

Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии

Р.Р. Хисматуллин^{1*}, Р.И. Литвинов²

¹Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Департамент клеточной биологии Медицинского факультета, Пенсильванский университет, г. Филадельфия, Соединённые Штаты Америки

Реферат

Тромбозы становятся причиной и осложнением многих сердечно-сосудистых заболеваний, а их распространённость остаётся лидирующей в структуре заболеваемости и смертности в России и во всём мире. Современные фундаментальные и клинические исследования существенно дополнили традиционные представления о механизмах тромбообразования. Прежде всего, переосмыслена триада Вирхова, в которой, по новым данным, ведущая роль отведена сосудистому повреждению, а замедление кровотока играет первостепенную роль в формировании лишь венозных, но не артериальных, тромбов. В последние годы детально исследованы механизмы эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе тромбозов, ассоциированных с воспалительным (иммунотромбоз) и атеросклеротическим (атеротромбоз) поражением сосудистой стенки. Расшифрованы клеточные и молекулярные механизмы приобретённой гиперкоагулемии и наследственной тромбофилии. Подвергается пересмотру традиционное представление о делении тромбов на «красные» (венозные, состоящие из фибрина и эритроцитов) и «белые» (артериальные, тромбоцитарные). Показано, что эритроциты могут занимать большую часть объёма не только венозных, но и артериальных тромбов, и играть важную роль в реакциях тромбообразования. Активно исследуется процесс сжатия (контракции, ретракции) тромбов, вызванный сокращением активированных тромбоцитов, изменяющий строение тромба и влияющий на течение и исход тромбоза. Глубокое понимание патогенеза тромбозов с учётом современных представлений необходимо для эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения тромботических состояний.

Ключевые слова: тромбоз, артериальный тромб, венозный тромб, иммунотромбоз, обзор.

Для цитирования: Хисматуллин Р.Р., Литвинов Р.И. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии. *Казанский мед. ж.* 2023. DOI: 10.17816/KMJ497349.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ497349

Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies

R.R. Khismatullin^{1*}, R.I. Litvinov²

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, United States of America

Abstract

Thrombosis becomes the cause and complication of many cardiovascular diseases, and their prevalence remains a leader in the structure of morbidity and mortality in Russia and throughout the world. Modern fundamental and clinical research has significantly supplemented traditional ideas about the mechanisms of thrombus formation. First of all, Virchow's triad has been rethought, in which, according to new data, the leading role is assigned to vascular damage, and slowing down blood flow plays a primary role in the formation of only venous, but not

*Для переписки: rafael.khismatullin@gmail.com

Поступила 21.06.2023; принята в печать 28.08.2023;

опубликована 28.12.2023.

© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

*For correspondence: rafael.khismatullin@gmail.com

Submitted 21.06.2023; accepted 28.08.2023;

published 28.12.2023.

© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

arterial, blood clots. In recent years, the mechanisms of endothelial dysfunction underlying thrombosis associated with inflammatory (immunothrombosis) and atherosclerotic (atherothrombosis) damage to the vascular wall have been studied in detail. The cellular and molecular mechanisms of acquired hypercoagulability and hereditary thrombophilia have been deciphered. The traditional concept of dividing blood clots into “red” (venous, consisting of fibrin and red blood cells) and “white” (arterial, platelet) is being revised. It has been shown that red blood cells can occupy most of the volume of not only venous, but also arterial thrombi, and play an important role in thrombus formation reactions. The process of compression (contraction, retraction) of blood clots, caused by contraction of activated platelets, changing the structure of the blood clot and affecting the course and outcome of thrombosis, is being actively studied. A deep understanding of the pathogenesis of thrombosis, taking into account modern concepts, is necessary for effective prevention, early diagnosis and treatment of thrombotic conditions.

Keywords: thrombosis, arterial thrombus, venous thrombus, immunothrombosis, review.

For citation: Khisमतullin RR, Litvinov RI. Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies. *Kazan Medical Journal*. 2023. DOI: 10.17816/KMJ497349.

Актуальность

Тромбоз — прижизненное образование патологического обтурационного сгустка крови в кровеносном сосуде среднего или крупного калибра, а также множественных макро- и/или микросгустков, нарушающих региональный кровоток. Тромбозы становятся причиной смертельно опасных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как церебральная ишемия, острая ишемическая болезнь сердца и острая лёгочная тромбоэмболия. Заболевания системы кровообращения, включая тромбозы, — одна из ведущих причин смерти во всём мире, уносящая 17,5 млн жизней в год [1].

В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирают около 1 млн человек, что составляет около половины в структуре смертности [2]. Во всём мире тромбозы бывают причиной смерти примерно в четвертой части случаев [3]. Предупреждение, раннее выявление и лечение тромботических заболеваний и осложнений остаётся чрезвычайно актуальной медицинской, научной и социальной проблемой [4, 5].

Клеточные и молекулярные механизмы тромбоза. Триада Вирхова

Патогенетическая триада, лежащая в основе тромбоза, включает изменение состава крови по типу гиперкоагуляции, повреждение сосудистой стенки и замедление тока крови (рис. 1). Эта классическая концепция, известная под названием триады Вирхова и датированная XIX веком [6], сохранила своё значение до наших дней, хотя и с существенными дополнениями [7]. По современным представлениям, из компонентов триады ведущую роль в развитии тромбоза играет повреждение сосудистой стенки, а замедление кровотока имеет значение только для венозных тромбозов, тогда как артериальный тромбоз, напротив, сочетается с высокой скоростью кровотока [8].



Рис. 1. Триада Вирхова и венозный тромбоз

Механическое или биологическое повреждение сосудистой стенки — главная причина тромбоза
В норме неповреждённые (неактивированные) эндотелиоциты, выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладают противотромботическими свойствами, которые обусловлены несколькими механизмами. Монослой эндотелиоцитов образует физический барьер между тромбогенным субэндотелием, с одной стороны, и тромбоцитами и белками свёртывающей системы крови — с другой. Интактные эндотелиальные клетки секретируют простациклин и оксид азота, ингибирующие агрегацию тромбоцитов [9, 10]. Кроме того, эндотелиоциты синтезируют физиологические антикоагулянты — тромбомодулин и протеин S [11], а также секретируют в кровь t-PA — фибринолитический фермент, тканевый активатор плазминогена [12].

В патологических условиях эндотелий может повреждаться механически при травме [13] или активироваться биологически, например при атеросклерозе или под действием вирусов, эндотоксина либо воспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона γ) [14], образовавшихся в результате инфекции и системного или локального воспаления. Повреждённый или активированный эндотелий из нейтральной или антитром-

ботической сосудистой выстилки становится протромботической поверхностью, с которой контактирует кровь.

В условиях патологии эндотелий может экспрессировать тканевой фактор, который запускает каскад коагуляции по внешнему пути [15, 16], а также секретировать белок PAI-1, ингибирующий фибринолиз [17]. Сосудистое повреждение приводит к обнажению субэндотелиальных компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фактор Виллебранда, опосредующих адгезию тромбоцитов и вызывающих их активацию. Стимулированный или повреждённый эндотелий экспрессирует молекулы клеточной адгезии (E-селектин, ICAM-1, P-селектин), что делает его гиперадгезивным для лейкоцитов [18–20]. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспрессируют и секретируют хемотаксические цитокины (интерлейкин-8, фактор активации тромбоцитов), которые стимулируют аккумуляцию, активацию и адгезию лейкоцитов на сосудистой стенке [21, 22]. Указанные реакции инициируют развитие воспалительных тромбозов, или имунотромбозов.

Таким образом, в состоянии покоя сосудистая стенка поддерживает кровь в жидком состоянии, однако в ответ на повреждение, механическое или биологическое, приобретает протромботические свойства, возникшие в результате филогенеза (эволюционного защитного механизма) и изначально направленные на образование гемостатического сгустка крови и остановку кровотечения. При многих патологических состояниях, изменяющих структуру и функциональное состояние эндотелия, адаптивные гемостатические реакции становятся патогенными и способствуют образованию обтурационных тромбов.

Эндотелиальная дисфункция и/или нарушение целостности монослоя эндотелиальных клеток лежат в основе многочисленных сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений, чаще всего связанных с воспалительным и/или атеросклеротическим поражением сосудистой стенки.

Изменения клеточного и белкового состава крови, вызывающие гиперкоагуляцию

В результате разнообразных регуляторных, фармакологических или патологических воздействий свёртываемость крови способна понизиться (гипокоагуляция) или повыситься (гиперкоагуляция). Гипо- и гиперкоагуляцию можно обнаружить с помощью лабораторных тестов и/или по клиническим проявлениям

в виде, соответственно, геморрагического синдрома или тромбоза. И гипо-, и гиперкоагуляция могут быть как наследственными, так и приобретёнными. Гиперкоагуляция — одно из условий и один из важнейших механизмов развития тромбозов различной этиологии.

Наследственную гиперкоагуляцию обозначают термином «тромбофилия», отражающим, по контрасту с гемофилией, важную роль врождённой гиперкоагуляции в предрасположенности к тромбозам. В основе тромбофилии часто лежат генетические полиморфизмы или мутации, снижающие концентрацию и/или активность физиологических антикоагулянтов, которые тормозят образование тромбина в области сосудистого повреждения [23]. К примеру, установлена связь между дефицитом антитромбина III и повышенным риском венозных тромбозов [24]. Известно более 250 мутаций гена *SERPINC1* на хромосоме 1q, которые вызывают дефицит антитромбина III [25]. Хотя распространённость дефицита антитромбина III сравнительно невелика (0,02–0,2% в общей популяции), врождённый недостаток антитромбина III был выявлен у 1% пациентов с венозными тромбозами [26].

Активированный протеин C в комплексе с кофактором, протеином S, — физиологический антикоагулянт, который подавляет образование тромбина путём расщепления факторов Va и VIIIa [27]. Соответственно, дефицит протеина C и/или протеина S ассоциирован с высоким риском венозных тромбозов вследствие тромбинемии [28, 29]. Накоплены данные о более чем 200 различных мутациях, затрагивающих либо ген протеина C (*PROC*) на хромосоме 2, либо ген протеина S (*PROS1*) на хромосоме 3. Распространённость врождённого дефицита протеинов C и S составляет порядка 0,1–0,4% общей популяции [30].

Помимо наследственных дефектов физиологических антикоагулянтов, важную роль в развитии тромбофилии играют генетические аномалии факторов свёртывания крови. Так, лейденская мутация фактора V характеризуется точечной мутацией (G1691A) в экзоне 10 гена *F5* [31]. Это изменение в гене приводит к отсутствию в белке, факторе V, одного из участков (Arg506), чувствительных к расщеплению фактора V под действием активированного протеина C, что существенно ослабляет способность этого протеина подавлять образование тромбина [32, 33]. Как следствие, риск венозных тромбозов увеличивается примерно в 7 раз у людей, гетерозиготных по лейденской мутации, и до 80 раз — у гомозиготных [26, 33].

Известен полиморфизм гена протромбина G20210A, который, так же как и лейденская мутация, распространён преимущественно в европейской популяции. Этот полиморфизм приводит к повышению уровня протромбина в плазме и многократно повышает риск венозного тромбоза [34].

Точечная мутация гена *F9* (R338L) приводит к существенному повышению уровня фактора IX в крови, который также ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений [35].

Приобретённая гиперкоагуляция встречается чаще наследственных тромбофилий и может иметь самые разные причины: инфекции, оперативные вмешательства, приём лекарственных средств, отравления, укусы рептилий и множество других [36]. Гиперкоагуляция, связанная с приёмом пероральных контрацептивов или гиперэстрогемией при беременности, развивается в результате повышенного синтеза факторов свёртывания крови и сниженного образования антитромбина III [37]. Злокачественные новообразования также способствуют гиперкоагуляции, поскольку опухолевые клетки способны экспрессировать тканевой фактор и секретировать другие прокоагулянты [38].

К числу аутоиммунных патологических состояний с изменённым составом крови, которые сочетаются как с венозными, так и с артериальными тромбозами, относят антифосфолипидный синдром и гепарин-индуцированную тромбоцитопению [36]. Причина тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом — циркулирующие аутоантитела, связывающиеся с фосфолипидами клеточных мембран эндотелиоцитов и тромбоцитов, что вызывает их активацию. Кроме того, антифосфолипидные антитела связываются с эпитопами фосфолипид-связывающих белков (β_2 -гликопротеин, аннексин V), что приводит к дополнительной активации тромбоцитов, стимуляции эндотелиоцитов и последующей выработке прокоагулянтов [39].

Иммунная гепарин-индуцированная тромбоцитопения развивается у части пациентов (до 5%), леченых нефракционированным гепарином. При этой патологии происходит выработка аутоантител в ответ на образование комплексов отрицательно заряженного гепарина и положительно заряженного белка — тромбоцитарного фактора 4 (PF4), который секретируется активированными тромбоцитами. Эти аутоантитела способны связываться с комплексами PF4 и гликозаминогликанов на поверхности моноцитов, клеток эндотелия и тромбоцитов, что приводит к гиперкоагуляции. Иммунная акти-

вация тромбоцитов вызывает их потребление в составе тромбов и/или усиленной элиминации из кровотока, что обуславливает тромбоцитопению. Как результат множественной иммунной активации клеток крови и эндотелиоцитов, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении развивается (про)тромботическое состояние, которое сохраняется долгое время после отмены гепарина [39].

При протромботических состояниях активированные тромбоциты секретируют широкий спектр биоактивных молекул, которые играют важную роль не только в образовании тромбов [аденозиндифосфат (АДФ) и тромбоксан A_2], но и в воспалении (провоспалительные цитокины) [40]. Активация тромбоцитов приводит к реорганизации их мембраны, что сопровождается экстернализацией фосфатидилсерина и превращением мембраны в матрицу для сборки ферментных комплексов свёртывания крови [41].

Одновременно происходят экспрессия и активация интегрина $\alpha IIb\beta 3$, обеспечивающего связывание фибриногена и агрегацию тромбоцитов, а также транслокация P-селектина из α -гранул на поверхность тромбоцитов [41, 42]. Повышенная экспрессия P-селектина при гиперкоагуляции играет важную роль в образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, прежде всего благодаря связыванию P-селектина со специфическим белковым лигандом (PSGL-1) на поверхности лейкоцитов [43–45]. Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в кровотоке — важный маркер воспалительных протромботических состояний различной этиологии [46].

Роль нарушений кровотока в развитии тромбозов

Связь нарушений гемодинамики, свёртываемости крови и тромбозов — наименее изученный аспект триады Вирхова, хотя известно, что турбулентность или застой крови бывают ведущими патогенетическими факторами при венозных тромбозах [7]. Стаз и турбулентность кровотока имеют разнообразные патофизиологические последствия, совокупность которых предрасполагает к внутрисосудистому фибринообразованию.

Во-первых, нарушения кровотока стимулируют активацию эндотелиальных клеток и усиливают их прокоагулянтную активность с последующей экспрессией тканевого фактора [47]. Экспрессия гена тканевого фактора обусловлена повышенной транскрипцией в ответ на активацию внутриклеточных сигнальных систем, запускаемых механочувстви-

тельными структурами клеточной мембраны [48], такими как механочувствительные катионные каналы Piezo1 [49]. Длительная иммобилизация, приводящая к замедлению кровотока в венах, вызывает снижение экспрессии периклапанными эндотелиоцитами факторов транскрипции FOXC2 и PROX1, что вызывает повышение локальной концентрации протромботических белков (фактора Виллебранда, Р-селектина, ICAM-1) и снижение уровня антикоагулянтов (протеина С, ингибитора пути тканевого фактора — TFPI) [50].

Во-вторых, застой крови создаёт условия для продолжительного контакта тромбоцитов и лейкоцитов с эндотелием. Степень маргинации (краевого стояния) и концентрация тромбоцитов и лейкоцитов вблизи сосудистой стенки существенно возрастают при замедлении кровотока [51], что усиливает способность обоих типов клеток к взаимодействию с компонентами целой или повреждённой сосудистой стенки [52].

Более того, в условиях застоя крови тромбоциты могут быть дополнительно активированы веществами, которые высвобождаются из агрегированных и деформированных эритроцитов, прежде всего аднозинтрифосфатом (АТФ) и АДФ [52]. Известно, что стаз крови, вызывая локальную гипоксию, усугубляет воспалительное повреждение эндотелия, при котором эндотелиоциты экспрессируют тканевой фактор в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1) [53].

Кроме того, при гипоксии, вызванной стазом, эндотелиоциты сверхэкспрессируют молекулы Р-селектина, что способствует адгезии лейкоцитов через белок PSGL-1 [24]. Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке при воспалении, а также взаимодействие лейкоцитов с эритроцитами в условиях застоя крови могут увеличивать сопротивление кровотоку и ещё больше тормозить его [54]. В совокупности все эти обстоятельства предрасполагают к формированию тромбов и усугубляют тромботическую окклюзию [55].

Помимо клеточных эффектов, стаз крови замедляет «вымывание» активированных факторов свёртывания из очага повреждения сосудистой стенки и препятствует притоку физиологических антикоагулянтов. Известно, что замедление скорости кровотока увеличивает локальную концентрацию мономеров и растворимых олигомеров фибрина, что создаёт условия для интенсивного формирования протромбофибрилл и фибриновых волокон [56].

Важно отметить, что стаз крови играет ключевую роль в патогенезе венозного тромбоза,

в то время как для артериальных тромбов этот элемент триады Вирхова неприменим [8], поскольку в артериях, особенно стенозированных, скорость тока крови намного выше, чем в венах [55, 57–61].

Тромбогенные механизмы, связанные с высокой скоростью кровотока, включают, прежде всего, гидродинамическую активацию тромбоцитов через механочувствительные кальциевые каналы [62], а также активацию и механическое развёртывание больших молекул фактора Виллебранда на поверхности эндотелия и в обнажённом субэндотелии [63].

Существуют и другие, ещё более сложные функциональные взаимосвязи между нарушениями гемодинамики и протромботическими изменениями клеток крови, эндотелиоцитов и белкового состава крови, включая локальную концентрацию про- и антикоагулянтов. В сочетании с другими компонентами триады Вирхова они создают патогенетическую основу артериальных и венозных тромбозов.

Артериальные и венозные тромбы.

Тромбоз

Артериальный тромбоз

Риск возникновения и выраженность клинических проявлений артериального тромбоза зависит, прежде всего, от врождённой предрасположенности артерии к развитию тромбоза (особенности гемодинамики, диаметр, извилистость, наличие бифуркаций и турбулентность кровотока) и гипоксической устойчивости тканей, кровоснабжаемых соответствующей артерией [60]. Наиболее уязвимы с точки зрения острого артериального тромбоза и клинически важны следующие сосуды: коронарные артерии (их тромбоз вызывает инфаркт миокарда), артерии головного мозга (тромбоз ведёт к ишемическому инфаркту головного мозга, или инсульту) и артерии нижних конечностей (тромбоз может стать причиной гангрены).

Артериальный тромбоз чаще всего обусловлен атеросклерозом — длительно текущим патологическим процессом, который поражает артерии крупного и среднего калибра и характеризуется инфильтрацией артериальной стенки липопротеинами, накоплением в ней моноцитов и макрофагов, вместе с другими компонентами образующих атеросклеротическую бляшку, выбухающую в просвет сосуда. При эрозии или разрыве фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки кровь контактирует с прокоагулянтными субэндотелиальными структурами (макрофагами, экспрессирующими тканевой фактор, коллагеном и др.), что при-

водит к отложению фибрина, а также к адгезии, активации и агрегации тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов. В случае нарушения целостности эндотелиального слоя адгезивные рецепторы тромбоцитов связываются с белками субэндотелия, такими как коллаген, фактор Виллебранда, ламинин, фибронектин и тромбоспондин [64]. Тромбоциты имеют два белковых рецептора к коллагену: гликопротеин VI и интегрин $\alpha_2\beta_1$ [65]. Кроме прямого взаимодействия с коллагеном, адгезия тромбоцитов к коллагену опосредуется фактором Виллебранда [66], активные центры которого связываются как с субэндотелиальным коллагеном, так и с рецепторами тромбоцитов GPIb на поверхности покоящихся тромбоцитов [41, 67].

Активация тромбоцитов сопровождается выбросом биологически активных веществ из α - и δ -гранул тромбоцитов. Секреция δ -гранул играет особую роль в гемостазе, обеспечивая механизм положительной обратной связи, так как высвобождающийся из них АДФ стимулирует новые тромбоциты через пуриновые рецепторы P2Y₁₂ и P2Y₁ [68].

Агрегация тромбоцитов. Прилипание тромбоцитов друг к другу (агрегация) происходит после их активации и адгезии под действием физиологических индукторов, таких как АДФ, тромбин, адреналин, тромбоксан A₂ и др. Ключевую роль в агрегации тромбоцитов играет активация интегрина рецептора α IIb β 3, конформационное изменение которого приводит к его связыванию с фактором Виллебранда и, особенно, с растворимым фибриногеном, который играет роль мостика между тромбоцитами [69, 70]. Новые данные указывают на важную роль в агрегации тромбоцитов растворимых олигомерных предшественников фибрина [71]. Таким образом, агрегация опосредуется молекулами активного интегрин α IIb β 3 и фибрина (фибриногена), которые склеивают тромбоциты между собой.

Растущий фибрино-тромбоцитарный тромб усугубляет сосудистый стеноз, что приводит к повышению скорости локального кровотока [72], который становится дополнительным протромботическим фактором вследствие гидродинамического развёртывания и активации молекул фактора Виллебранда и дополнительной механической активации тромбоцитов и эндотелиоцитов. Эти и другие механизмы лежат в основе так называемого атеротромбоза артерий [7]. Атеротромбоз может осложняться отрывом тромботических и атерогенных масс, приводя к локальной или системной эмболии.

Венозный тромбоз и тромбоэмболии

Венозные тромбы чаще всего образуются в глубоких венах нижних конечностей и таза [73]. Тромбоз вены опасен не столько сам по себе, сколько тем, что при полном или частичном отрыве тромба тромботические массы могут переноситься током крови, вызывая окклюзию лёгочной артерии и её ветвей. Как осложнение венозного тромбоза, тромбоэмболия лёгочной артерии представляет собой опасное для жизни состояние, способное приводить к внезапной смерти вследствие острой лёгочно-сердечной недостаточности и кардиопульмонального рефлекса. Таким образом, в отличие от артериальных тромбозов, тяжесть клинического течения венозных тромбозов связана не с тканевой гипоксией/ишемией в зоне васкуляризации, а с тромбоэмболическими осложнениями.

Патогенетически тромбоз в венозной системе отличается от артериальных тромбозов, прежде всего, тем, что обусловлен гиперкоагуляцией и может развиваться при физически целом эндотелии в результате локального воспаления и/или стаза крови при длительной иммобилизации.

Состав и динамические свойства тромбов

Различные условия и механизмы образования тромбов обуславливают существенные различия по структуре, составу и свойствам в зависимости от локализации (артерия или вена), давности образования и состава крови [74, 75]. Традиционно принято считать, что артериальные тромбы состоят преимущественно из тромбоцитарных агрегатов (так называемые «белые» тромбы), тогда как венозные тромбы («красные») построены из фибрина и эритроцитов [76].

Однако в последние годы, с развитием методов экстракции прижизненных тромбов и их визуализации, это устаревшее представление подвергается пересмотру [60]. В современных публикациях [77–79], включая наши исследования [80, 81], показано, что эритроциты могут занимать большую часть объёма не только венозных, но и артериальных тромбов (до $\approx 80\%$ объёмной доли), в то время как содержание тромбоцитов может составлять всего $\approx 10\%$ [82]. В сложном патогенезе тромбоза один из наименее изученных процессов — ремоделирование, или сжатие (контракция, ретракция), тромбов, вызванное сокращением активированных тромбоцитов, потенциально влияющее на течение и исход тромбоза [83, 84]. Активированные тромбоциты сокращаются благодаря АТФ-зависимому взаимодействию волокон актина и мышечного миозина ПА с последующей реорганизацией цитоскелета [85]. Внутриклеточные

сократительные силы тромбоцитов передаются на фибриновую сеть через фокальные адгезивные контакты (механотрансдукция), что приводит к механическому уплотнению фибрина и «отжиму» сыворотки [86]. Контракция (ретракция) тромбов сопровождается не только уменьшением объёма и массы сгустка, но и реорганизацией его структуры.

Наиболее очевидны два структурных последствия и признака контракции [74, 87]:

1) перераспределение фибрино-тромбоцитарных агрегатов из внутреннего пространства тромба на его периферию;

2) концентрирование плотно упакованных эритроцитов в «сердцевине» тромба и изменение формы эритроцитов с двояко-вогнутой на многогранную (полиэдрическую).

Деформированные эритроциты, образовавшиеся внутри контрактированных сгустков крови и тромбов, получили название полиэдроцитов, или пьезоцитов [88].

Изменения структуры сгустков крови при контракции делают их более жёсткими и устойчивыми к механическому воздействию. Плотная упаковка полиэдроцитов и их концентрирование в центральной части снижают порозность и проницаемость сгустка, в том числе для фибринолитических ферментов, что имеет большое патофизиологическое и клиническое значение с точки зрения устойчивости к протеолизу. По совокупности существующих данных, патогенетическое значение контракции тромбов определяется минимум тремя факторами:

1) влиянием на размер тромба и его обструктивность [89];

2) изменением проницаемости и чувствительности к фибринолизу [90];

3) влиянием на механические свойства и риск эмболизации, то есть отрыва [91].

Контракция тромбов может быть нарушена при разных видах клинической патологии, особенно связанной с риском тромботических осложнений [92–95]. Наиболее важные и общие механизмы нарушения контракции сгустков крови — дисфункция тромбоцитов и изменения белкового и клеточного состава крови, среди которых ведущую роль играют тромбоцитопения и гиперфибриногенемия [75, 96].

Прижизненная контракция сгустков крови и тромбов может быть важным патогенетическим механизмом тромбоза и потенциальной терапевтической целью, а кинетика контракции *in vitro* служит интегральным диагностическим и прогностическим лабораторным тестом при угрожающем и текущем тромбозе [89, 92, 93, 95].

Заключение

Тромбоз — одно из наиболее распространённых и тяжёлых нарушений гемостаза, лежащих в основе многих смертельно опасных заболеваний, таких как ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия лёгочной артерии. Тромботические состояния имеют разнообразную этиологию и могут осложнять течение многих сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных процессов, прежде всего аутоиммунных и инфекционных, а также дисметаболических состояний, онкологических заболеваний, травм и др. В основе тромбоза лежат сложные патогенетические механизмы, которые сводятся к трём основным причинам: повреждениям сосудистой стенки, изменениям клеточного и белкового состава крови, нарушениям системной, регионарной и локальной гемодинамики.

Участие авторов. Оба автора принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена обоими авторами.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. [Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.

2. Matskeplishvili S, Kontsevaya A. Cardiovascular health, disease, and care in Russia. *Circulation*. 2021; 144(8):586–588. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055239.

3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.

4. Lee JS, Moon T, Kim TH, Kim SY, Choi JY, Lee KB, Kwon YJ, Song SH, Kim SH, Kim HO, Hwang HK, Kim MJ, Lee YK. Deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: Prevalance, clinical significance and outcome. *Vasc Specialist Int*. 2016;32(4):166–174. DOI: 10.5758/vsi.2016.32.4.166.

5. Bing R, Chow V, Lau JK, Thomas L, Kritharides L, Ng AC. Prevalence of echocardiography use in patients hospitalized with confirmed acute pulmonary embolism: a real-world observational multicenter study. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168554. DOI: 10.1371/journal.pone.0168554.

6. Virchow R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medtzin*. Frankfurt: Medinger Sohn & Co; 1856. p. 219–732. (In Germ.)

7. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275–285. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c.
8. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(1):78–86. [Vlasov TD, Yashin SM. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(1):78–86. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.
9. Frangos JA, Eskin SG, McIntire LV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science*. 1985;227(4693):1477–1479. DOI: 10.1126/science.3883488.
10. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986;250(6, Pt 2):H1145–H1149. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.250.6.H1145.
11. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(2):135–145. DOI: 10.1161/01.atv.12.2.135.
12. Carmeliet P, Collen D. Gene targeting and gene transfer studies of the plasminogen/plasmin system: Implications in thrombosis, hemostasis, neointima formation, and atherosclerosis. *FASEB J*. 1995;9(10):934–938. DOI: 10.1096/fasebj.9.10.7615162.
13. Wellicome SM, Thornhill MH, Pitzalis C, Thomas DS, Lanchbury JS, Panayi GS, Haskard DO. A monoclonal antibody that detects a novel antigen on endothelial cells that is induced by tumor necrosis factor, IL-1, or lipopolysaccharide. *J Immunol*. 1990;144(7):2558–2565.
14. Pober JS, Cotran RS. The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation*. 1990;50(4):537–544. DOI: 10.1097/00007890-199010000-00001.
15. Mackman N. Regulation of the tissue factor gene. *FASEB J*. 1995;9(10):883–889. DOI: 10.1096/fasebj.9.10.7615158.
16. Martin DM, Boys CW, Ruf W. Tissue factor: Molecular recognition and cofactor function. *FASEB J*. 1995;9(10):852–859. DOI: 10.1096/fasebj.9.10.7615155.
17. Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Augmented arterial wall expression of type-1 plasminogen activator inhibitor induced by thrombosis. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(12):1507–1515. DOI: 10.1161/01.atv.12.12.1507.
18. McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel–Palade bodies. *J Clin Invest*. 1989;84(1):92–99. DOI: 10.1172/JCI114175.
19. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(24):9238–9242. DOI: 10.1073/pnas.84.24.9238.
20. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapiere LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol*. 1986;137(6):1893–1896. DOI: 10.4049/jimmunol.137.6.1893.
21. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(7):2204–2208. DOI: 10.1073/pnas.83.7.2204.
22. Gimbrone MA Jr, Obin MS, Brock AF, Luis EA, Hass PE, Hébert CA, Yip YK, Leung DW, Lowe DG, Kohr WJ, Darbonne WC, Bechtol KB, Baker JB. Endothelial interleukin-8: A novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science*. 1989;246(4937):1601–1603. DOI: 10.1126/science.2688092.
23. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
24. 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. DOI: 10.1111/bjh.15869.
25. Corral J, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. The genetics of antithrombin. *Thromb Res*. 2018;169:23–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.008.
26. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):301–304. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
27. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327–358. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
28. Esmon CT. The normal role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care*. 2001;5(2):S7–S12. DOI: 10.1186/cc1333.
29. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(6):742–748. DOI: 10.1161/01.atv.16.6.742.
30. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet*. 1993;341(8838):134–138. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90003-y.
31. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. DOI: 10.1038/369064a0.
32. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg506 to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):139–148.
33. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504–1508. DOI: 10.1182/blood.V85.6.1504.bloodjournal8561504.
34. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–3703. DOI: 10.1182/blood.V88.10.3698.bloodjournal88103698.
35. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, Finn JD, Spiezia L, Radu C, Arruda VR. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*. 2009;361(17):1671–1675. DOI: 10.1056/NEJMoa0904377.
36. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/> (access date: 01.06.2023).

37. Van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1393–1403. DOI: 10.1111/jth.13349.
38. Koizume S, Miyagi Y. Tissue factor in cancer-associated thromboembolism: Possible mechanisms and clinical applications. *Br J Cancer.* 2022;127(12):2099–2107. DOI: 10.1038/s41416-022-01968-3.
39. Sun S, Urbanus RT, Ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JWM, Roest M. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia. *Cells.* 2021;10(12):3386. DOI: 10.3390/cells10123386.
40. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29(3):153–162. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003.
41. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88(2):186–193. DOI: 10.1055/s-0037-1613209.
42. Furie B, Furie BC, Flaumenhaft R. A journey with platelet P-selectin: The molecular basis of granule secretion, signalling and cell adhesion. *Thromb Haemost.* 2001;86(1):214–221. DOI: 10.1055/s-0037-1616219.
43. Dole VS, Bergmeier W, Mitchell HA, Eichenberger SC, Wagner DD. Activated platelets induce Weibel–Palade-body secretion and leukocyte rolling *in vivo*: Role of P-selectin. *Blood.* 2005;106(7):2334–2339. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1530.
44. Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1280–1286. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.071.
45. Ed Rainger G, Chimen M, Harrison MJ, Yates CM, Harrison P, Watson SP, Lordkipanidzé M, Nash GB. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets.* 2015;26(6):507–520. DOI: 10.3109/09537104.2015.1064881.
46. Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets.* 2018;29(7):677–685. DOI: 10.1080/09537104.2018.1430358.
47. Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech.* 2005;38(10):1949–1971. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.09.030.
48. Lin MC, Almus-Jacobs F, Chen HH, Parry GC, Mackman N, Shyy JY, Chien S. Shear stress induction of the tissue factor gene. *J Clin Invest.* 1997;99(4):737–744. DOI: 10.1172/JCI119219.
49. Li J, Hou B, Tumova S, Muraki K, Bruns A, Ludlow MJ, Sedo A, Hyman AJ, McKeown L, Young RS, Yuldasheva NY, Majeed Y, Wilson LA, Rode B, Bailey MA, Kim HR, Fu Z, Carter DA, Bilton J, Imrie H, Ajuh P, Dear TN, Cubbon RM, Kearney MT, Prasad RK, Evans PC, Ainscough JF, Beech DJ. Piezol integration of vascular architecture with physiological force. *Nature.* 2014;515(7526):279–282. DOI: 10.1038/nature13701.
50. 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):5489–5500. DOI: 10.1172/JCI124791.
51. Aarts PA, van den Broek SA, Prins GW, Kuiken GD, Sixma JJ, Heethaar RM. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. *Arteriosclerosis.* 1988;8(6):819–824. DOI: 10.1161/01.atv.8.6.819.
52. Turitto VT, Weiss HJ, Baumgartner HR. The effect of shear rate on platelet interaction with subendothelium exposed to citrated human blood. *Microvasc Res.* 1980;19(3):352–365. DOI: 10.1016/0026-2862(80)90054-0.
53. 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, Ehtler 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):819–835. DOI: 10.1084/jem.20112322.
54. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation.* 2005;12(1):5–15. DOI: 10.1080/10739680590894966.
55. Hathcock JJ. Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1729–1737. DOI: 10.1161/01.ATV.0000229658.76797.30.
56. Neeves KB, Illing DA, Diamond SL. Thrombin flux and wall shear rate regulate fibrin fiber deposition state during polymerization under flow. *Biophys J.* 2010;98(7):1344–1352. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.12.4275.
57. Casa LDC, Ku DN. Thrombus formation at high shear rates. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19:415–433. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044539.
58. Kim DA, Ku DN. Structure of shear-induced platelet aggregated clot formed in an *in vitro* arterial thrombosis model. *Blood Adv.* 2022;6(9):2872–2883. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006248.
59. Klarhöfer M, Csapo B, Balassy C, Szeles JC, Moser E. High-resolution blood flow velocity measurements in the human finger. *Magn Reson Med.* 2001;45(4):716–719. DOI: 10.1002/mrm.1096.
60. Lippi G, Favaloro EJ. Venous and arterial thromboses: Two sides of the same coin? *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(3):239–248. DOI: 10.1055/s-0037-1607202.
61. Goldsmith HL, Turitto VT. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH-Report — Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1986;55(3):415–435. DOI: 10.1055/s-0038-1661576.
62. Zhao W, Wei Z, Xin G, Li Y, Yuan J, Ming Y, Ji C, Sun Q, Li S, Chen X, Fu W, Zhu Y, Niu H, Huang W. Piezol initiates platelet hyperreactivity and accelerates thrombosis in hypertension. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):3113–3125. DOI: 10.1111/jth.15504.
63. Fu H, Jiang Y, Yang D, Scheiflinger F, Wong WP, Springer TA. Flow-induced elongation of von Willebrand factor precedes tension-dependent activation. *Nat Commun.* 2017;8(1):324. DOI: 10.1038/s41467-017-00230-2.
64. Farndale RW, Siljander PR, Onley DJ, Sundaresan P, Knight CG, Barnes MJ. Collagen-platelet interactions: Recognition and signalling. *Biochem Soc Symp.* 2003;(70):81–94. DOI: 10.1042/bss0700081.
65. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood.* 2003;102(2):449–461. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3882.
66. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res.* 2007;120(Suppl 1):S5–S9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.03.011.
67. Montague SJ, Andrews RK, Gardiner EE. Mechanisms of receptor shedding in platelets. *Blood.*

- 2018;132(24):2535–2545. DOI: 10.1182/blood-2018-03-742668.
68. Peters CG, Michelson AD, Flaumenhaft R. Granule exocytosis is required for platelet spreading: differential sorting of α -granules expressing VAMP-7. *Blood*. 2012;120(1):199–206. DOI: 10.1182/blood-2011-10-389247.
69. Litvinov RI, Nagaswami C, Vilaire G, Shuman H, Bennett JS, Weisel JW. Functional and structural correlations of individual α IIb β 3 molecules. *Blood*. 2004;104(13):3979–3985. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1411.
70. Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin α IIb β 3: From discovery to efficacious therapeutic target. *Circ Res*. 2013;112(8):1189–200. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300570.
71. Litvinov RI, Weisel JW. What is the biological and clinical relevance of fibrin? *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(4):333–343. DOI: 10.1055/s-0036-1571342.
72. Bark DL Jr, Ku DN. Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis. *J Biomech*. 2010;43(15):2970–2977. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2010.07.011.
73. Comerota AJ, Kamath V. Thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(12):1631–1638. DOI: 10.1586/14779072.2013.852955.
74. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Masefski W, Litvinov RI, Rauova L, Lowery TJ, Weisel JW. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596–1603. DOI: 10.1182/blood-2013-08-523860.
75. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataullakhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016;127(1):149–159. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647560.
76. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914–918. DOI: 10.1038/nature06797.
77. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–1243. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
78. Singh P, Kaur R, Kaur A. Clot composition and treatment approach to acute ischemic stroke: The road so far. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):494–497. DOI: 10.4103/0972-2327.120433.
79. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, Cayla G, Pena A, Brugier D, Barthelemy O, Montalescot G, Weisel JW. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1359–1367. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.077.
80. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, Cambor CL, Litvinov RI, Weisel JW. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep*. 2020;10(1):5112. DOI: 10.1038/s41598-020-59526-x.
81. Khismatullin RR, Nagaswami C, Shakirova AZ, Vrtková A, Procházka V, Gumulec J, Mačák J, Litvinov RI, Weisel JW. Quantitative morphology of cerebral thrombi related to intravital contraction and clinical features of ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51(12):3640–3650. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031559.
82. Tomaiuolo M, Litvinov RI, Weisel JW, Stalker TJ. Use of electron microscopy to study platelets and thrombi. *Platelets*. 2020;31(5):580–588. DOI: 10.1080/09537104.2020.1763939.
83. Khismatullin RR, Abdullayeva S, Peshkova AD, Sounbuli K, Evtugina NG, Litvinov RI, Weisel JW. Extent of intravital contraction of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Blood Adv*. 2022;6(6):1708–1718. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005801.
84. Litvinov RI, Weisel JW. Blood clot contraction: Mechanisms, pathophysiology, and disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):100023. DOI: 10.1016/j.rpth.2022.100023.
85. Nakata T, Hirokawa N. Cytoskeletal reorganization of human platelets after stimulation revealed by the quick-freeze deep-etch technique. *J Cell Biol*. 1987;105(4):1771–1780. DOI: 10.1083/jcb.105.4.1771.
86. Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38(1):55–78. DOI: 10.1385/CBB:38:1:55.
87. Tutwiler V, Wang H, Litvinov RI, Weisel JW, Sheu VB. Interplay of platelet contractility and elasticity of fibrin/erythrocytes in blood clot retraction. *Biophys J*. 2017;112(4):714–723. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.01.005.
88. Tutwiler V, Mukhitov AR, Peshkova AD, Le Minh G, Khismatullin RR, Vicksman J, Nagaswami C, Litvinov RI, Weisel JW. Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Sci Rep*. 2018;8(1):17907. DOI: 10.1038/s41598-018-35849-8.
89. Литвинов Р.И., Пешкова А.Д. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(7):662–671. [Litvinov RI, Peshkova AD. Contraction (retraction) of blood clots and thrombi: Pathogenic and clinical significance. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2018;46(7):662–671. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.
90. Tutwiler V, Peshkova AD, Le Minh G, Zaitsev S, Litvinov RI, Cines DB, Weisel JW. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):361–370. DOI: 10.1111/jth.14370.
91. Peshkova AD, Malyasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced contraction of blood clots in venous thromboembolism is a potential thrombogenic and embologenic mechanism. *TH Open*. 2018;2(1):e104–e115. DOI: 10.1055/s-0038-1635572.
92. Evtugina NG, Peshkova AD, Pichugin AA, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots precedes and predicts postoperative venous thromboembolism. *Sci Rep*. 2020;10(1):18261. DOI: 10.1038/s41598-020-75234-y.
93. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, Sibgatullin TB, Maksudova AN, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2):243–254. DOI: 10.1042/CS20171510.
94. Пешкова А.Д., Сафиулина С.И., Асарова Д.Г., Хафизова А.Ф., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения гемостаза по данным тестов тромбодинамики и контракции сгустков крови у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2019;(12):111–119. [Peshkova AD, Safiullina SI, Asarova DG, Khafizova AF, Ataullakhanov FI, Litvinov RI. Assessment of hemostatic function in women with a history of recurrent pregnancy loss using

thrombodynamics and blood clot contraction tests. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019;(12):111–119. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2019.12.111-119.

95. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):294–303. [Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, Ataulakhhanov FI, Litvinov RI. Changes in the parameters of

thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):294–303. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2020-294-303.

96. Мазуров А.В., Хаспекова С.Г., Васильев С.А. Диагностика тромбоцитопений. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):4–13. [Mazurov AV, Khaspekova SG, Vasiliev SA. Diagnostics of thrombocytopenias. *Therapeutic Archive*. 2018;90(7):4–13. (In Russ.) DOI: 10.26442/terarkh20189074-13.

Сведения об авторах

Хисматуллин Рафаэль Рафикович, канд. мед. наук, ст. преподаватель, каф. морфологии и общей патологии, Институт фундаментальной медицины и биологии; врач-патологоанатом, патологоанатомическое отд., Медико-санитарная часть, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; rafael.khismatullin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Литвинов Рустем Игоревич, докт. мед. наук, проф., ст. исследователь, департ. клеточной биологии, медицинский факультет, Пенсильванский университет, г. Филадельфия, Соединённые Штаты Америки; rustempa@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

Author details

Rafael R. Khismatullin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Depart. of Morphology and General Pathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Pathologist, Pathoanatomical Depart., Medical and Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; rafael.khismatullin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Rustem I. Litvinov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Senior Research Investigator, Depart. of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA; rustempa@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>