G. Berger, Z. S. Azzam, R. Hoffman, M. Yigla // Isr. Med. Assoc. J. – 2009. – Vol. 6. – P. 376–379.
16. Bochkov V.N. Inflammatory profile of oxidized phospholipids / V.N. Bochkov // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 348–354.
17. Bochkov V.N. Oxidized phospholipids stimulate tissue factor expression in human endothelial cells via activation of ERK/EGR-1 and Ca⁺⁺/NFAT / V.N. Bochkov, D. Mechtcheriakova, M. Lucerna [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 199–206.
18. Bouvy C. Contributing role of extracellular vesicles on vascular endothelium haemostatic balance in cancer / C. Bouvy, D. Gheldof, C. Chatelain [et al.] // J. Extracell. Vesicles. – 2014. – Vol. 3. – P. 1–9.
19. Breuss J.M. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA / uPAR system / J.M. Breuss, P. Uhrin // Cell Adh. Migr. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 535–615.
20. Bunnnett N.W. Protease-activated receptors: how proteases signal to cells to cause inflammation and pain / N.W. Bunnnett // Semin. Thromb. Hemost. – 2006. – Vol. 32, N 1. – P. 39–48.
21. Camerer E. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation / E. Camerer, A.B. Kolsto, H. Prydz // Thromb. Res. – 1996. – Vol. 81. – P. 1–41.
22. Cathcart M.K. Lipoxigenases and atherosclerosis: Protection versus pathogenesis / M.K. Cathcart, V.A. Folcik // Free Radical Biology and Medicine. – 2000. – Vol. 28, N 12. – P. 1726–1734.
23. Chang P.C. Human plasminogen kringle 1–5 reduces atherosclerosis and neointima formation in mice by suppressing the inflammatory signaling pathway / P.C. Chang, H.L. Wu, H.C. Lin [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 1. – P. 194–201.
24. Chirinos J.A. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism / J.A. Chirinos, G.A. Heresi, H. Velasquez [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 9. – P. 1467–1471.
25. Colman R.W. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice / R.W. Colman, V.J. Marder, A.W. Clowes [et al.] – fifth ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1822 p.
26. Colucci M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation / M. Colucci, N. Semeraro // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 129, N 3. – P. 314–319.
27. Conde I. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation / I. Conde, C.N. Shrimpton, P. Thiagarajan, J.A. Lopez // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 5. – P. 1604–1611.
28. Cornelius L.A. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization / L.A. Cornelius, L.C. Nehring, E. Harding [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161, N 12. – P. 6845–6852.
29. Davies S.S. Oxidized alkyl phospholipids are specific, high affinity peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands and agonists / S.S. Davies, A.V. Pontsler, G.K. Marathe [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 16015–16023.
30. Drexhage R.C. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder / R.C. Drexhage, E.M. Knijff, R.C. Padmos [et al.] // Expert Rev. Neurother. – 2010. – Vol. 10, N 1. – P. 59–76.
31. Duboscq C. Impaired clot lysis by rt-PA catalyzed mini-plasminogen activation / C. Duboscq, V. Genoud, M.F. Parborell, L.C. Kordich // Thromb. Res. – 1997. – Vol. 86, N 6. – P. 505–513.
32. Erlich J. Lipopolysaccharide induction of tissue factor expression in rabbits // J. Erlich, C. Fearn, J. Mathison [et al.] // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 2540–2546.
33. Flick M.J. Fibrin(ogen)-alpha M beta 2 interactions regulate leukocyte function and innate immunity in vivo / M.J. Flick, X. Du, J.L. Degen // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2004. – Vol. 229, N 11. – P. 1105–1110.
34. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology / C.D. Funk // Science. – 2001. – Vol. 294. – P. 1871–1875.
35. Furnkranz A. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries / A. Furnkranz, A. Schober, V.N. Bochkov [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 633–638.
36. Galvagni F. Role of the AP-1 transcription factor FOSL1 in endothelial cells adhesion and migration / F. Galvagni, M. Orlandini, S. Oliviero // Cell Adh. Migr. – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 408–411.
37. 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.
38. Gargalovic P.S. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells / P.S. Gargalovic, N.M. Gharavi, M.J. Clark [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2490–2496.
39. Girard T.J. TFPIβ is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes / T.J. Girard, E. Tuley, G.J. Broze Jr. // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 5. – P. 1256–1262.
40. Göpfert M.S. Structural identification of oxidized acyl-phosphatidylcholines that induce platelet activation / M.S. Göpfert, F. Siedler, W. Siess, A. Sellmayer // J. Vasc. Res. – 2005. – Vol. 42. – P. 120–132.
41. Hirano K. Role of protease-activated receptors in the vascular system / K. Hirano, H. Kanaide // J. Atheroscler. Thromb. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 211–225.
42. Horstman L.L. Cell-derived microparticles and exosomes in neuroinflammatory disorders / L.L. Horstman, W. Jy, A. Minagar [et al.] // Int. Rev. Neurobiol. – 2007. –

- Vol. 79. – P. 227–268. 43. Horstman L.L. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction / L.L. Horstman, W. Jy, J.J. Jimenez, Y.S. Ahn // *Front. Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P. 1118–1135. 44. Ishii H. Oxidized phospholipids in oxidized low-density lipoprotein down-regulate thrombomodulin transcription in vascular endothelial cells through a decrease in the binding of RARbeta-RXRalpha heterodimers and Sp1 and Sp3 to their binding sequences in the TM promoter / H. Ishii, T. Tezuka, H. Ishikawa [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 4765–4774. 45. Iversen N. Elevated plasma levels of the factor Xa-TFPI complex in cancer patients / N. Iversen, A.K. Lindahl, U. Abildgaard // *Thromb. Res.* – 2002. – Vol. 105. – P. 33–36. 46. Jy W. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation / W. Jy, J.J. Jimenez, L.M. Mauro [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1301–1308. 47. Kadl A. Analysis of inflammatory gene induction by oxidized phospholipids in vivo by quantitative real-time RT-PCR in comparison with effects of LPS / A. Kadl, J. Huber, F. Gruber [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 219–227. 48. Kimura S. Acute inflammatory reactions caused by histamine via monocytes/macrophages chronically participate in the initiation and progression of atherosclerosis / S. Kimura, K.-Y. Wang, A. Tanimoto // *Pathology International.* – 2004. – Vol. 54, N 7. – P. 465–474. 49. Komorowicz E. Flow rate-modulated dissolution of fibrin with clot-embedded and circulating proteases / E. Komorowicz, K. Kolev, I. Léránt, R. Machovich // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82, N 10. – P. 1102–1108. 50. Korkmaz B. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions / B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier // *Biochimie.* – 2008. – Vol. 90. – P. 227–242. 51. Lee H. Role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells / H. Lee, W. Shi, P. Tontonoz [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 516–521. 52. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation / M. Levi // *Hemostaseologie.* – 2010. – Vol. 30. – P. 10–16. 53. Levi M. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia / M. Levi, T. Poll, H. Cate, S.J. Deventer // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27. – P. 3–9. 54. Lewis R.A. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases / R.A. Lewis, K.F. Austen, R.J. Soberman // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, № 10. – P. 645–655. 55. Li R. Identification of prostaglandin E2 receptor subtype 2 as a receptor activated by OxPAPC / R. Li, K.P. Mouillesseaux, D. Montoya [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 642–650. 56. Licari L.G. Thrombin physiology and pathophysiology / L.G. Licari, J.P. Kovacic // *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio).* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 11–22. 57. Lupu C. Tissue factor-dependent coagulation is preferentially up-regulated within arterial branching areas in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis / C. Lupu, A. D. Westmuckett, G. Peer [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 167. – P. 1161–1172. 58. Martin F.A. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects / F.A. Martin, R.P. Murphy, P.M. Cummins // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 304, N 12. – P. 1585–1597. 59. Mayadas T.N. Neutrophil beta2 integrins: moderators of life or death decisions / T.N. Mayadas, X. Cullere // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26, N 7. – P. 388–395. 60. Michael I.P. Biochemical and enzymatic characterization of human kallikrein 5 (hK5), a novel serine protease potentially involved in cancer progression / I.P. Michael, G. Sotiropoulou, G. Pampalakis [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, N 15. – P. 14628–14635. 61. Miljić P. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): a molecular link between coagulation and fibrinolysis / P. Miljić, E. Heylen, J. Willemsse [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2010. – Vol. 138, N 1. – P. 74–78. 62. Molino M. Endothelial cell thrombin receptors and PAR-2. Two protease-activated receptors located in a single cellular environment / M. Molino, M.J. Woolkalis, J.J. Reavey-Cantwell [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, N 17. – P. 11133–11141. 63. Morel N. Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes / N. Morel, O. Morel [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2006. – Vol. 25, N 9. – P. 955–966. 64. Moschonas I.C. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives / I.C. Moschonas, J.A. Goudevenos, A.D. Tselepis // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 4, N 185. – P. 9–18. 65. Muldowney J.A. Antiproliferative agents alter vascular plasminogen activator inhibitor-1 expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents / J.A. Muldowney, J.R. Stringham, S.E. Levy [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, N 2. – P. 400–406. 66. Needleman P. Arachidonic acid metabolism / P. Needleman, J. Turk, B.A. Jakschik [et al.] // *Annu. Rev. Biochem.* – 1986. – Vol. 55. – P. 69–102. 67. Ohama T. Sphingosine-1-phosphate enhances IL-1{beta}-induced COX-2 expression in mouse intestinal subepithelial myofibroblasts / T. Ohama, M. Okada, T. Murata [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 766–775. 68. Ohkura N. Oxidized phospholipids in oxidized low-density lipoprotein reduce the activity of tissue factor pathway inhibitor through association with its carboxy-terminal region / N. Ohkura, S. Hiraishi, H. Itabe [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2004. – Vol. 6. – P. 705–712. 69. Ossovskaya V.S. Protease-activated receptors:

contribution to physiology and disease / V.S. Ossovskaya, N.W. Bunnett // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 579–621. **70. Osterud B.** Sources of tissue factor / B. Osterud, E. Bjorklid // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 32. – P. 11–23. **71. Osterud B.** Induction of tissue factor expression in whole blood – lack of evidence for the presence of tissue factor expression on granulocytes / B. Osterud, L. V. Rao, J.O. Olsen // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 861–867. **72. Osterud B.** Tissue factor expression in blood cells / B. Osterud // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125, N 1. – P. 31–34. **73. Ott I.** Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor / I. Ott, Y. Miyagi, K. Miyazaki [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 874–882. **74. Peeters C.F.** Decrease in circulating anti-angiogenic factors (angiostatin and endostatin) after surgical removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases / C.F. Peeters, L.F. Geus, J.R. Westphal [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 137. – P. 246–249. **75. Perri S.R.** Plasminogen Kringle 5 blocks tumor progression by antiangiogenic and proinflammatory pathways / S.R. Perri, D. Martineau, M. Francois // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 6, N 2. – P. 441–449. **76. Podrez E.A.** Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis / E.A. Podrez, H.M. Abu-Soud, S.L. Hazen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1717–1725. **77. Poll T.** Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees / T. Poll, M. Levi, C.E. Hack [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 179. – P. 1253–1259. **78. Rapaport S.I.** The tissue factor pathway: How it has become a “Prima Ballerina” / S.I. Rapaport, V.M. Rao // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 74. – P. 7–17. **79. Reddy S.T.** Identification of genes induced by oxidized phospholipids in human aortic endothelial cells / S.T. Reddy, V. Grijalva, C. Ng [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 211–218. **80. Reinhardt C.** New locations of intravascular tissue factor – Indications / C. Reinhardt // *Hämostaseologie.* – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 55–58. **81. Riewald M.** Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor / M. Riewald, W. Ruf // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, N 14. – P. 7742–7747. **82. Rubel C.** Soluble fibrinogen modulates neutrophil functionality through the activation of an extracellular signal-regulated kinase-dependent pathway / C. Rubel, G.C. Fernández, F.A. Rosa [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 3527–3535. **83. Ruf W.** Allosteric regulation of the cofactor-dependent serine protease coagulation factor VIIa / W. Ruf, C.D. Dickinson // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38. – P. 1957–1966. **84. Schouten M.** Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis / M. Schouten, W.J. Wiersinga, M. Levi, T. Poll // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83. – P. 536–545. **85. Shantsila E.** The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte-platelet aggregates and novel mechanisms / E. Shantsila, G.Y. Lip // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 102, N 5. – P. 916–924. **86. Sharma M.C.** The role of annexin II in angiogenesis and tumor progression: a potential therapeutic target / M.C. Sharma, M. Sharma // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, N 35. – P. 3568–3575. **87. Shebuski R.J.** Role of inflammatory mediators in thrombogenesis / R.J. Shebuski, K.S. Kilgore // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 300. – P. 729–735. **88. Shi C.** Leukocyte integrin Mac-1 recruits toll/interleukin-1 receptor superfamily signaling intermediates to modulate NF- κ B activity / C. Shi, X. Zhang, Z. Chen [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 859–865. **89. Simard B.** Induction of the fibrinolytic system by cartilage extract mediates its antiangiogenic effect in mouse glioma / B. Simard, A. Bouamrani, P. Jourdes [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2011. – Vol. 82, N 1. – P. 6–17. **90. Smadja D.M.** PAR-1 activation on human late endothelial progenitor cells enhances angiogenesis in vitro with upregulation of the SDF-1/CXCR4 system / D.M. Smadja, I. Binche, G. Uzan [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2321–2327. **91. Soff G.A.** Angiostatin and angiostatin-related proteins / G.A. Soff // *Cancer Metastasis Rev.* – 2000. – Vol. 19. – P. 97–107. **92. Sohn R.H.** Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B / R.H. Sohn, C.B. Deming, D.C. Johns [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, N 10. – P. 3910–3917. **93. Subbanagounder G.** Epoxyisoprostone and epoxycyclopentenone phospholipids regulate monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 synthesis. Formation of these oxidized phospholipids in response to interleukin-1beta / G. Subbanagounder, J.W. Wong, H. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 7271–7281. **94. Subbanagounder G.** Hydroxy alkenal phospholipids regulate inflammatory functions of endothelial cells // G. Subbanagounder, Y. Deng, C. Borromeo [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 201–209. **95. Sugama Y.** Thrombin-induced expression of endothelial P-selectin and intercellular-adhesion molecule-1: a mechanism for stabilizing neutrophil adhesion / Y. Sugama, C. Tiruppathi, K. Janakidevi [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 119. – P. 935–944. **96. Swaisgood C.M.** In vivo regulation of plasminogen function by plasma carboxypeptidase B / C.M. Swaisgood, D. Schmitt, D. Eaton, E.F. Plow // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, N 9. – P. 1275–1282. **97. Szmitho P.E.** Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II / P.E. Szmitho, C.-H. Wang, R.D. Weisel [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2041–2048. **98. Szotowski B.** Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines / B. Szotowski, S. Antoniuk, W. Poller [et al.] //

- Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 1233–1239. **99. Takano S.** Plasma thrombomodulin in health and diseases / S. Takano, S. Kimura, S. Ohdama, N. Aoki // *Blood*. – 1990. – Vol. 76. – P. 2024–2029. **100. Tkachuk V.A.** Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator / V.A. Tkachuk, O.S. Plekhanova, Y.V. Parfyonova // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 87, N 4. – P. 231–251. **101. Tomura H.** Proton-sensing and lysolipid-sensitive G-protein-coupled receptors: a novel type of multi-functional receptors / H. Tomura, C. Mogi, K. Sato [et al.] // *Cell Signal.* – 2005. – Vol. 17. – P. 1466–1476. **102. Uchida K.** Stimulatory effect of histamine on the peroxidation of linoleic acid / K. Uchida, K. Haraguchi, M. Mitsui, S. Kawakishi // *J. Agric. Food Chem.* – 1990. – Vol. 38, N 7. – P. 1491–1493. **103. Ugwu F.** Proteolytic cleavage of urokinase-type plasminogen activator by stromelysin-1 (MMP-3) / F. Ugwu, B. Hoef, A. Bini [et al.] // *Biochemistry.* – 1998. – Vol. 37, N 20. – P. 7231–7236. **104. Vincenot A.** Amino acids 225–235** of the protein C serine-protease domain are important for the interaction with the thrombin-thrombomodulin complex / A. Vincenot, P. Gaussem, J.L. Pittet [et al.] // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol. 367, N 2. – P. 153–157. **105. Waisman D.M.** Plasminogen: Structure, Activation and Regulation / D.M. Waisman – New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. – 318 p. **106. Weiler H.** Regulation of inflammation by the protein C system / H. Weiler // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, N 2. – P. 18–25. **107. Yang D.Z.** Angiostatin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and growth in nude mice / D.Z. Yang, J. He, J.C. Zhang, Z.R. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 32. – P. 4992–4996. **108. Ye P.** The increase in plasminogen activator inhibitor type-1 expression by stimulation of activators for peroxisome proliferator-activated receptors in human endothelial cells / P. Ye, X. Hu, Y. Zhao // *Chin. Med. Sci. J.* – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 112–116. **109. Yegneswaran S.** Relocating the active site of activated protein C eliminates the need for its protein S cofactor. A fluorescence resonance energy transfer study / S. Yegneswaran, M.D. Smirnov, O. Safa [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, N 9. – P. 5462–5468. **110. Yoshida H.** Mechanisms of LDL oxidation / H. Yoshida, R. Kisugi // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411, N 23–24. – P. 1875–1882. **111. Zhang R.** Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation / R. Zhang, M.-L. Brennan, Z. Shen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 46116–46122.

Стаття надійшла до редколегії 19.01.2016

Mechanisms of the Fibrin Deposits Formation

A. PETIK, K. ANDRIANOVA, O. SLOMINSKIY, S. ANDRIANOV

Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The problem of fibrin and fibrin deposits formation on the inflammation area was reviewed. The data for the system of maintaining the hemostasis balance under normal conditions were summarized and discussed in detail. The evidence of endothelial cells' defining role in ensuring this balance was provided. The regulatory role of protein C system in thrombin generation level was investigated. The interaction between changes in endothelial cells properties and local enzymatic activity changes of blood plasma due to the inflammatory process was described. The proofs of histamine's role as a trigger factor for local changes in the status of blood vessels were considered.

Release of histamine leads to the induction of lipid peroxidation. Lipid peroxidation products act as second messengers in inflammatory process. They attract immune cells to the inflammation area by chemotaxis and activate them. Monocytes, in turn, secrete interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor alpha. Hydroxyacids that formed as a result of lipid peroxidation modify the physicochemical properties of the lipid bilayer of endothelial cell's outer membranes and induce changes in their phenotype via receptor-dependent mechanisms. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α , in turn, induce thrombomodulin internalization, locally decrease protein C system activity and thromboplastin expression. Thus, the properties of endothelial cells turn from thromboresistant to thromboplastic. Simultaneously blood plasma appears saturated by immunocompetent cell vesicles with thromboplastin expressing in their surface. Platelets and polymorphonucleocytes get involved into this process via P-selectin-dependent mechanism. Therefore, the conditions for mass prothrombin activation in the inflammation area and fibrin formation are formed.

Besides, endothelial and immunocompetent cells actively release plasminogen activator inhibitors and activate existing inhibitors of fibrinolysis, primarily TAFI. The accumulation of fibrinolytic inhibitors leads to the fibrin polymer's half-life prolongation and thereby to the extension of fibrin clots destruction. Thus, the local changes in the hemostatic system shift its balance towards the formation of fibrin.

The endothelial phenotype changing escalation under the influence of activated blood coagulation factors, particularly thrombin, was demonstrated. The induction of endothelial cell retraction with endothelial gaps formation and dramatic increasing of the permeability of the blood vessels walls in the inflammation area were described. The accumulation of proteinases and their inhibitors in the inflammation area were thoroughly reviewed. The mechanisms of plasminogen molecule limited proteolysis were described. Different possible ways of angiostatins formation were outlined. The decelerating role of angiostatins in fibrin clot degradation was shown. Synergetic impact of angiostatins and plasminogen degradation forms on fibrinolysis inhibition was proved. Their impact on processes of fibrinolysis and the fibrin deposits preservation was discussed as well. The inhibition of fibrin degradation in the inflammation area promotes the parietal fibrin deposition with subsequent stable fibrin deposits formation. Thus, inflammatory cytokines promote endothelial cell phenotype turns from thromboresistant to thromboplastic. Also they activate procoagulant activity of immune cells. Consequently, shifting of hemostatic system balance towards the fibrin formation and deposition is the physiological nature of the inflammatory process.

Key words: inflammation, fibrin, endothelial cells, thrombin, plasmin.