

Патофізіологічні механізми тромбозу глибоких вен

С.М. Чуклін, С.С. Чуклін

Медичний центр Святої Параскеви, Львів; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com

Тромбоз глибоких вен є частим, багатofакторним захворюванням і здебільшого викликається взаємодією набутих, зокрема знерухомлення, і спадкових факторів ризику, таких як тромбофілія. Механізми, що лежать в його основі до кінця не з'ясовані; проте в останні роки визначена роль венозного кровотоку, ендотелію, тромбоцитів, лейкоцитів і сумісна дія запалення та гемостазу. Зміна венозного кровотоку викликає активацію ендотелію, сприяючи адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, які через експресію тканинного фактора та утворення позаклітинних пасток нейтрофілів сприяють стимулюванню коагуляції, захоплюючи більше клітин, таких як еритроцити, моноцити, еозинофіли, лімфоцити. Основну функцію у зростанні венозного тромбу, але незначну у гемостазі має фаза згортання крові, керована фактором коагуляції XI. У цій роботі описані основні механізми, залучені в патофізіологію тромбозу глибоких вен.

Ключові слова: тромбоз глибоких вен; кровотік; ендотеліальна дисфункція; клітини крові.

ВСТУП

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ), який охоплює зокрема тромбоз глибоких вен (ТГВ), емболію легеневої артерії, є однією з основних причин ускладнень і летальності в усьому світі. Щорічно від ВТЕ тільки у США помирає 300 000 осіб, що є третьою за поширеністю причиною смертності від серцево-судинних захворювань [1]. ТГВ виникає в ділянках зі зміненим кровотоком, наприклад у кишнях, що прилягають до клапанів глибоких вен нижніх кінцівок [2]. Оральні контрацептиви, вагітність, тромбофілія, центральні венозні катетери, рак, ожиріння, літній вік описані серед чинників ризику, що сприяють ТГВ [3–5]. Пацієнти з гострими або хронічними запальними захворюваннями, включаючи сепсис, запальні захворювання кишечника та аутоімунні захворювання, мають вищий ризик первинного і рецидивного ВТЕ [6]. Ці тенденції спостерігаються, незважаючи на впровадження прямих пероральних антикоагулянтів і вдосконалення профілактики ВТЕ в ситуаціях високого ризику. При цьому важлива особливість патофізіології

венозного тромбозу, а саме запалення, не усувається нині терапевтично. Тому необхідне глибше розуміння молекулярних і клітинних механізмів, які призводять до ТГВ, щоб визначити нові методи лікування.

Тріада факторів Virchow, що сприяють тромбозу: зміна кровотоку або стаза, зміни складу крові (гіперкоагуляція) і пошкодження стінки судини, стала основою для розуміння патофізіології венозного тромбозу. Проте зараз визнано, що запальні молекули та імунні клітини є головними його причинами [7, 8]. Імунна дисрегуляція та порушення природного антитромботичного інтерфейсу «кров:судина» додає контекстуальні елементи до тріади Virchow, що може точніше відображати сучасне розуміння ТГВ [9].

Відмінність венозного тромбозу від артеріального

Венозний тромбоз характеризується тромбозапальним профілем, відмінним від артеріального [10]. Венозні тромби утворюються поверх непошкодженого ендотеліального шару протягом тривалішого часу та з меншою швидкістю зсуву. Класично їх описують як

збагачені фібрином або «червоні згустки», і вони можуть бути гетерогенними з ділянками як червоних, так і білих тромбів [11]. Венозний тромбоз виникає в площинах із низьким напруженням зсуву і зазвичай характеризується «червонішими» тромбами, з більшою кількістю захоплених еритроцитів і вищим вмістом фібрину та нижчим тромбоцитів, причому останні в основному рекрутуються як окремі клітини [12]. Спочатку ці тромби переважно складаються з еритроцитів і фібрину, позбавлені величезних тромбоцитарних агрегатів, які зустрічаються у більшій кількості в артеріальних тромбах [13–15]. Під час другої стадії фібрин поступово стає домінуючим і заміщує клітини крові. На третій стадії захворювання тромб розсмоктується у дві фази. Колаген спочатку замінює фібринолізуєчий тромб, після чого він розчиняється при колагенолізі.

Зниження кровотоку як чинник ТГВ

При венозному тромбозі імунна реакція запускається зниженням швидкості кровотоку у вені [10, 16, 17]. Зменшення напруги зсуву призводить до активації запальних шляхів NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і збільшення експозиції молекул адгезії, викликаючи залучення лейкоцитів [18]. Однак залишається незрозумілим як зниження венозного кровотоку перетворюється на повноцінну вроджену імунну відповідь.

Зміни режиму кровотоку всередині венозних клапанних кишень пов'язані факторами ризику ТГВ, такими як знерухомлення або параліч [19]. У цьому випадку в глибоких заглибленнях кишень є ділянки порушеного кровотоку і, особливо, стаз [10]. Дослідження показали, що ендотеліальні клітини (ЕК) у здорових кишнях клапанів мають більший антитромботичний фенотип, ніж ті, що вистилають просвіт вени. Це включає вищі концентрації тромбомодуліну (ТМ), рецептора ендотеліального протеїну С (EPCR – endothelial protein C receptor) і інгібітора шля-

ху тканинного фактора (TFPI – tissue factor pathway inhibitor), разом із нижчим вмістом фактора von Willebrand (VWF - von Willebrand factor), молекули міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1 – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) і Р-селектину [19]. Однак цей фенотип втрачається після обмеження кровотоку у мишей, а також у місцях первинного ТГВ у людей [19]. Таким чином, перехід від антикоагулянтного до протромботичного ендотеліального фенотипу асоціюється з порушенням кровотоку та ініціацією тромбозу.

Традиційно вважалося, що застій крові ініціює згортання крові та подальше утворення венозного тромбу. Однак ця концепція потребує перегляду. Von Brühl зі співавт. [17] оцінили ранні клітинні події, які викликають утворення ТГВ, використовуючи мишачу модель, спричинену обмеженням кровотоку (<80%) у нижній порожнистій вені (НПВ) та прижиттєвій системі візуалізації. Нейтрофіли та моноцити накопичувалися на інтактному ендотелії протягом першої години.

У нормальних умовах венозний потік є пульсуючим, а венозні клапани відкриваються і закриваються ~20 разів/хв, коли людина стоїть [20]. Вони більші в нижніх кінцівках, де повернення крові діє проти сили тяжіння, спрямовують кровотік та запобігають рефлюксу [18]. Час між двома послідовними закриттями клапана відповідає його циклу, який складається з чотирьох фаз: відкриття, рівноваги, закриття і закритої фази [21]. Під час фази відкриття ($0,27 \pm 0,05$ с) стулки переміщуються із закритого положення до стінки пазухи. Після досягнення певної точки клапани перестають відкриватися і переходять у фазу рівноваги, під час якої ($0,65 \pm 0,08$ с) передні кромки залишаються підвішеними в потоці і зазнають автоколивань з амплітудою від 0,01 до 0,16 см. У процесі фази закриття ($0,41 \pm 0,07$ с) стулки синхронно рухаються до центру вени. Наступна фаза має тривалість $0,45 \pm 0,05$ с, коли стулки залишаються закритими.

Венозні клапани винятково вразливі до ініціації та утворення тромбу [18]. По-пер-

ше, синус клапана піддається порушеному кровотоку зі зниженою напругою зсуву або стазом протягом усього клапанного циклу, що сприяє експресії протромботичних факторів в ЕК і затримці лейкоцитів і тромбоцитів, які сприяють тромбозу [2]. Відомо, що напруга зсуву може модифікувати експресію багатьох генів [22]. Таким чином, пульсуюча або ламінарна напруга зсуву може сприяти експресії протизапальних та антиоксидантних факторів [23]. Навпаки, низька напруга зсуву або порушення кровотоку в результаті рефлюксу сприяють запальному та тромботичному фенотипу, наприклад, підвищеній експресії ICAM-1, молекули адгезії судинних клітин типу 1 (VCAM-1 – Vascular cell adhesion molecule 1) і Е-селектину [24]. Є також докази того, що стаз сприяє інфільтрації лейкоцитів у клапанний синус, наприклад моноцитів [25]. Інші зміни венозного кровотоку, такі як рефлюкс, також пов'язані з інфільтрацією гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів у венозний клапан [26]. Таким чином, хронічний венозний рефлюкс асоціюється із хронічним венозним тромбозом, оскільки він посилює взаємодію лейкоцитів і ЕК, що може призвести до активації ЕК та позитивної регуляції прозапальних генів [27].

Роль гіпоксії при ТГВ

Збільшення частоти венозного тромбозу виявлено у людей на великій висоті та при експериментальній системній гіпоксії [28]. За цих умов індукований гіпоксією фактор 1 α викликає експресію інфламасоми NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) в ЕК, що призводить до секреції інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) [28]. Уповільнений венозний кровотік або стаз також можуть призвести до ендотеліальної гіпоксії і, таким чином, також спричинити підвищену експресію молекул ендотеліальної адгезії [29] і погіршення антикоагулянтного ефекту поверхні ендотелію [10].

Гіпоксія сприяє виробленню активних форм кисню (АФК) мітохондріями або

НАДФН-оксидазою [30]. Це допомагає активації індукованого гіпоксією фактора-1 (HIF-1 – Hypoxia inducible factor 1), фактора раннього росту-1 (Egr-1 – early growth response 1) і NF- κ B у клітинах, які піддаються дії гіпоксії, таких як ЕК і моноцити [31]. Також гіпоксія стимулює вивільнення тілець Weibel–Palade (WPB – Weibel-Palade body) в ЕК (містять Р-селектин і фактор von Willebrand) [29]. Згадані фактори транскрипції генерують експресію тканинного фактора (ТФ), ІЛ-1, фактора некрозу пухлин (ФНП), фактора росту ендотелію судин (VEGF – Vascular endothelial growth factor) і оксиду азоту (NO) в моноцитах, сприяючи активації ендотелію та підвищенню проникності [32]. Ці самі фактори транскрипції створюють ендотеліальну експресію Е-селектину [33], ICAM-1 [34]. Крім того, АФК можуть стимулювати дегрануляцію тучних клітин [35]. Було показано, що гістамін, основний компонент гранул мастоцитів, прискорює ТГВ у мишей дикого типу та індукує у мишей з дефіцитом мастоцитів при місцевому застосуванні [36]. Ймовірно, це пов'язано з його здатністю посилювати експресію Е-селектину та ICAM-1 [37] і індукувати вивільнення VWF і Р-селектину з WPB [38]. Крім того, гістамін стимулює експресію ТФ у різних клітинах [39].

Роль ендотеліальної дисфункції у ТГВ

Ендотелій регулює гемостаз за допомогою антикоагулянтів і фібринолітичних факторів (тромбомодулін, тканинний активатор плазміногену, TFPI і гепарансульфат) і прокоагулянтів і антифібринолітиків (ТФ, рецептори тромбіну, VWF і інгібітор активатора плазміногену 1 типу - PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1) [40]. З цієї причини ендотеліальна дисфункція, яка визначається як придбання проадгезивного, прозапального та протромботичного фенотипу цих клітин, разом зі зниженою вазодилатацією, вважається сильним фактором ризику тромбозу, а також порушення розсмоктування тромбу [41].

У мишачій моделі, де ТГВ був індукований частковим перев'язуванням НПВ, ендотеліальна активація та вивільнення вмісту WPB, індукованого тучними клітинами, загострили ТГВ, підкреслюючи важливу роль ендотелію [36]. Відомо, що вік є фактором ризику ТГВ, тому що у людей похилого віку ЕК є потенційно проагрегуючими, протромботичними та антифібринолітичними, можливо, через підвищену секрецію медіаторів запалення ЕК із секреторним фенотипом, пов'язаним зі старінням [42]. Крім того, було визначено, що ендотелій не тільки бере участь у патофізіології ТГВ, але також сприяє ліквідації тромбозу. На мишачій моделі було продемонстровано, що ендотеліальні клітини-попередники можуть бути інтегровані в пошкодженій ендотеліальній моношар, сприяючи ангіогенезу та деградації тромбу, а також вони спроможні секретувати NO і простагландини і взаємодіяти з тромбоцитами для запобігання утворенню нового тромбу [43].

Роль клітин у ТГВ

Тромбоцити. Патомеханізми розвитку венозного тромбозу відрізняються від формування артеріального тромбозу, оскільки вони переважно базуються на активації системи згортання крові та меншою мірою на стимуляції або агрегації тромбоцитів. Тим не менш не слід недооцінювати роль тромбоцитів у венозному тромбозі: їх активація і здатність утворювати прозапальне мікрооточення та забезпечувати закріплюючі домени для різних зимогенів і протеаз у коагуляційному каскаді сприяють венозному тромбозу [5]. З результатів, спостережених на моделі венозного клапанного стазу *in vitro* (мікрофлюїдна модель), було припущено, що тромбоцити прилипають, активуються та згодом сприяють росту тромбу за межами клапанного синуса та в напрямку об'ємного потоку [44]. Тромбоцити сприяють прогресуванню венозного тромбозу, збільшуючи залучення лейкоцитів до запаленої стінки судини та стимулюючи

залежну від нейтрофілів коагуляцію [17].

Фактор von Willebrand завдяки своїй взаємодії з GPIIb α (platelet receptor glycoprotein Iba) є вирішальним для накопичення тромбоцитів вздовж активованого ендотелію, спричиняючи початок ініціації тромбу в мишачій моделі обмеження кровотоку НПВ [45]. *In vitro* тромбоцити, що піддавалися впливу гіпоксії, мали посилені відповіді на P2Y₁₂ (Purinergic receptor P2Y₁₂), PAR1 (Protease Activated Receptor 1) або агоністи рецепторів тромбоксану через активацію окисно-відновного сенсора ERK5 (Extracellular signal-regulated kinase 5), що, у свою чергу, підвищувало виробництво АФК [46]. Гіпоксія у щурів змінювала протеом тромбоцитів і підвищувала внутрішньотромбоцитарний вміст Ca²⁺ і активність кальпаїну, що призводило до гіперреактивності тромбоцитів і протромботичного фенотипу [47]. Таким чином, поєднання праймованих тромбоцитів разом із посиленою активацією лейкоцитів і ЕК у гіпоксичному середовищі забезпечує оптимальні умови для розвитку тромбу.

Тромбоцити рекрутуються як окремі клітини або невеликі агрегати, безпосередньо зв'язуючись зі стінкою судини та утворюючи гетеротипові агрегати з лейкоцитами через GPIIb α . Активовані тромбоцити призводять до залучення інших циркулюючих тромбоцитів через секрецію різних агрегаційних медіаторів, включаючи тромбоксан A₂, аденозиндифосфат (АДФ), ультравеликі мультімери VWF (ulVWF). Активація коагуляції спричиняє утворення тромбіну і згодом стимулювання PAR тромбоцитів. Крім того, тромбоцити утворюють тривимірну структуру за допомогою агрегації їх активованими інтегринами GPIIb/IIIa (α IIb β 3) [5]. Тромбоцитарний GPVI (Glycoprotein VI) також зв'язується з фібрином, що посилює утворення тромбіну та підтримує рекрутинг тромбоцитів [48]. Фактично, при венозному тромбозі тромбоцити, швидше за все, діють більше як медіатори лейкоцитів і менше – як гемостатичні клітини,

на відміну від артеріального тромбозу [49]. Тромбоцити можуть сприяти утворенню тромбу, безпосередньо активуючи коагуляцію, через секрецію поліфосфату, який стимулює фактор XII [50], і через секрецію протеїндисульфідізомерази (PDI – Protein disulfide isomerase), що сприяє активації ТФ [51].

Нейтрофіли і НПП. Нейтрофіли є найпоширенішою популяцією лейкоцитів у венозних тромбах. Хоча давно відомо, що вони включаються в тромби, що розвиваються, вважалося, що їх основна роль пов'язана насамперед із фібринолізом і розщепленням тромбів [52]. При тромбозі у мишачій моделі стенозу нейтрофіли виявлялися вже через годину після перев'язування НПВ і покривали ендотелій протягом 5-6 год [17]. Останні дані підкреслили важливість нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП) у розвитку ТГВ.

Досліджень, що вивчають наявність НПП у венозних тромбах, не так багато, як фактів існування НПП в артеріальних, можливо, через меншу частоту аспірації тромбу. Крім того, визначення НПП або їх компонентів у тромбах не є доказом першопричини НПП при ТГВ. Savchenko зі співавт. [53] проаналізували 16 венозних тромбів, отриманих від 11 пацієнтів під час операції або розтину. Вони виявили, що компоненти НПП, включаючи Н3Cit (citrullinated histone H3), брали участь в основному у формуванні та стабілізації венозних тромбів. Зменшення навантаження НПП у старих тромбах також може відображати деградацію НПП з часом. Mangold зі співавт. [54] порівняли тромби, отримані від пацієнтів із венозним тромбозом, з тромбами від пацієнтів із інфарктом міокарда та виявили, що перші містили значно менше НПП. Експерименти *in vitro* показали, що НПП сприяють диференціюванню фіброblastів у міофіброblastи, що секретують колаген. Це свідчить про те, що НПП можуть бути головним чином залучені до раннього ве-

нозного тромбозу. З розвитком тромбів НПП спроможні стимулювати вироблення колагенових волокон з фіброblastів, щоб сприяти дозріванню структури тромбу [55].

Структура тромбу за наявності НПП є щільнішою і менш проникною [56]. НПП можуть сприяти тромбозу через різні механізми. Активовані НПП складаються з матриці ДНК і гістонів. Ця матриця забезпечує каркас і зв'язує клітинні компоненти, такі як еритроцити та тромбоцити [16]. Позаклітинні ДНК-пастки сприяють активації й агрегації тромбоцитів [16].

НПП можуть активувати ЕК вивільненням протеаз (наприклад, катепсину G), збільшувати подальше залучення лейкоцитів до стінки судини [57] і поширювати активацію запалення, посилюючи піроптоз моноцитів [58, 59]. НПП також збільшують венозний тромбоз активацією каскаду коагуляції. Позаклітинні нуклеїнові кислоти, які є в НПП, можуть посилювати протеазну активність факторів згортання крові та індукувати утворення тромбіну [60]. Von Bruhl зі співавт. [17] визначили, що НПП стимулюють фактор XII, що призводить до активації внутрішнього шляху.

Досі незрозуміло, чи є НПП більш важливими для ініціації або поширення ТГВ, чи вони є ключовим фактором для стабільності тромбу та стійкості до фібринолізу. Насправді вони можуть бути значущими для всіх цих різних механізмів тромбоутворення [11].

Моноцити. Моноцити та тканинно-резидентні макрофаги також сприяють розвитку ТГВ, і нещодавно в експерименті було показано, що кількість моноцитів корелює з розміром і ростом тромбу [61]. Моноцити експресують активний ТФ на своїй поверхні у відповідь на запальні стимули і є ключовим джерелом мікрочастинок з ТФ, що переносяться кров'ю [62]. У мишачій моделі ТГВ, спричиненого стазом, моноцитарний ТФ був критичним для ініціації утворення тромбів [17], підкреслюючи складну та багатогранну роль клітин вродженого імунітету в цьому процесі. Повідомлялося також, що

моноцити, залучені до зростаючого тромбу, порушують фібриноліз і тому також можуть виконувати важливу функцію у підтримці цілісності згустка [63].

У залежних від кровотоку моделях ТГВ моноцити взаємодіють з ендотелієм і рекрутують тромбоцити до нього протягом годин. Хоча повний внесок цих клітин продовжує з'ясуватися, найбільш чітко визначене їх значення у згортанні полягає в тому, щоб ініціювати коагуляцію через презентацію ТФ і потенціювати запалення тромбу через активацію інфламасом [17].

Еозинофіли. На підтвердження значення еозинофілів у ВТЕ, в осіб з гіпереозинофілією спостерігається значно підвищений ризик тромбозу [64]. Еозинофіли були в тромбах, утворених на мишачих моделях ТГВ [65]. Крім того, у мишей з дефіцитом еозинофілів утворення тромбу є значно послабленим. Було також виявлено, що еозинофіли мають підвищену експресію ТФ [49] і поверхневу експресію окиснених фосфоліпідів, отриманих 12/15-ліпоксигеназою, які разом посилюють утворення тромбіну [65].

Т-клітини. Т-клітини інфільтруються в тромб і стінку вени під час розвитку ТГВ [66, 67]. Дефіцит транскрипційного фактора T-bet, який контролює виробництво інтерферону- γ (IFN- γ) в Т-клітинах і утворення IL-12 в міелоїдних клітинах, прискорював розсмоктування тромбу при експериментальному ТГВ [67]. Т-клітини, рекрутовані під час ТГВ, склалися в основному з ефекторних Т-клітин пам'яті (T_{EM} – T effector memory). Інфільтровані T_{EM} секретують IFN- γ , незалежно від стимуляції антигеном, і залучають моноцити та нейтрофіли до місця пошкодження, затримуючи розщеплення тромбу. Дефіцит T_{EM} посилював тромболізис і сприяв підвищенню експресії матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) моноцитами, не впливав на початковий розмір тромбу, але призвів до значного збільшення його розщеплення з подальшим зменшенням розміру на 14-й день після перев'язування

НПВ у миші, а також до майже повного пригнічення рекрутування нейтрофілів і запальних моноцитів у стінку вени [66]. Це підтверджує важливе значення T_{EM} та взаємодії Т-клітин/нейтрофілів/моноцитів при ТГВ і пов'язаного з ним запалення судин.

Регуляторні Т-клітини (Tregs – regulatory T cells) також відіграють роль у забезпеченні ефективної деградації згустка, і їх виснаження призводить до відстроченого тромболізісу [68]. Виявлено, що динаміка популяції Treg впливає на рекрутинг і диференціювання моноцитів. Після стимуляції TGF- β (Transforming Growth Factor β) було визначено, що субпопуляція Treg продукує секретований кислий білок багатий цистеїном (SPARC – secreted protein acidic and rich in cysteine), матрицелюлярний білок, який бере участь в оновленні клітин, ремоделюванні тканин і відновленні позаклітинного матриксу (ECM – extracellular matrix). Повідомлялося, що SPARC⁺ Tregs рекрутують більше моноцитів CD11c⁺ до тромбу з посиленою ММР і фібринолітичною активністю [68].

Еритроцити. Давно відомо, що еритроцити є важливою складовою частиною венозних тромбів (що дало назву червоним тромбам). Ці еритроцити спочатку вважалися «безневинними спостерігачами», які просто були захоплені з крові у фібриновий згусток. Однак у кількох дослідженнях показано, що еритроцити можуть насправді відігравати активну функціональну роль у патогенезі ТГВ. Наприклад, вони посилюють активацію та агрегацію тромбоцитів [69] і утворюють гетеротипові клітинні агрегати з тромбоцитами [70]. Крім того, експресія фосфатидилсерину на поверхні еритроцитів забезпечує прокоагулянтну поверхню, на якій може розвиватися утворення тромбіну [71]. Еритроцити також з високою спорідненістю зв'язуються з НПВ, що сприяє їх рекрутуванню у венозні тромби [72]. Було також визначено, що фактор XIIIa плазми крові має вирішальне значення для утримання еритроцитів у тромбі, а інгібування його

взаємодії з фібриногеном значно зменшує розмір тромбу [73]. Залежне від ФХІІа перехресне зшивання α -ланцюга фібрину є критичним для утримання еритроцитів у згустку [74].

Роль активації коагуляції при ТГВ

Підвищений вміст факторів VIII, IX і XI у плазмі пов'язаний з ВТЕ [75]. Ці фактори беруть участь у фазі поширення коагуляційного каскаду. Щоб дослідити роль ФVIII і ФХІ в утворенні венозного тромбу та його зростанні, були проведені експерименти *in vivo* та *in vitro*. Інгібування активації ФVIII зменшує агрегацію тромбоцитів і утворення фібрину через продукування тромбіну *in vitro* [76]. Навпаки, введення рекомбінантного ФVIII помітно сприяло зростанню венозного тромбу та подальшому утворенню оклюзійного тромбу у кроликів [77]. Під час надлишкового утворення тромбіну ФХІ і VWF, але не тканинний фактор, сприяють процесу росту тромбу [77]. ФХІ^{-/-}-миші також протистоять росту венозного тромбу в моделях індукованого стенозом і електролітичного венозного тромбозу [78]. Помічено, що пацієнти з тяжким дефіцитом ФХІ мають нижчу частоту ТГВ [80].

Крім того, було досліджено роль фактора XIII у венозному тромбозі, використовуючи плазму крові пацієнтів із гострим ТГВ, встановивши, що він значно сприяє утворенню тромбів, оскільки чимале споживання було продемонстровано нижчими рівнями субодиниці А ФXIII [80]. Крім того, було описано, що окрім каталізації утворення ковалентних зв'язків між амінокислотними залишками глутаміну та лізину фібринових волокон, ФXIII впливає на кількість еритроцитів, які утворюють тромб [81].

Комплемент при ТГВ

Дослідження на мишачих моделях ТГВ показують, що активація комплекменту також регулює розвиток тромбозу, причому компоненти комплекменту відіграють особливу роль у формуванні тромбу. Активація

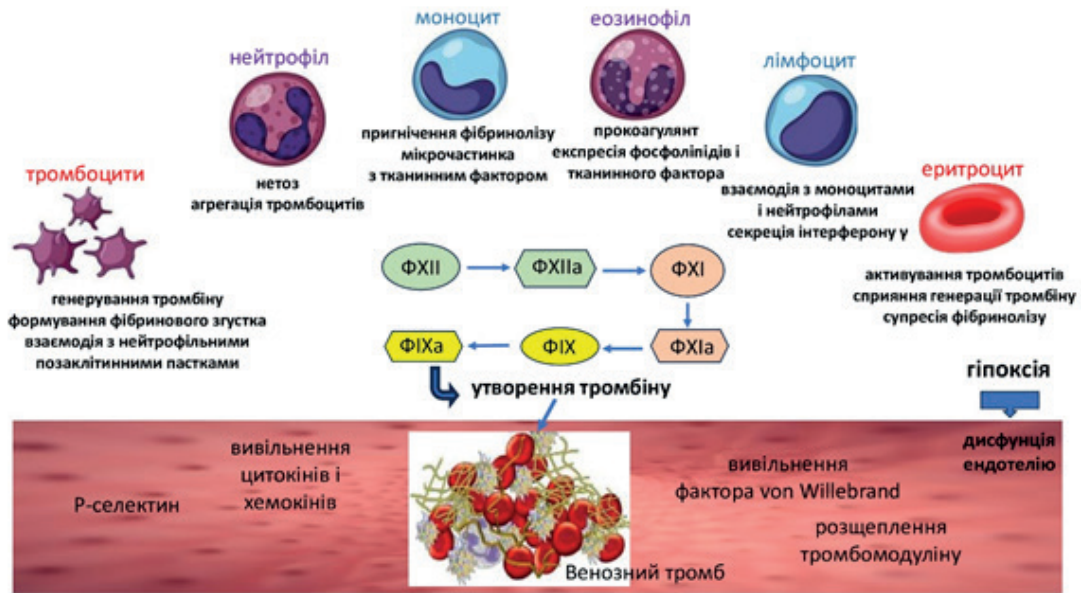
C3 призводить до відкладення тромбоцитів і фібрину, тоді як C5 збільшує експресію тканинного фактора на моноцитах і прискорює утворення фібрину, незалежно від тромбоцитів, сприяючи запаленню тромбу [82]. Крім того, C5 призводить до активації ТФ у мієлоїдних клітинах за механізмом, який залежить від PDI, і це сприяє утворенню фібрину при венозному тромбозі [82].

C5a, найефективніший хемотаксичний активуючий фрагмент комплекменту, вивільняється після лізису білка C5 і вважається ключовим фактором, що визначає залучення нейтрофілів і активацію тромбозу. У мишачій моделі венозного тромбозу маса тромбінового антитромбінового комплексу тісно пов'язана з C5a, що вказує на те, що процес, який запускається під час тромбозу, сприяє виробленню C5a. *In vitro* каталітична ефективність опосередкованого плазміном виробництва C5a значно перевищує ефективність тромбіну або фактора Ха і подібна до загальноновизнаної C5 конвертази комплекменту. C5, активований плазміном, опосередковує виробництво комплексу мембранної атаки (MAC – membrane attack complex) [83].

ВИСНОВКИ

Патофізіологічні зміни, пов'язані з розвитком ТГВ, називаються тріадою Virchow, а саме зміни кровотоку, складу крові та судинної стінки. Хоча це залишається основною теорією утворення венозного тромбу, наразі ми глибше розуміємо роль кожного чинника. За останні роки було досягнуто значного прогресу в поясненні механізмів ТГВ. Відомо, що ТГВ розвивається біля венозних клапанів через порушення нормального кровотоку, яке створює певний ступінь гіпоксії в ділянці, що призводить до активації ендотелію (рисунки).

Це індукує фенотипові зміни на поверхні ЕК, які включають порушення природної антикоагулянтної поверхні через вивільнення цитокінів і хемокинів, посилення експресії рецепторів адгезії, і екзоцитоз тілець Weibel-



Основні механізми розвитку тромбозу глибоких вен

Palade, що призводить до секреції фактора von Willebrand. Збільшення молекул адгезії в ендотелії сприяє рекрутуванню клітин крові, зокрема моноцитів та нейтрофілів, створюючи тромбогенне мікрооточення. Багато циркулюючих клітин крові локалізуються всередині венозних тромбів і активно сприяють їх утворенню за допомогою різних механізмів. Тромбоцити на ранній стадії рекрутуються в клапанному синусі і беруть участь у зв'язуванні та активації лейкоцитів. Моноцити та нейтрофіли, завдяки експресії ТФ та утворенню НПП, відповідно, активують коагуляцію через зовнішній та внутрішній шляхи, сприяючи утворенню та зростанню тромбу та захоплюючи більше клітин, зокрема тромбоцитів та еритроцитів. Численні дослідження вказують на критичну роль у розвитку ТГВ активації контактного шляху, котрий ініціюється ФХІІ, а потім може активувати ФХІ, що, у свою чергу, стимулює ФІХ, щоб викликати формування внутрішнього комплексу тенази (ФІХа, ФVІІІа та ФХ) і подальше утворення тромбіну.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated

with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

S. Chooklin, S. Chuklin

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DEEP VEIN THROMBOSIS

Saint Paraskeva Medical Center, Lviv;
e-mail: chooklin_serge@hotmail.com

Deep venous thrombosis is a frequent multifactorial disease and most of the time is triggered by the interaction between acquired risk factors, particularly immobility, and hereditary risk factors such as thrombophilias. The mechanisms underlying deep venous thrombosis are not fully elucidated; however, in recent years the role of venous flow, endothelium, platelets, leukocytes, and the interaction between inflammation and hemostasis has been determined. Alteration of venous blood flow produces endothelial activation, favoring the adhesion of platelets and leukocytes, which, through tissue factor expression and neutrophil extracellular traps formation, contribute to the activation of coagulation, trapping more cells, such as red blood cells, monocytes, eosinophils, lymphocytes. The coagulation factor XI-driven propagation phase of blood coagulation plays a major role in venous thrombus growth, but a minor role in hemostasis. In this work, the main mechanisms involved in the pathophysiology of deep vein thrombosis are described.

Key words: deep vein thrombosis; blood flow; endothelial dysfunction; blood cells.

REFERENCES

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(11): 2363-71.
2. Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:283-91.
3. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4): 248-62.
4. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):e26881.
5. Koupnova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J.* 2017;38(11):785-91.
6. Kanthi Y, Piazza G. Great debates in vascular medicine: extended duration anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism – coming to consensus when the debate rages on. *Vascul Med.* 2018;23(4):384-7.
7. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res.* 2021;128(12):2017-36.
8. Preston RJS, O’Sullivan JM, O’Donnell JS. Advances in understanding the molecular mechanisms of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2019;186(1):13-23.
9. Zuo Y, Kanthi Y, Knight JS, Kim AHJ. The interplay between neutrophils, complement, and microthrombi in COVID-19. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35:101661.
10. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med.* 2023;23(3):645-54.
11. Mereweather LJ, Constantinescu-Bercu A, Crawley JTB, Salles-Crawley II. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1266.
12. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 2021;46:100733.
13. Delluc A, Lacut K, Rodger MA. Arterial and venous thrombosis: What’s the link? A narrative review. *Thromb Res.* 2020;191:97-102.
14. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Eur J Int Med.* 2009, 20, 660-1
15. Carminita E, Crescence L, Brouilly N, Altié A, Panicot-Dubois L, Dubois C. DNase-dependent, NET-independent pathway of thrombus formation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(28):e2100561118.
16. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15880-5.
17. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echtler K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819-35.
18. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev.* 2011;91(1):327-87.
19. Welsh JD, Hoofnagle MH, Bamezai S, Oxendine M, Lim L, Hall JD, Yang J, Schultz S, Engel JD, Kume T, Oliver G, Jimenez JM, Kahn ML. Hemodynamic regulation of perivalvular endothelial gene expression prevents deep venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2019;129(12):5489-500.
20. Schofield Z, Baksamawi HA, Campos J, Alexiadis A, Nash GB, Brill A, Vigolo D. The role of valve stiffness in the insurgence of deep vein thrombosis. *Commun Mater.* 2020;1(1):65.
21. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vascul Surg.* 2003;38(5):955-61.
22. Shen L, Zhou K, Liu H, Yang J, Huang S, Yu F, Huang D. Prediction of mechanosensitive genes in vascular endothelial cells under high wall shear stress. *Front Genet.* 2022;12:796812.
23. Dormer KJ, Gkotsoulas E. The role of hemodynamic shear stress in healing chronic wounds. *Wounds.* 2022;34(11):254-62.
24. Methe H, Balcells M, Alegret Mdel C, Santacana M, Molins B, Hamik A, Jain MK, Edelman ER. Vascular bed origin dictates flow pattern regulation of endothelial adhesion molecule expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(5):H2167-75.
25. Han Z, Liu Q, Li H, Zhang M, You L, Lin Y, Wang K, Gou Q, Wang Z, Zhou S, Cai Y, Yuan L, Chen H. The role of monocytes in thrombotic diseases: a review. *Front Cardiovascul Med.* 2023;10:1113827.
26. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2014;33(3):212-21.
27. Santler B, Goerge T. Chronic venous insufficiency – a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(5):538-56.
28. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, Chatterjee T, Tyagi T, Kumari B, Khan N, Nair V, Bajaj N, Sharma M, Ashraf MZ. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(18):4763-8.
29. Liang X, Arullampalam P, Yang Z, Ming XF. Hypoxia enhances endothelial intercellular adhesion molecule 1 protein level through upregulation of arginase type ii and mitochondrial oxidative stress. *Front Physiol.* 2019;10:1003.
30. Pak O, Nolte A, Knoepp F, Giordano L, Pecina P, Hüttemann M, Grossman LI, Weissmann N, Sommer N. Mito-

- chondrial oxygen sensing of acute hypoxia in specialized cells - Is there a unifying mechanism? *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2022;1863(8):148911.
31. Xie Y, Li Y, Chen J, Ding H, Zhang X. Early growth response-1: Key mediators of cell death and novel targets for cardiovascular disease therapy. *Front Cardiovascul Med.* 2023;10:1162662.
 32. Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: What is the link? *Annu Rev Physiol.* 2011;73:527-45.
 33. Huang X, Li Y, Li X, Fan D, Xin HB, Fu M. TRIM14 promotes endothelial activation via activating NF- κ B signaling pathway. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(3):176-89.
 34. Karthikkeyan G, Nareshkumar RN, Aberami S, Sulochana KN, Vedantham S, Coral K. Hyperglycemia induced early growth response-1 regulates vascular dysfunction in human retinal endothelial cells. *Microvascul Res.* 2018;117:37-43.
 35. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, Zinovkin RA, Chernyak BV. Role of reactive oxygen species in mast cell degranulation. *Biochemistry.* 2016;81(12):1564-77.
 36. Ponomaryov T, Payne H, Fabritz L, Wagner DD, Brill A. Mast cells granular contents are crucial for deep vein thrombosis in mice. *Circ Res.* 2017;121(8):941-50.
 37. Torres R, de Castellarnau C, Ferrer LL, Puigdemont A, Santamaria LF, de Mora F. Mast cells induce upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule 1 on carotid endothelial cells in a new in vitro model of mast cell to endothelial cell communication. *Immunol Cell Biol.* 2002;80(2):170-7.
 38. Lenzi C, Stevens J, Osborn D, Hannah MJ, Bierings R, Carter T. Synaptotagmin 5 regulates Ca²⁺-dependent Weibel-Palade body exocytosis in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2019;132(5):jcs221952.
 39. Kamegashira A, Yanase Y, Takahagi S, Saito R, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Tanaka A, Ozawa K, Hide M. Histamine- or vascular endothelial growth factor-induced tissue factor expression and gap formation between vascular endothelial cells are synergistically enhanced by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-33 or IL-1 β . *J Dermatol.* 2020;47(11):1293-300.
 40. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res.* 2022;387(3):391-8.
 41. Bochenek ML, Schafer K. Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis. *Hamostaseologie.* 2019;39(2):128-39.
 42. Bochenek ML, Schutz E, Schafer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: ageing clots. *Thromb Res.* 2016;147:36-45.
 43. Li WD, Li XQ. Endothelial progenitor cells accelerate the resolution of deep vein thrombosis. *Vascul Pharmacol.* 2016;83:10-16.
 44. Lehmann M, Schoeman RM, Krohl PJ, Wallbank AM, Samaniuk JR, Jandrot-Perrus M, Neeves KB. Platelets drive thrombus propagation in a hematocrit and glycoprotein VI-dependent manner in an in vitro venous thrombosis model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(5):1052-62.
 45. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, Yang JJ, De Meyer SF, Kollnberger M, Wakefield TW, Lammle B, Massberg S, Wagner DD. Von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood.* 2011;117(4):1400-7.
 46. Cameron SJ, Mix DS, Ture SK, Schmidt RA, Mohan A, Pariser D, Stoner MC, Shah P, Chen L, Zhang H, Field DJ, Modjeski KL, Toth S, Morrell CN. Hypoxia and ischemia promote a maladaptive platelet phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1594-606.
 47. Tyagi T, Ahmad S, Gupta N, Sahu A, Ahmad Y, Nair V, Chatterjee T, Bajaj N, Sengupta S, Ganju L, Singh SB, Ashraf MZ. Altered expression of platelet proteins and calpain activity mediate hypoxia-induced prothrombotic phenotype. *Blood.* 2014;123(8):1250-60.
 48. Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, Schaff M, Dumont B, Favier R, Freyburger G, Latger-Cannard V, Nieswandt B, Gachet C, Mangin PH, Jandrot-Perrus M. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. *Blood.* 2015;126(5):683-91.
 49. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood.* 2016;128(6):753-62.
 50. Bourguignon A, Tasneem S, Hayward CPM. Update on platelet procoagulant mechanisms in health and in bleeding disorders. *Int J Lab Hematol.* 2022;44 Suppl 1:89-100.
 51. Reinhardt C, von Brühl ML, Manukyan D, Grah L, Lorenz M, Altmann B, Dlugai S, Hess S, Konrad I, Orschielt L, Mackman N, Ruddock L, Massberg S, Engelmann B. Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest.* 2008;118(3):1110-22.
 52. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S98-105.
 53. Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, Wong SL, Borissoff JI, Piazza G, Libby P, Goldhaber SZ, Mitchell RN, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J Thromb Haemost.* 2014;12(6):860-70.
 54. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenbock A, Simon D, Laimer D, Bangert C, Kammerlander A, Mascherbauer J, Winter MP, Distelmaier K, Adlbrecht C, Preissner KT, Lang IM. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res.* 2015;116(7):1182-92.
 55. Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, Arelaki S, Mikroulis D, Konstantinidis T, Sivridis E, Koffa M, Giatromanolaki A, Boumpas DT, Ritis K, Kambas K. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts. *J Pathol.* 2014;233(3):294-307.
 56. Shi C, Yang L, Braun A, Anders HJ. Extracellular DNA-A danger signal triggering immunothrombosis. *Front Immunol.* 2020;11:568513.

57. Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, Bernardes-Souza B, Franck G, Persson O, Nakamura M, Newton G, Lusinskas FW, Libby P. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1901-12.
58. Zhang Y, Cui J, Zhang G, Wu C, Abdel-Latif A, Smyth SS, Shiroishi T, Mackman N, Wei Y, Tao M, Li Z. Inflammasome activation promotes venous thrombosis through pyroptosis. *Blood Adv.* 2021;5(12):2619-23.
59. Campos J, Ponomaryov T, De Prendergast A, Whitworth K, Smith CW, Khan AO, Kavanagh D, Brill A. Neutrophil extracellular traps and inflammasomes cooperatively promote venous thrombosis in mice. *Blood Adv.* 2021;5(9):2319-24.
60. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, Song Y, Tzima E, Kennerknecht E, Niepmann M, von Bruehl ML, Sedding D, Massberg S, Günther A, Engelmann B, Preissner KT. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(15):6388-93.
61. Shahneh F, Christian Probst H, Wiesmann SC, A-Gonzalez N, Ruf W, Steinbrink K, Raker VK, Becker C. Inflammatory monocyte counts determine venous blood clot formation and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(2):145-55.
62. Lipets EN, Antonova OA, Shustova ON, Losenkova KV, Mazurov AV, Ataullakhanov FI. Use of Thrombodynamics for revealing the participation of platelet, erythrocyte, endothelial, and monocyte microparticles in coagulation activation and propagation. *PLoS One.* 2020;15(5):e0227932.
63. Semeraro F, Ammollo CT, Semeraro N, Colucci M. Tissue factor-expressing monocytes inhibit fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism, and make clots resistant to heparins. *Haematologica.* 2009;94(6):819-26.
64. Ames PR, Margaglione M, Mackie S, Alves JD. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(6):628-36.
65. Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, Hammond VJ, Willeit J, Santer P, Mayr M, Biburger M, Miller M, Zellner KR, Stark K, Zarbock A, Rossaint J, Schubert I, Mielenz D, Dietel B, Raaz-Schrauder D, Ay C, Gremmel T, Thaler J, Heim C, Herrmann M, Collins PW, Schabbauer G, Mackman N, Voehringer D, Nadler JL, Lee JJ, Massberg S, Rauh M, Kiechl S, Schett G, O'Donnell VB, Krönke G. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. *J Exp Med.* 2017;214(7):2121-38.
66. Luther N, Shahneh F, Brähler M, Krebs F, Jäckel S, Subramaniam S, Stanger C, Schönfelder T, Kleis-Fischer B, Reinhardt C, Probst HC, Wenzel P, Schäfer K, Becker C. Innate Effector-Memory T-Cell activation regulates post-thrombotic vein wall inflammation and thrombus resolution. *Circ Res.* 2016;119(12):1286-95.
67. Schönfelder T, Brandt M, Kossmann S, Knopp T, Münzel T, Walter U, Karbach SH, Wenzel P. Lack of T-bet reduces monocytic interleukin-12 formation and accelerates thrombus resolution in deep vein thrombosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):3013.
68. Shahneh F, Grill A, Klein M, Frauhammer F, Bopp T, Schäfer K, Raker VK, Becker C. Specialized regulatory T cells control venous blood clot resolution through SPARC. *Blood.* 2021;137(11):1517-26.
69. Lassila R, Weisel JW. Role of red blood cells in clinically relevant bleeding tendencies and complications. *J Thromb Haemost.* 2023 May 18;S1538-7836(23)00422-1.
70. Goel MS, Diamond SL. Adhesion of normal erythrocytes at depressed venous shear rates to activated neutrophils, activated platelets, and fibrin polymerized from plasma. *Blood.* 2002;100(10):3797-803.
71. Whelihan MF, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, Ilich A, Wogu A, Cai J, Monroe DM, Ataga KI, Mann KG, Key NS. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1941-52.
72. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, Bhandari AA, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):136-44.
73. Kattula S, Byrnes JR, Martin SM, Holle LA, Cooley BC, Flick MJ, Wolberg AS. Factor XIII in plasma, but not in platelets, mediates red blood cell retention in clots and venous thrombus size in mice. *Blood Adv.* 2018;2(1):25-35.
74. Byrnes JR, Duval C, Wang Y, Hansen CE, Ahn B, Mooberry MJ, Clark MA, Johnsen JM, Lord ST, Lam WA, Meijers JC, Ni H, Ariens RA, Wolberg AS. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood.* 2015;126(16):1940-8.
75. Bosh A, Uleryk E, Avila L. Role of factor VIII, IX, and XI in venous thrombosis recurrence risk in adults and children: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100064.
76. Sugita C, Yamashita A, Moriguchi-Goto S, Furukoji E, Takahashi M, Harada A, Soeda T, Kitazawa T, Hattori K, Tamura S, Asada Y. Factor VIII contributes to platelet-fibrin thrombus formation via thrombin generation under low shear conditions. *Thromb Res.* 2009;124:601-7.
77. Sugita C, Yamashita A, Matsuura Y, Iwakiri T, Okuyama N, Matsuda S, et al. Elevated plasma factor VIII enhances venous thrombus formation in rabbits: contribution of factor XI, von Willebrand factor and tissue factor. *Thromb Res.* 2009;124(5):601-7.
78. Grover SP, Olson TM, Cooley BC, Mackman N. Model-dependent contributions of FXII and FXI to venous thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2899-909.
79. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis.

- Thromb Haemost. 2011;105(2):269-73.
80. Kool RO, Kohler HP, Coutinho JM, Levi M, Coppens M, Meijers JCM, Schroeder V. Coagulation factor XIII-A subunit and activation peptide levels in individuals with established symptomatic acute deep vein thrombosis. Thromb Res. 2017;159:96-9.
81. Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen, red blood cells, and factor XIII in venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1:S208-15.
82. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, Jäckel S, Saffarzadeh M, Schwierczek K, Wenzel P, Langer F, Reinhardt C, Ruf W. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. Blood. 2017;129(16):2291-302.
83. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O'Byrne AM, Lei V, Harrasser M, Foley KA, Wolberg AS, Conway EM. Complement activation in arterial and venous thrombosis is mediated by plasmin. EBioMed. 2016;5:175-82.

*Матеріал надійшов
до редакції 10.08.2023*