

**АДАПТАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ
В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА, К ДЕЙСТВИЮ ЦИТОКИНОВ (обзор)**

Г.А. Срослова*/** ORCID: [0000-0002-9118-7098](https://orcid.org/0000-0002-9118-7098)
М.С. Срослов**** ORCID: [0000-0001-8565-5214](https://orcid.org/0000-0001-8565-5214)
А.В. Стрыгин*/*** ORCID: [0000-0002-6997-1601](https://orcid.org/0000-0002-6997-1601)
М.В. Букатин*** ORCID: [0000-0003-1031-0697](https://orcid.org/0000-0003-1031-0697)
Б.Е. Толкачев*** ORCID: [0000-0002-7934-6586](https://orcid.org/0000-0002-7934-6586)
Е.И. Морковин*/*** ORCID: [0000-0002-7119-3546](https://orcid.org/0000-0002-7119-3546)
Н.А. Колобродова*/*** ORCID: [0000-0002-8927-4811](https://orcid.org/0000-0002-8927-4811)
А.О. Стрыгина*/*** ORCID: [0000-0001-7478-2007](https://orcid.org/0000-0001-7478-2007)
О.Ю. Кузнецова*** ORCID: [0000-0002-9991-6136](https://orcid.org/0000-0002-9991-6136)
А.М. Доценко*/*** ORCID: [0000-0003-3324-3351](https://orcid.org/0000-0003-3324-3351)
О.А. Лисина*** ORCID: [0000-0002-8017-4726](https://orcid.org/0000-0002-8017-4726)
Л.П. Кнышова*/*** ORCID: [0000-0001-6002-1231](https://orcid.org/0000-0001-6002-1231)
К.Ю. Тутаев* ORCID: [0000-0003-2678-2322](https://orcid.org/0000-0003-2678-2322)

*Волгоградский медицинский научный центр
(г. Волгоград)

**Волгоградский государственный университет
(г. Волгоград)

***Волгоградский государственный медицинский университет
(г. Волгоград)

****Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии
(г. Волгоград)

Цитокины – низкомолекулярные полипептиды, способные вносить значительный вклад в регуляцию гемостатического баланса в норме и при патологии. Особенно важная роль принадлежит тканевому фактору как инициатору процесса коагуляции. Кроме того, он может участвовать и в ряде других биологических процессов, функционируя как рецептор. Экспрессия тканевого фактора на моноцитах инду-

Ответственный за переписку: Колобродова Наталья Александровна, адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: medbiochem@mail.ru

Для цитирования: Срослова Г.А., Срослов М.С., Стрыгин А.В., Букатин М.В., Толкачев Б.Е., Морковин Е.И., Колобродова Н.А., Стрыгина А.О., Кузнецова О.Ю., Доценко А.М., Лисина О.А., Кнышова Л.П., Тутаев К.Ю. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 2. С. 194–203. DOI: 10.37482/2542-1298-Z010

цируется действием инфекционных агентов, иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов, а также при адгезии к другим клеткам или адгезивным белкам. Вышеперечисленные факторы способны индуцировать экспрессию тканевого фактора также на клетках эндотелия, не только повышая его прокоагулянтную активность, но и ингибируя путь антикоагуляции «тромбомодулин – протеин С» и влияя на фибринолиз. Специфичное модуляторное действие на экспрессию тканевого фактора в эндотелии оказывают конечные продукты гликирования, активные формы кислорода и тромбин. Показана ведущая роль ряда цитокинов в гемостатических нарушениях у пациентов с сепсисом и в патофизиологии тромботических осложнений при антифосфолипидном синдроме, веноокклюзионной болезни печени, аутоиммунных васкулитах, онкологических заболеваниях. С учетом этого на экспериментальных моделях тромбоза, а также у человека современными учеными рассмотрено несколько терапевтических подходов к снижению продукции или активности цитокинов. Примерами новых антитромботических агентов являются ингибиторы тканевого фактора, Fab-фрагменты моноклональных антител против фактора VII или фактора VIIa, мутантная форма растворимого тканевого фактора человека. Другим возможным подходом к антитромботической терапии является ингибирование цитокинов, участвующих в регуляции экспрессии тканевого фактора, введением антител к фактору некроза опухоли или интерлейкину-6. Таким образом, благодаря фундаментальным открытиям, описывающим влияние цитокинов на систему свертывания крови, формируется основание для разработки новых терапевтических подходов к коррекции нарушений коагуляционного гемостаза.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, тканевой фактор, лейкоциты, иммунный ответ, экспрессия тканевого фактора, коагуляционный гемостаз, анти-тромботическая терапия.

Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды, которые действуют как плейотропные медиаторы воспаления и иммунного ответа. Источниками, так же как и мишенями, цитокинов являются лейкоциты и клетки эндотелия – клеточные элементы, вносящие значительный вклад в функционирование системы гемостаза. Целью данной работы является обзор и анализ накопленных к настоящему времени экспериментальных и клинических данных по адаптации указанных клеток к действию цитокинов при регуляции гемостатического баланса как в норме, так и при патологии.

Регуляция экспрессии тканевого фактора. Тканевой фактор (фактор свертываемости крови III) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 46 кДа, который служит рецептором и важным кофактором для фактора VII системы свертываемости крови и его активной формы VIIa [1, 2]. При связывании тканевого фактора с фак-

тором VII комплекс приобретает каталитическую активность и преобразует факторы IX и X в их активные производные IXa и Xa, что приводит к образованию тромбина и фибрина [3]. Интересно, что тканевой фактор не меняет конформацию при связывании с VIIa [4]. Это говорит о том, что тканевой фактор образует жесткий каркас для иммобилизации VIIa [5], располагая активный центр на правильном расстоянии от клеточной мембраны. Поэтому ассоциация VIIa с тканевым фактором приводит к усилению каталитической активности домена. Дальнейшее увеличение скорости реакции достигается распознаванием факторов IX и X тканевым комплексом фактора VIIa [1]. Таким образом, сегодня мало оснований сомневаться в том, что связывание фактора VII с тканевым фактором и вызванные им последующие реакции играют немаловажную роль в инициации процесса коагуляции как в норме, так и при патологии [6].

Хотя инициирование коагуляции считается основной физиологической функцией тканевого фактора, последние данные подтверждают, что тканевой фактор может участвовать и в других биологических процессах, включая индукцию внутриклеточных сигналов Ca^{2+} [7], регуляцию метастатического поведения клеток меланомы и ангиогенез. Результаты исследования [7] свидетельствуют о том, что тканевой фактор представляет собой истинный рецептор с сигнальными способностями, что является привлекательной концепцией в свете структурного сходства тканевого фактора с членами суперсемейства цитокиновых рецепторов. Примечательно, что целенаправленное разрушение гена тканевого фактора у мышей связано с нарушением развития сосудов и летальным эмбриональным кровотечением [8].

Анатомическая локализация тканевого фактора имеет большое значение для понимания его решающей роли в гемостазе и тромбозе [9]. Тканевой фактор постоянно присутствует на клеточной мембране фибробластов, перидцитов в кровеносных сосудах и вокруг них, клубочковых эпителиоцитов и опухолевых клеток. Такая локализация обуславливает активацию свертывания в местах повреждения эндотелия при экстравазации и нарушения гемостаза у больных раком. Напротив, очень малая активность тканевого фактора обнаруживается в нормальных условиях на поверхности моноцитов и эндотелиальных клеток.

Экспрессия тканевого фактора на моноцитах. Известно, что моноциты активируются при воспалительной реакции (под воздействием бактерий, вирусов, эндотоксинов или иммунных комплексов), которая сопровождается активацией тканевого фактора на клеточной мембране [10]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-6, также являются хорошо известными индукторами экспрессии тканевого фактора на моноцитах. Подобный эффект наблюдается и после воздействия на клетки ИЛ-8 или интерферона- γ (ИФН- γ) [11].

Способность инфекционных агентов, иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов активировать моноциты при воспалительной реакции и в то же время индуцировать экспрессию тканевых факторов на их мембране представляет большой интерес, т. к. она может служить биологической основой для объяснения прочных связей, существующих при воспалительно-коагуляционном ответе. В этом контексте, вероятно, актуальна также регуляция экспрессии тканевых факторов на моноцитах при адгезии к другим клеткам или адгезивным белкам [12].

Экспрессия тканевого фактора на клетках эндотелия. Гемостаз, воспалительные реакции и иммунитет предполагают тесное взаимодействие между иммунокомпетентными клетками и сосудистым эндотелием. Регуляция экспрессии тканевых факторов на эндотелиальных клетках имеет большое значение для понимания роли этих факторов в гемостатическом балансе. Интересно отметить, что несколько индукторов экспрессии тканевого фактора на моноцитах проявляют одинаковую активность на эндотелиальных клетках; к ним относятся инфекционные агенты, эндотоксины, иммунные комплексы и провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО [13]. Известно, что они оказывают глубокое влияние на функцию эндотелиальных клеток, поскольку не только индуцируют прокоагулянтную активность, но и ингибируют путь антикоагуляции «тромбомодулин – протеин С» и влияют на фибринолиз, регулируя продукцию активатора плазминогена и урокиназы. Кроме того, ИЛ-1 и ФНО стимулируют выработку эндотелиальными клетками важных вазоактивных агентов: простаглицлина, оксида азота, фактора активации тромбоцитов и эндотелина. Считается, что такая сложная серия молекулярных событий, происходящих в эндотелиальных клетках при воздействии провоспалительных цитокинов, представляет собой индукцию протромботической и провоспалительной программ в данных клетках [14].

Другие агенты, в т. ч. конечные продукты гликирования (КПГ) у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом, действуют на эндотелиальные клетки как специфические индукторы экспрессии тканевого фактора, оказывая подобного эффекта на моноциты. Образование КПГ происходит в результате спонтанной ковалентной реакции между глюкозой и свободными аминокетильными группами с последующей перестройкой и образованием фрагментов, необратимо связанных с белками [15, 16]. КПГ способствуют образованию окисленных липопротеинов низкой плотности, индуцируют высвобождение цитокинов и факторов роста из макрофагов и стимулируют экспрессию тканевого фактора и молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Поэтому считается, что КПГ играют большую роль в развитии атеросклероза при диабете.

Важными специфическими индукторами экспрессии тканевых факторов на эндотелиальных клетках являются активные формы кислорода. Их действие опосредовано стимуляцией транскрипционным фактором NF- κ B, который действует как регулятор генов, участвующих в воспалении [15, 17, 18]. Тромбин также способен индуцировать экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках, тем самым приводя к дальнейшей активации свертывания.

Кроме того, недавно было продемонстрировано, что лигирование CD40, важной молекулы сигнальной трансдукции, присутствующей на эндотелиальных клетках, вызывает прокоагулянтную активность, зависящую от тканевого фактора; предполагается, что этот механизм участвует в развитии протромботических состояний во время заболеваний, связанных с активацией эндотелиальных клеток [12].

Таким образом, экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках *in vitro* может запускать широкий спектр агентов: провоспалительные, дисметаболические, окислительные стимулы могут побуждать эндотелиальные клетки изменять свои антитромботические свойства в прокоагулянтные.

Цитокины и нарушения гемостаза при разных болезненных состояниях. Сепсис – это драматическая, очень убедительная демонстрация тесной связи между воспалением и системой гемостаза. Спектр гемостатических изменений при системной инфекции может варьировать от активации субклинической свертываемости крови до диссеминированного внутрисосудистого свертывания, связанного с коагулопатией потребления, микрососудистым тромбозом и последующей полиорганной недостаточностью [19]. Недавние исследования *in vivo* на людях подтвердили ведущую роль цитокинов в гемостатических нарушениях у пациентов с сепсисом. К ним относятся цитокины, участвующие в изменении гемостатических свойств при инфекции и воспалении: ФНО, ИЛ-1, -6 и -10 [20, 21]. Как клиническими, так и экспериментальными исследованиями показано увеличение производства этих цитокинов во время системной инфекции. Активация коагуляции во время сепсиса участвует в развитии шока и осуществляется через путь, опосредованный внешним тканевым фактором. Активация контактной системы не способствует коагуляционным нарушениям, но имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ФНО в основном участвует в активации фибринолиза, ИЛ-6 – в активации коагуляции, а ИЛ-1 – в активации обеих реакций. ИЛ-10 может выполнять защитную функцию во время сепсиса, по меньшей мере частично, из-за его способности ингибировать выработку провоспалительных цитокинов [20–22].

Провоспалительные цитокины также могут быть вовлечены в патофизиологию тромботических осложнений при ряде состояний:

- антифосфолипидный синдром;
- веноокклюзионная болезнь печени после трансплантации костного мозга;
- васкулиты, наблюдаемые при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани;
- протромботические состояния, связанные с атеросклеротическими сосудами;

– тромбоз глубоких вен после крупных абдоминальных операций;

– острое отторжение после трансплантации органов.

Наконец, цитокины участвуют в нарушениях гемостаза и способствуют тромботической склонности пациентов с раком [20, 23, 24]. Системная активация коагуляции, возникающая при злокачественных новообразованиях, хорошо известна и описана как синдром Труссо. Механизмы системной активации коагуляции были широко исследованы. Показано, что раковые клетки способны активировать свертывание крови посредством нескольких опухолевых прокоагулянтов, включая тканевой фактор [25–27]. Кроме того, связанные с опухолью макрофаги стимулируют выработку факторов роста и ангиогенных факторов, проявляющих прокоагулянтную активность, подобную тканевому фактору. Действительно, продукция цитокинов у таких пациентов значительно увеличивается в результате активации клеток хозяина, таких как моноциты и эндотелиальные клетки, а также высвобождения цитокинов собственно опухолевых клеток [28, 29]. В свою очередь, было показано, что ИФН- α , ИФН- γ , ФНО способны повышать прокоагулянтную активность опухолевых клеток, тем самым усиливая активацию свертывания крови у онкологических пациентов. Также тесное взаимодействие опухолевых и эндотелиальных клеток может индуцировать поверхностную экспрессию тканевого фактора на последних. Этот эффект может играть важную роль во взаимодействии опухоли с системой гемостаза.

Новые возможные антитромботические стратегии. На экспериментальных моделях тромбоза, а также у человека было изучено несколько терапевтических подходов к ингибированию тканевого фактора/комплекса VIIa и снижению продукции или активности цитокинов. Примерами новых антитромботических агентов являются ингибиторы тканевого фактора, Fab-фрагменты моноклональных

антител к фактору VII или фактору VIIa. Ряд исследований на животных подтверждают их терапевтическую активность при тромбозе и грамотрицательном сепсисе [30–34]. Еще одним ингибитором, активность которого была продемонстрирована на модели артериального тромбоза у кроликов, является ТФАА – мутантная форма растворимого тканевого фактора человека, которая связывается с VIIa и образует неактивный комплекс.

Другим возможным подходом к антитромботической терапии является ингибирование цитокинов, участвующих в регуляции экспрессии тканевого фактора. В этом контексте были изучены несколько возможностей: антитела, направленные против провоспалительных цитокинов; ингибиторы цитокинов; препараты, способные ингибировать продукцию цитокинов. Установлено, что введение антител к ФНО снижает коагуляционные нарушения и смертность после введения живых бактерий или эндотоксина обезьянам, хотя этот эффект не был подтвержден у людей с сепсисом [33, 35]. Кроме того, введение антител к ИЛ-6 предотвращало активацию коагуляции после введения шимпанзе низкой дозы эндотоксина, не влияя при этом на активацию фибринолитической системы. В этом же опыте рекомбинантный (ИЛ-1 ра) и природный ингибитор ИЛ-1 вводили бабуинам с фатальной бактериемией и людям с сепсисом. В обоих случаях активация коагуляции и фибринолиза была четко снижена.

Ингибирование синтеза цитокинов также является потенциально перспективным направлением антитромботической терапии. Глюкокортикоиды, теofilлин и пентоксифиллин служат мощными ингибиторами высвобождения цитокинов; этот эффект может быть использован в отдельных случаях активации свертывания крови. Кроме того, FR167653 – низкомолекулярный ингибитор продукции ИЛ-1 и ФНО – нормализовал количество тромбоцитов и параметры гемостаза в плазме после введения эндотоксина у крыс [36].

Таким образом, благодаря фундаментальным открытиям, описывающим влияние цитокинов на систему свертывания крови, формируется основание для разработки новых

терапевтических подходов к коррекции нарушений коагуляционного гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *van Es N., Bleker S., Sturk A., Nieuwland R.* Clinical Significance of Tissue Factor–Exposing Microparticles in Arterial and Venous Thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2015. Vol. 41, № 7. P. 718–727.
2. *Gajsiewicz J.M., Morrissey J.H.* Structure-Function Relationship of the Interaction Between Tissue Factor and Factor VIIa // *Semin. Thromb. Hemost.* 2015. Vol. 41, № 7. P. 682–690.
3. *Witkowski M., Landmesser U., Rauch U.* Tissue Factor as a Link Between Inflammation and Coagulation // *Trends Cardiovasc. Med.* 2016. Vol. 26, № 4. P. 297–303.
4. *Madsen J.J., Persson E., Olsen O.H.* Tissue Factor Activates Allosteric Networks in Factor VIIa Through Structural and Dynamic Changes // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13, № 2. P. 262–267.
5. *Hedner U.* Recombinant Activated Factor VII: 30 Years of Research and Innovation // *Blood Rev.* 2015. Vol. 29, suppl. 1. P. S4–S8.
6. *Rapaport S.I., Rao L.V.* The Tissue Factor Pathway: How It Has Become a “Prima Ballerina” // *Thromb. Haemost.* 1995. Vol. 74, № 1. P. 7–17.
7. *Krudysz-Amblo J., Mann K.G., Butenas S.* Tissue Factor Structure and Coagulation // *Thrombosis and Inflammation in Acute Coronary Syndromes.* Bentham Science Publishers, 2015. P. 23–57.
8. *Gimbrone M.A. Jr., Garcia-Cardeña G.* Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, № 4. P. 620–636.
9. *Tatsumi K., Mackman N.* Tissue Factor and Atherothrombosis // *J. Atheroscler. Thromb.* 2015. Vol. 22, № 6. P. 543–549.
10. *Levi M., van der Poll T., Schultz M.* Infection and Inflammation as Risk Factors for Thrombosis and Atherosclerosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2012. Vol. 38, № 5. P. 506–514.
11. *Hartman J., Frishman W.H.* Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the Development of Atherosclerosis and the Potential for Targeted Drug Therapy // *Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 22, № 3. P. 147–151.
12. *Hassan G.S., Merhi Y., Mourad W.* CD40 Ligand: A Neo-Inflammatory Molecule in Vascular Diseases // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217, № 5. P. 521–532.
13. *Xiao L., Liu Y., Wang N.* New Paradigms in Inflammatory Signaling in Vascular Endothelial Cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 306, № 3. P. H317–H325.
14. *Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F.* Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013. Vol. 14, № 12. P. 877–882.
15. *Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S.* Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 18, № 1. P. 1–14.
16. *Bodiga V.L., Eda S.R., Bodiga S.* Advanced Glycation End Products: Role in Pathology of Diabetic Cardiomyopathy // *Heart Failure Reviews.* 2014. Vol. 19, № 1. P. 49–63.
17. *Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R.F.* Cell Death and Cell Death Responses in Liver Disease: Mechanisms and Clinical Relevance // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 147, № 4. P. 765–783.e4.
18. *DiDonato J.A., Mercurio F., Karin M.* NF- κ B and the Link Between Inflammation and Cancer // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 246, № 1. P. 379–400.
19. *Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y.* Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) According to Four DIC Guidelines // *J. Intensive Care.* 2014. Vol. 2. Art. № 15.
20. *Levi M., van der Poll T., Schultz M.* New Insights into Pathways That Determine the Link Between Infection and Thrombosis // *Neth. J. Med.* 2012. Vol. 70, № 3. P. 114–120.
21. *Margetic S.* Inflammation and Hemostasis // *Biochem. Med. (Zagreb).* 2012. Vol. 22, № 1. P. 49–62.

22. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease // *Nat. Immunol.* 2015. Vol. 16, № 5. P. 448–457.
23. Wang J.C., Bennett M. Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence // *Circ. Res.* 2012. Vol. 111, № 2. P. 245–259.
24. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Lüscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. The Assessment of Endothelial Function: From Research into Clinical Practice // *Circulation.* 2012. Vol. 126, № 6. P. 753–767.
25. Aird W.C. Endothelial Cell Heterogeneity // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. Vol. 2, № 1. Art. № a006429.
26. Falanga A., Russo L., Verzeroli C. Mechanisms of Thrombosis in Cancer // *Thromb. Res.* 2013. Vol. 131, Suppl. 1. P. S59–S62.
27. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and Hemostatic Abnormalities in Hematological Malignancies // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014. Vol. 14, № 6. P. 441–450.
28. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The Prothrombotic Activity of Cancer Cells in the Circulation // *Blood Rev.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 11–19.
29. Colvin E.K. Tumor-Associated Macrophages Contribute to Tumor Progression in Ovarian Cancer // *Front. Oncol.* 2014. Vol. 4. Art. № 137.
30. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The Importance of the Endothelium in Atherothrombosis and Coronary Stenting // *Nat. Rev. Cardiol.* 2012. Vol. 9, № 8. P. 439–453.
31. van der Poll T., Levi M. Crosstalk Between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012. Vol. 10, № 5. P. 632–638.
32. Williams J.C., Mackman N. Tissue Factor in Health and Disease // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2012. Vol. 4. P. 358–372.
33. Demetz G., Ott I. The Interface Between Inflammation and Coagulation in Cardiovascular Disease // *Int. J. Inflamm.* 2012. Vol. 2012. Art. № 860301.
34. Simmons J., Pittet J.F. The Coagulopathy of Acute Sepsis // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015. Vol. 28, № 2. P. 227–236.
35. van der Poll T., de Jonge E., ten Cate H. Cytokines as Regulators of Coagulation // *Madame Curie Bioscience Database*. Austin: Landes Bioscience, 2000–2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207/> (дата обращения: 14.04.2020).
36. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V., Hubert T., Gmyr V., Pattou F., Jourdain M. Impact of Obesity on Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation // *Shock.* 2015. Vol. 44, № 4. P. 341–347.

References

1. van Es N., Bleker S., Sturk A., Nieuwland R. Clinical Significance of Tissue Factor–Exposing Microparticles in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2015, vol. 41, no. 7, pp. 718–727.
2. Gajsiewicz J.M., Morrissey J.H. Structure-Function Relationship of the Interaction Between Tissue Factor and Factor VIIa. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2015, vol. 41, no. 7, pp. 682–690.
3. Witkowski M., Landmesser U., Rauch U. Tissue Factor as a Link Between Inflammation and Coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2016, vol. 26, no. 4, pp. 297–303.
4. Madsen J.J., Persson E., Olsen O.H. Tissue Factor Activates Allosteric Networks in Factor VIIa Through Structural and Dynamic Changes. *J. Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 13, no. 2, pp. 262–267.
5. Hedner U. Recombinant Activated Factor VII: 30 Years of Research and Innovation. *Blood Rev.*, 2015, vol. 29, suppl. 1, pp. S4–S8.
6. Rapaport S.I., Rao L.V. The Tissue Factor Pathway: How It Has Become a “Prima Ballerina”. *Thromb. Haemost.*, 1995, vol. 74, no. 1, pp. 7–17.
7. Krudysz-Amblo J., Mann K.G., Butenas S. Tissue Factor Structure and Coagulation. Ercan E., Ece G. (eds.). *Thrombosis and Inflammation in Acute Coronary Syndromes*. Bentham Science Publishers, 2015, pp. 23–57.
8. Gimbrone M.A. Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016, vol. 118, no. 4, pp. 620–636.

9. Tatsumi K., Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015, vol. 22, no. 6, pp. 543–549.
10. Levi M., van der Poll T., Schultz M. Infection and Inflammation as Risk Factors for Thrombosis and Atherosclerosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2012, vol. 38, no. 5, pp. 506–514.
11. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and Atherosclerosis: A Review of the Role of Interleukin-6 in the Development of Atherosclerosis and the Potential for Targeted Drug Therapy. *Cardiol. Rev.*, 2014, vol. 22, no. 3, pp. 147–151.
12. Hassan G.S., Merhi Y., Mourad W. CD40 Ligand: A Neo-Inflammatory Molecule in Vascular Diseases. *Immunobiology*, 2012, vol. 217, no. 5, pp. 521–532.
13. Xiao L., Liu Y., Wang N. New Paradigms in Inflammatory Signaling in Vascular Endothelial Cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, vol. 306, no. 3, pp. H317–H325.
14. Michaud M., Balardy L., Moulis G., Gaudin C., Peyrot C., Vellas B., Cesari M., Nourhashemi F. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013, vol. 14, no. 12, pp. 877–882.
15. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 1–14.
16. Bodiga V.L., Eda S.R., Bodiga S. Advanced Glycation End Products: Role in Pathology of Diabetic Cardiomyopathy. *Heart Fail. Rev.*, 2014, vol. 19, no. 1, pp. 49–63.
17. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R.F. Cell Death and Cell Death Responses in Liver Disease: Mechanisms and Clinical Relevance. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 4, pp. 765–783.e4.
18. DiDonato J.A., Mercurio F., Karin M. NF- κ B and the Link Between Inflammation and Cancer. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 246, no. 1, pp. 379–400.
19. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) According to Four DIC Guidelines. *J. Intensive Care*, 2014, vol. 2. Art. no. 15.
20. Levi M., van der Poll T., Schultz M. New Insights into Pathways That Determine the Link Between Infection and Thrombosis. *Neth. J. Med.*, 2012, vol. 70, no. 3, pp. 114–120.
21. Margetic S. Inflammation and Haemostasis. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 49–62.
22. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, no. 5, pp. 448–457.
23. Wang J.C., Bennett M. Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circ. Res.*, 2012, vol. 111, no. 2, pp. 245–259.
24. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Lüscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. The Assessment of Endothelial Function: From Research into Clinical Practice. *Circulation*, 2012, vol. 126, no. 6, pp. 753–767.
25. Aird W.C. Endothelial Cell Heterogeneity. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, vol. 2, no. 1. Art. no. a006429.
26. Falanga A., Russo L., Verzeroli C. Mechanisms of Thrombosis in Cancer. *Thromb. Res.*, 2013, vol. 131, suppl. 1, pp. S59–S62.
27. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and Hemostatic Abnormalities in Hematological Malignancies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2014, vol. 14, no. 6, pp. 441–450.
28. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The Prothrombotic Activity of Cancer Cells in the Circulation. *Blood Rev.*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 11–19.
29. Colvin E.K. Tumor-Associated Macrophages Contribute to Tumor Progression in Ovarian Cancer. *Front. Oncol.*, 2014, vol. 4. Art. no. 137.
30. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The Importance of the Endothelium in Atherothrombosis and Coronary Stenting. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2012, vol. 9, no. 8, pp. 439–453.
31. van der Poll T., Levi M. Crosstalk Between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2012, vol. 10, no. 5, pp. 632–638.
32. Williams J.C., Mackman N. Tissue Factor in Health and Disease. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, 2012, vol. 4, pp. 358–372.
33. Demetz G., Ott I. The Interface Between Inflammation and Coagulation in Cardiovascular Disease. *Int. J. Inflamm.*, 2012, vol. 2012. Art. no. 860301.

34. Simmons J., Pittet J.F. The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 227–236.

35. van der Poll T., de Jonge E., ten Cate H. Cytokines as Regulators of Coagulation. *Madame Curie Bioscience Database*. Austin: Landes Bioscience, 2000–2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207/> (accessed: 14 April 2020).

36. Duburcq T., Tournays A., Gnemmi V., Hubert T., Gmyr V., Pattou F., Jourdain M. Impact of Obesity on Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 4, pp. 341–347.

DOI: 10.37482/2542-1298-Z010

*Galina A. Sroslova**/** ORCID: [0000-0002-9118-7098](https://orcid.org/0000-0002-9118-7098)

*Mikhail S. Sroslov***** ORCID: [0000-0001-8565-5214](https://orcid.org/0000-0001-8565-5214)

*Andrey V. Strygin**/*** ORCID: [0000-0002-6997-1601](https://orcid.org/0000-0002-6997-1601)

*Mikhail V. Bukatin**** ORCID: [0000-0003-1031-0697](https://orcid.org/0000-0003-1031-0697)

*Boris E. Tolkachev**** ORCID: [0000-0002-7934-6586](https://orcid.org/0000-0002-7934-6586)

*Evgeniy I. Morkovin**/*** ORCID: [0000-0002-7119-3546](https://orcid.org/0000-0002-7119-3546)

*Natal'ya A. Kolobrodova**/*** ORCID: [0000-0002-8927-4811](https://orcid.org/0000-0002-8927-4811)

*Anna O. Strygina**/*** ORCID: [0000-0001-7478-2007](https://orcid.org/0000-0001-7478-2007)

*Ol'ga Yu. Kuznetsova**** ORCID: [0000-0002-9991-6136](https://orcid.org/0000-0002-9991-6136)

*Anna M. Dotsenko**/*** ORCID: [0000-0003-3324-3351](https://orcid.org/0000-0003-3324-3351)

*Oksana A. Lisina**** ORCID: [0000-0002-8017-4726](https://orcid.org/0000-0002-8017-4726)

*Liliya P. Knyslova**/*** ORCID: [0000-0001-6002-1231](https://orcid.org/0000-0001-6002-1231)

*Konstantin Yu. Tutaev** ORCID: [0000-0003-2678-2322](https://orcid.org/0000-0003-2678-2322)

*Volgograd Medical Research Center
(Volgograd, Russian Federation)

**Volgograd State University
(Volgograd, Russian Federation)

***Volgograd State Medical University
(Volgograd, Russian Federation)

****Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology
(Volgograd, Russian Federation)

ADAPTATION OF CELL ELEMENTS INVOLVED IN HAEMOSTASIS REGULATION TO CYTOKINE ACTION (Review)

Cytokines are low-molecular-weight polypeptides that can make a significant contribution to the regulation of haemostatic balance both in normal and pathological conditions. A particularly important role is played by the tissue factor (TF) as the initiator of coagulation. Moreover, it can participate in a number of other biological processes as a receptor. TF expression on monocytes is induced by the action of infectious agents, immune complexes, and pro-inflammatory cytokines; adhesion to other cells or to adhesive proteins is also relevant. The above factors can induce TF expression on endothelial cells as well, thereby not only increasing procoagulant activity, but also inhibiting the anticoagulant protein C pathway and affecting fibrinolysis. The specific modulatory effect on TF expression in the endothelium is exerted by advanced glycation end products, reactive oxygen species, and thrombin. The leading role of a number of cytokines in haemostatic disorders in patients with sepsis has been

shown, as well as in pathophysiology of thrombotic complications in patients with antiphospholipid syndrome, hepatic veno-occlusive disease, autoimmune vasculitis, and cancer. With this in mind, several therapeutic approaches to reducing the production or activity of cytokines have been studied in experimental models of thrombosis, as well as in human trials. Examples of new antithrombotic agents are TF inhibitors, Fab fragments of monoclonal antibodies against factor VII or factor VIIa, and soluble tissue factor mutant. Another possible approach to antithrombotic therapy is the inhibition of cytokines involved in the regulation of TF expression using antibodies to tumour necrosis factor or interleukin-6. Thus, the fundamental discoveries describing the effect of cytokines on the coagulation system form the basis for the development of new therapeutic approaches to the correction of coagulation disorders.

Keywords: *pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, tissue factor, leukocytes, immune response, tissue factor expression, coagulation, antithrombotic therapy.*

Поступила 22.01.2020

Принята 20.04.2020

Received 22 January 2020

Accepted 20 April 2020

Corresponding author: Natal'ya Kolobrodova, *address:* pl. Pavshikh bortsov 1, Volgograd, 400131, Russian Federation; *e-mail:* medbiochem@mail.ru

For citation: Sroslova G.A., Sroslov M.S., Strygin A.V., Bukatin M.V., Tolkachev B.E., Morkovin E.I., Kolobrodova N.A., Strygina A.O., Kuznetsova O.Yu., Dotsenko A.M., Lisina O.A., Knyshova L.P., Tutaev K.Yu. Adaptation of Cell Elements Involved in Haemostasis Regulation to Cytokine Action (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 194–203. DOI: 10.37482/2542-1298-Z010