

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА

Е.В. Чернова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Чернова Е.В. Фактор Виллебранда // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 73–80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>

Поступила: 23.10.2018

Одобрена: 26.11.2018

Принята: 07.12.2018

♦ Фактор Виллебранда — мультимерный гликопротеин, один из важнейших факторов свертывания крови, обеспечивающий реализацию механизма остановки кровотечения. Этот гемостатический протеин представляет собой многофункциональную молекулу, которая реализует свои физиологические функции, принимая активное участие в запуске механизма адгезии тромбоцитов в зоне повреждения эндотелиальной выстилки сосуда. Кроме того, фактор Виллебранда связывается с коллагеном, обнажающимся при повреждении стенки кровеносного сосуда. Другим важным свойством фактора Виллебранда является кофакторная активность по отношению к клоттинговому фактору VIII, заключающаяся в стабилизации последнего, обеспечении его физиологического клиренса и доставке к месту повреждения эндотелия сосуда. Генетически детерминированный количественный и/или качественный дефицит фактора Виллебранда приводит к развитию самого частого заболевания системы гемостаза — болезни Виллебранда. Фактор Виллебранда обладает уникальной характеристикой — он проявляет волнообразность в реализации своей функциональной активности. Фактор Виллебранда может также выступать в качестве лиганда для крупного тромбоцитарного интегрина $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa). Активно изучается роль фактора Виллебранда в процессе ангиогенеза. Отсутствие фактора Виллебранда способствует ангиогенным процессам: в моделях *in vitro* было продемонстрировано значимое повышение пролиферации эндотелиальных клеток при отсутствии фактора Виллебранда.

♦ **Ключевые слова:** фактор Виллебранда; гемостаз; функциональная активность.

VON WILLEBRAND FACTOR

E.V. Chernova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Chernova E.V. Von Willebrand factor. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):73-80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>

Received: October 23, 2018

Revised: November 26, 2018

Accepted: December 7, 2018

♦ Von Willebrand factor is a multimeric glycoprotein which appears to be one of the most important clotting factors providing an implementation of bleeding stop mechanism. This hemostatic protein represents a poly-functional molecule which performs its physiologic functions by taking an active part in initiation of platelets adhesion in the area of vessel endothelium damage. Moreover, von Willebrand factor bonds with collagen which is exposed when a vessel wall is damaged. Another important feature of von Willebrand factor is co-factor activity related to clotting factor VIII, manifesting in stabilization of the latter, providing its physiological clearance and its delivery to the vessel endothelium damage site. Genetically determined quantitative or qualitative von Willebrand factor deficiency leads to development of the most frequent hemostasis system disease — von Willebrand disease. The unique feature of von Willebrand factor is a waveform pattern of its functional activity. Von Willebrand factor may also appear as a ligand for large platelet integrin

α IIb β 3 (GPIIb/IIIa). The role of von Willebrand factor in angiogenesis process is currently actively studied. It was shown that absence of von Willebrand factor promotes processes of angiogenesis which is manifested in significant increase of proliferation rate of endothelium cells *in vitro*.

♦ **Keywords:** von Willebrand factor; hemostasis; functional activity.

Фактор Виллебранда — большой мультимерный гликопротеин, один из важнейших факторов свертывания крови, обеспечивающий реализацию механизма остановки кровотечения. Этот гемостатический протеин представляет собой многофункциональную молекулу, которая реализует свои физиологические функции, принимая активное участие в запуске механизма адгезии тромбоцитов в зоне повреждения эндотелиальной выстилки сосуда. Кроме того, фактор Виллебранда связывается с коллагеном, обнажающимся при повреждении стенки кровеносного сосуда. Важным свойством этого гемостатического белка является его кофакторная активность по отношению к клоттинговому фактору VIII, заключающаяся в стабилизации последнего, обеспечении его физиологического клиренса и доставке к месту повреждения эндотелия сосуда. Генетически детерминированный количественный и/или качественный дефицит фактора Виллебранда приводит к развитию самого частого заболевания системы гемостаза — болезни Виллебранда. Фактор Виллебранда обладает уникальной характеристикой — он проявляет волнообразность в реализации своей функциональной активности [1].

Ген фактора Виллебранда локализуется на 12-й хромосоме (короткое плечо) и является одним из самых крупных генов человека. Его многочисленные точечные мутации служат первопричиной полиморфизма в реализации функциональных качеств фактора Виллебранда. При этом, если в случае гемофилии в основе реализации геморрагического фенотипа лежат, как правило, достаточно крупные единичные мутации соответствующего гена фактора VIII или гена фактора IX, то при болезни Виллебранда подобных повторяющихся с высокой частотой крупных мутаций нет. Однако обнаружена существенная корреляционная связь между локализацией точечной мутации/мутаций в гене фактора Виллебранда и реализующимся фенотипом бо-

лезни Виллебранда. Сообщается о нескольких сотнях наиболее часто встречающихся одиночных нуклеотидных замен в различных локусах гена фактора Виллебранда. Таким образом, чрезвычайная изменчивость структуры гена предопределяет мозаичную природу белка фактора Виллебранда и широкую вариабельность в реализации его функции, что непосредственно определяет частоту и степень выраженности геморрагических проявлений [2, 3].

Изучение гена фактора Виллебранда связано с известными сложностями, обусловленными наличием в геноме человека молчащего псевдогена. Псевдоген локализуется на 22-й хромосоме (длинное плечо). Гомология (схожесть в структуре аминокислотных последовательностей) псевдогена и гена фактора Виллебранда составляет около 97 %. Псевдоген может иногда служить источником мутаций, которые встраиваются в локус гена фактора Виллебранда. Например, некоторые молчащие мутации и некоторые потенциально клинически значимые мутации расположены в экзонах 27 и 28 гена фактора Виллебранда у лиц с болезнью Виллебранда. Варианты этих последовательностей в псевдогене фактора Виллебранда могли быть конвертированы в ген фактора Виллебранда. Частота межхромосомных обменов на сегодняшний день неизвестна [2, 4, 5].

Синтез фактора Виллебранда происходит в клетках эндотелия и мегакариоцитах костного мозга. Синтезированный фактор хранится в тельцах Вайбеля – Паладе эндотелиальных клеток и α -гранулах тромбоцитов. Фактор Виллебранда состоит из структурных доменов, расположенных в следующем порядке: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK и соответствующих связующих участков [6].

Первые четыре домена (D1, D2, D и D3) предназначены для регуляции сборки мультимеров (множественные мономеры, удер-

живаемые вместе через нековалентные связи). Домены D и D3 также позволяют фактору Виллебранда связываться с другим белком свертывания крови — коагуляционным фактором VIII (FVIII). FVIII переносится фактором Виллебранда по кровотоку в неактивной форме. В случае повреждения сосуда и возникновения пускового момента (триггера) для коагуляции FVIII отделяется от фактора Виллебранда в зоне повреждения и образует комплекс с коагуляционным фактором IX. Домен A1 фактора Виллебранда дает возможность образовывать связь с гликопротеином GpIb, находящимся на поверхности тромбоцитарной мембраны. Это взаимодействие стабилизирует тромбоциты и в свою очередь способствует взаимодействию между рецепторами тромбоцитов и их лигандами. Благодаря домену A3, который отвечает за образование связи с коллагеном, фактор Виллебранда фиксируется к стенкам кровеносных сосудов при нарушении целостности эндотелиальной выстилки и обнажении коллагеновых волокон. В целом функциональные особенности доменов, образующих структуру фактора Виллебранда, определяют реализацию специфических свойств этого белка свертывающей системы крови: позволяют ему доставлять FVIII к месту повреждения стенки сосуда, фиксироваться к коллагену в месте нарушения целостности эндотелия и способствовать агрегации тромбоцитов [1, 6].

После отщепления сигнального пептида субъединицы фактора Виллебранда димеризуются в эндоплазматическом ретикулуме. Когда димеры фактора Виллебранда поступают в аппарат Гольджи, кислая среда и высокая концентрация ионов Ca^{2+} стимулируют образование мультимеров фактора Виллебранда посредством образования дисульфидных связей между доменами D3. Увеличивающийся мультимер фактора Виллебранда выстраивается в правостороннюю спираль, сворачиваясь в трубчатую конформацию для хранения в тельцах Вайбеля – Паладе. При контакте и слиянии телец Вайбеля – Паладе с эндотелиальной мембраной pH среды поднимается до 7,4 и мультимеры фактора Виллебранда теряют трубчатую конформацию, распускаются

в длинные нити. Протеаза ADAMTS13 расщепляет связь Y1605-M1606 в домене A2, что приводит к быстрой трансформации мультимеров высокой молекулярной массы в более мелкие структуры (содержащие около 40 мономеров) с молекулярной массой менее 10 000 кДа. В результате регулирующего действия протеазы ADAMTS13 в сосудистом русле циркулируют молекулы фактора Виллебранда различной молекулярной массы (от единичных димеров низкой молекулярной массы до полимеров высокой молекулярной массы, состоящих из 20 и более димеров) [6].

В последовательность фактора Виллебранда включено 234 остатка цистеина (8,3%), что в четыре раза выше среднего показателя для белков человека. Цистеин способствует организации доменов, которые формируют структуру фактора Виллебранда. Некоторые остатки цистеина образуют дисульфидные мостики во время синтеза, но подвержены редукции во время секреции (позиции 889, 898, 2448, 2451, 2453, 2490, 2491, 2528 и 2533). Мутации цистеина могут влиять на различные этапы жизненного цикла фактора Виллебранда [7].

Исследования, основанные на методе микроскопии с высоким разрешением, показали, что фактор Виллебранда циркулирует в глобулярной форме в условиях низкого напряжения скоростей (сил) сдвига, но переходит в удлиненную форму под действием повышенных гидродинамических сил сдвига. Эти структурные изменения имеют решающее значение для реализации функций фактора Виллебранда и наиболее ярко проявляются во взаимодействии с тромбоцитами и протеолитическим ферментом ADAMTS13 [8]. Также было продемонстрировано, что напряжение сдвига оказывает ряд других важных воздействий на фактор Виллебранда. Во-первых, при усилении напряжения сдвига на фактор Виллебранда производится перегруппировка дисульфидных мостиков в С-концевой части белка, что способствует включению новых молекул в собранные на поверхности сосудов полимерные нити фактора Виллебранда. Следует отметить, что эта дисульфидная реконфигурация, связанная с напряжением сдвига, может регулироваться при помощи ранее неизвестной функции ADAMTS13, то есть под воздействием

тиолредуктазы, расположенной в С-концевой области ADAMTS13 [9]. Во-вторых, вытянутая нить фактора Виллебранда гораздо более восприимчива к окислению метионина в доменах А в присутствии активных форм кислорода. После окисления метионина функциональные свойства фактора Виллебранда существенно изменяются. Он становится более эффективным при взаимодействии с тромбоцитами и более устойчивым к воздействию ADAMTS13 [10]. Наконец, две группы ученых одновременно сообщили о влиянии напряжения сдвига на клиренс фактора Виллебранда. Воздействие напряжения сдвига превращает фактор Виллебранда в лиганд для рецепторов макрофагов, что приводит к увеличению поглощения фактора Виллебранда макрофагами [11, 12]. Тем не менее механизм утилизации фактора Виллебранда на сегодняшний день до конца не ясен.

Фактор Виллебранда циркулирует как глобулярный протеин, большая часть гликановых структур которого сиалирована. В этой форме фактор Виллебранда распознается двумя различными рецепторами, которые могут выступать посредниками при его удалении из кровообращения: CLEC4M — на эндотелиальных клетках и Siglec-5 — на макрофагах [13]. Стресс-индуцированное напряжение сдвига разворачивает фактор Виллебранда местом связывания — LRP1-рецептором макрофагов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили участие LRP1-рецептора в поглощении фактора Виллебранда в макрофагах. Некоторые мутации в гене фактора Виллебранда (мутация p.R1205H (болезнь Виллебранда 1-го типа, подтип Виценца) или мутации p.R1306Q и p.V1316M (болезнь Виллебранда 2В типа)) обуславливают взаимодействие специфических участков фактора Виллебранда с LRP1-рецепторами макрофагов в отсутствие напряжения сдвига, что может приводить к ускоренному выведению фактора Виллебранда из циркуляции [14]. Неизвестно, ограничена ли связь мутированного фактора Виллебранда с LRP1-рецепторами макрофагов, или свой вклад в его элиминацию могут вносить и другие типы клеток, имеющие LRP1-рецепторы, такие, например, как гепатоциты. При десиализации гликановых

структур фактор Виллебранда раскрывает терминальный остаток галактозы, что позволяет эффективно взаимодействовать с ASGPR-рецепторами на макрофагах и гепатоцитах, реализуя еще один путь элиминации. Следует отметить, что рецепторы, ответственные за дискордантный клиренс фактора Виллебранда у лиц с группами крови 0 и не 0, пока не идентифицированы [15].

Фактор Виллебранда играет важную роль в агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию, а в случае повреждения — к субэндотелиальным структурам кровеносных сосудов в условиях высоких скоростей сдвига жидкости. Как уже отмечалось, адгезия обеспечивается за счет взаимодействия специфического локуса домена А1 фактора Виллебранда с рецептором мембраны тромбоцита GpIb. Высказано предположение, что высокая скорость сдвига крови активирует домен А1 путем растяжения мультимера фактора Виллебранда, уже связанного с коллагеном стенки сосуда, в нитчатую структуру. Взаимодействие между тромбоцитарным рецептором GPIb и фактором Виллебранда может быть имитировано путем добавления антибиотика ристоцетина, который способствует связыванию фактора Виллебранда с рецептором GPIb, присутствующим в свежей или формалин-фиксированной суспензии тромбоцитов [14, 16, 17].

Фактор Виллебранда может также выступать в качестве лиганда для крупного тромбоцитарного интегрина $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa), тем самым внося свой вклад в процесс агрегации тромбоцитов. Когда тромбоциты связываются с фактором Виллебранда, они активируются и подвергаются конформационным изменениям. Это изменение формы тромбоцитов вызывает ряд эффектов, в том числе быстрый выброс из гранул тромбоцитов коллагена и АДФ, что способствует дальнейшему увеличению активации тромбоцитов. Кроме того, конформационные изменения индуцируют экспрессию активных GPIIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов, вследствие чего тромбоциты могут фиксироваться к фактору Виллебранда или фибриногену и формировать тромбоцитарные агрегаты [2, 17].

Фактор Виллебранда защищает фактор VIII от протеолитической деградации, продлевая пе-

риод его полураспада в циркуляции, и эффективно направляет фактор VIII к месту повреждения эндотелия сосудистой стенки. Каждый мономер фактора Виллебранда имеет один локус связывания, расположенный в начальном участке (состоящем из 272 аминокислот) домена D, который может взаимодействовать с одной молекулой фактора VIII. Изменение уровня фактора Виллебранда в плазме, как правило, но не всегда, связано со сходным изменением уровня FVIII [18, 19].

Широко обсуждается взаимосвязь между фактором Виллебранда и атеротромботическими осложнениями, что обусловлено функциональной способностью фактора Виллебранда стимулировать адгезию тромбоцитов в условиях высоких скоростей сдвига и принимать таким образом участие в формировании тромба на поверхности атеросклеротической бляшки. Напротив, длительное время предполагалось, что связь между венозным тромбозом и фактором Виллебранда незначительна и опосредована, главным образом, действием фактора VIII. Однако, как было отмечено выше, существует устойчивая выраженная взаимосвязь между уровнем фактора VIII и фактором Виллебранда, выступающим в качестве белка-носителя для фактора VIII. Таким образом, высокий уровень фактора Виллебранда обеспечивает условия для поддержания высокого уровня фактора VIII, что, в свою очередь, создает предпосылки для более высокого риска тромботических осложнений [20, 21].

Роль фактора Виллебранда, как самостоятельного фактора риска в патогенезе венозных тромбозов, также активно изучается [22]. Тем не менее механизм, посредством которого фактор Виллебранда участвует в реализации венозного тромбоза, понятен только отчасти. Сделано предположение [23], что помимо известного механизма взаимодействия фактора Виллебранда с тромбоцитами, опосредованного рецептором GP-1ba, в условиях венозного кровотока могут активироваться иные, еще не идентифицированные тромбоцитарные рецепторы. Более того, предложена концепция так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек [24, 25], которые формируются при повреждении сосудов и состоят из сетки ДНК-волокон, содержащей цитруллирован-

ные гистоны, которые реализуют протромботическую активность этих ловушек [24]. Ловушки способны захватывать плазменные белки, включая фактор Виллебранда, и синергировать фиксацию тромбоцитов, образуя комплексы, выявляемые в составе венозного тромба [25].

Эпидемиологические исследования роли фактора Виллебранда в развитии церебральных окклюзионных осложнений дали неоднозначные результаты [26]. Однако при исследовании инсульта в экспериментальных мышинных моделях было установлено, что отсутствие фактора Виллебранда защищает мышей от ишемии мозга [27, 28].

Первоначально, как и в случае с венозным тромбозом, связь между фактором Виллебранда и воспалением считалась непрямой. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что фактор Виллебранда может выступать в качестве адгезивной поверхности для лейкоцитов посредством взаимодействия с гликопротеиновым лигандом Р-селектина 1 и β_2 -интегринами [29]. Кроме того, мультимерные нити фактора Виллебранда с фиксированными на них тромбоцитами эффективно адгезируют лейкоциты даже в условиях высокого напряжения сдвига и образование данных комплексов играет важную роль для экстравазации лейкоцитов [30].

Следует обратить внимание, что информация о роли фактора Виллебранда в воспалительных процессах получена в основном в исследованиях на животных с использованием различных моделей, таких как атеросклероз, заживление ран, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, цитокиноиндуцированный менингит и инсульт [31, 32].

Активно изучается роль фактора Виллебранда в процессе ангиогенеза. Было продемонстрировано, что отсутствие фактора Виллебранда способствует ангиогенным процессам, что иллюстрируется значимым повышением пролиферации эндотелиальных клеток при отсутствии фактора Виллебранда в моделях *in vitro*. Молекулярная основа этого эффекта до сих пор не ясна. Экспериментальные данные указывают на фактор Виллебранда как на ингибитор ангиогенеза, зависящего от сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF),

реализующего свое действие через внутриклеточные и внеклеточные механизмы с участием avb3 и ангиопоэтина-2, которые служат лигандами для фактора Виллебранда. Однако в данном процессе могут быть задействованы и другие пути. Например, протеины галектин-1 и галектин-3 обладают проангиогенным эффектом, особенно в отношении ангиогенеза опухоли [33]. Поскольку по крайней мере часть когорты галектинов связана с фактором Виллебранда как внутри, так и снаружи эндотелия, существует вероятность, что фактор Виллебранда может оказывать влияние на ангиогенез через эти галектины. Кроме того, два других регулятора роста сосудов, экспрессирующиеся в эндотелиальных клетках, были идентифицированы как кофакторы, взаимодействующие с фактором Виллебранда, — это фактор роста соединительной ткани и белок-7-связывающий инсулиноподобный фактор роста [34]. Пока не ясно, является ли влияние фактора Виллебранда на ангиогенез количественным или качественным эффектом, но, тем не менее, можно предположить, что его роль каким-то образом связана с ангиодисплазией, которая присуща пациентам с болезнью Виллебранда. Ангиодисплазия может проявляться сосудистой мальформацией, обусловленной нарушением процесса ангиогенеза, а также геморрагическим диатезом, которые чаще всего наблюдаются у пациентов с полным или почти полным отсутствием крупных мультимеров фактора Виллебранда (болезнь Виллебранда 2А и 3-го типов) и в некоторых ситуациях, связанных с развитием синдрома Виллебранда [35]. Причина, по которой дефицит мультимеров фактора Виллебранда высокой молекулярной массы приводит к развитию сосудистой мальформации, не известна [36].

Полагают, что фактор Виллебранда, депонированный в эндотелии, ограничивает пролиферацию клеток, индуцированную эндотелиальным фактором роста VEGF. Тем не менее в отношении других клеток был отмечен противоположный эффект. При повреждении стенки крупного сосуда фактор Виллебранда может проникать в интиму и вступать в контакт с гладкомышечными клетками. Депонирование фактора Виллебранда в инти-

ме связано с ее утолщением, что указывает на то, что фактор Виллебранда способствует пролиферации клеток. Исследования *in vitro* показали, что фактор Виллебранда непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предоставляя, таким образом, логическое объяснение для наблюдаемой гиперплазии [37].

Список литературы

1. Колосков А.В. Болезнь Виллебранда // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 11. – С. 43–48. [Koloskov AV. Von Willebrand disease. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke*. 2017;19(11):43-48. (In Russ.)]
2. Колосков А.В., Столица А.А., Филиппова О.И. Болезнь Виллебранда у женщин // Medline.ru. – 2013. – Т. 14. – С. 113–134. [Koloskov AV, Stolitsa AA, Philippova OI. Von Willebrand disease in women. *Medline.ru*. 2013;14:113-134. (In Russ.)]
3. Ng C, Motto D, Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(13):2029-2037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-528398>.
4. Patracchini P, Calzolari E, Aiello V, et al. Sublocalization of von Willebrand factor pseudogene to 22q11.22-q11.23 by *in situ* hybridization in a 46X t(X;22)(pter;q11.21) translocation. *Hum Genet*. 1989;83(3):264-266.
5. Eikenboom JC, Vink T, Briet E, et al. Multiple substitutions in the von Willebrand factor gene that mimic the pseudogene sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(6):2221-2224.
6. Springer T. Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*. 2014;124(9):1412-1425. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-378638>.
7. Shapiro SE, Nowak AA, Wooding C, et al. The von Willebrand factor predicted unpaired cysteines are essential for secretion. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):246-254. <https://doi.org/10.1111/jth.12466>.
8. Springer TA. Biology and physics of von Willebrand factor concatamers. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):130-143. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04320.x>.
9. Yeh HC, Zhou Z, Choi H, et al. Disulfide bond reduction of von Willebrand factor by ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*. 2010;8(12):2778-2788. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04094.x>.
10. Fu X, Chen J, Gallagher R, et al. Shear stress-induced unfolding of von Willebrand factor accelerates oxidation of key methionine residues in the A1A2A3 region. *Blood*. 2011;118(19):5283-5291. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-331074>.
11. Rastegarlarlari G, Pegon JN, Casari C, et al. Macrophage LRP1 contributes to the clearance of von Willebrand factor. *Blood*. 2012;119(9):2126-2134. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-373605>.

12. Castro-Nunez L, Dienava-Verdoodt I, Herczenik E, et al. Shear stress is required for the endocytic uptake of the factor VIII-von Willebrand factor complex by macrophages. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1929-1937. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04860.x>.
13. van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII *in vivo*. *Blood.* 2008;112(5):1704-1712. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-133181>.
14. Casari C, Lenting PJ, Wohner N, et al. Clearance of von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):202-211. <https://doi.org/10.1111/jth.12226>.
15. Casari C, Du V, Wu YP, et al. Accelerated uptake of VWF/platelet complexes in macrophages contributes to VWD type 2B-associated thrombocytopenia. *Blood.* 2013;122(16):2893-2902. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-493312>.
16. Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы) // *Medline.ru.* – 2012. – Т. 13. – № 2. – С. 493–514. [Filippova OI, Koloskov AV, Stolitsa AA. Testing of platelet function (review). *Medline.ru.* 2012;13(2):493-514. (In Russ.)]
17. Сапаркина М.В., Колосков А.В., Филиппова О.И., Столица А.А. Нарушение функции тромбоцитов как причина геморрагического диатеза у женщин // *Medline.ru.* – 2012. – Т. 13. – № 3. – С. 841–852. [Saparkina MV, Koloskov AV, Filippova OI, Stolitsa AA. Platelets dysfunction as the cause of hemorrhagic diathesis in women. *Medline.ru.* 2012;13(3):841-852. (In Russ.)]
18. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345(8943):152-155.
19. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood.* 1998;92(11):3983-3996.
20. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010;149(6):824-833. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x>.
21. Campos M, Buchanan A, Yu F, et al. Influence of single nucleotide polymorphisms in factor VIII and von Willebrand factor genes on plasma factor VIII activity: the ARIC Study. *Blood.* 2012;119(8):1929-1934. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-383661>.
22. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med.* 2002;113(8):636-642.
23. Chauhan AK, Kisucka J, Lamb CB, et al. Von Willebrand factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins. *Blood.* 2007;109(6):2424-2429. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-028241>.
24. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15880-15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>.
25. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777-1783. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242859>.
26. van Schie MC, van Loon JE, de Maat MP, Leebeek FW. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):899-908. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04243.x>.
27. Kleinschnitz C, De Meyer SF, Schwarz T, et al. Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke. *Blood.* 2009;113(15):3600-3603. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180695>.
28. Zhao BQ, Chauhan AK, Canault M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. *Blood.* 2009;114(15):3329-3334. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213264>.
29. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood.* 2006;108(12):3746-3752. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-010322>.
30. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):562-570. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x>.
31. Methia N, Andre P, Denis CV, et al. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood.* 2001;98(5):1424-1428.
32. Noubade R, del Rio R, McElvany B, et al. von Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol.* 2008;173(3):892-900. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080001>.
33. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011;117(3):1071-1080. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264507>.
34. Pi L, Shenoy AK, Liu J, et al. CCN2/CTGF regulates neovessel formation via targeting structurally conserved cystine knot motifs in multiple angiogenic regulators. *FASEB J.* 2012;26(8):3365-3379. <https://doi.org/10.1096/fj.11-200154>.
35. Колосков А.В. Этиология и патогенез синдрома Виллебранда // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 16–19. [Koloskov AV. Causality and pathogenic mechanisms of acquired von Willebrand syndrome. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke.* 2017;19(5):16-19. (In Russ.)]

36. Slaughter MS. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010;3(6):618-624. <https://doi.org/10.1007/s12265-010-9222-6>.

37. Zhang X, Meng H, Blaivas M, et al. von Willebrand factor permeates small vessels in ADASIL and inhibits smooth muscle gene expression. *Transl Stroke Res.* 2012;3(1):138-145.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Екатерина Владимировна Чернова / Ekaterina Chernova

Тел. / Tel.: +7(921)9764153

E-mail: katerynachernova@mail.ru

ORCID iD: 0000-0002-3791-4506