



Журнал медико-биологических исследований. 2025. Т. 13, № 1. С. 91–103.  
*Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 91–103.



Обзорная статья  
УДК 616-005.1  
DOI: 10.37482/2687-1491-Z232

## Фактор фон Виллебранда как маркер воспаления и гемостаза (обзор)

Мария Владимировна Калашникова\* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2247-0425>  
Нушик Сааковна Саркисян\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>  
Александр Николаевич Куличенко\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

\*Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт  
(Ставрополь, Россия)

**Аннотация.** Представлен анализ литературных данных о роли фактора фон Виллебранда (ФВ) в системе гемостаза и воспаления, дана патофизиологическая оценка влияния взаимодействия ФВ с патогенными микробиологическими агентами на его метаболизм и роли металлопротеиназы ADAMTS-13 в этом процессе. Описаны структура, функции и процессы обмена ФВ в организме при патологических состояниях. Приведены данные, свидетельствующие, что высвобождение ФВ из эндотелиоцитов способствует связыванию и снижению активности ADAMTS-13, регулирующей функциональную активность данного фактора. Это, в свою очередь, приводит к накоплению сверхкрупных мультимеров данного маркера в кровотоке, индуцирующему развитие тромбоза. Отмечено, что биологически активные вещества, задействованные в патологических процессах, выступают стимуляторами экзоцитоза ФВ из телец Вейбеля–Паладе, что приводит к развитию нарушений микроциркуляторного звена. Цель обзора – провести оценку роли ФВ в патогенезе воспалительных и тромботических нарушений. В подборку были включены оригинальные статьи и краткие сообщения, опубликованные с 2005 по 2022 год, размещенные в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», посвященные патофизиологической роли ФВ в поддержании системного воспаления. Применена следующая стратегия поиска и отбора научных статей с использованием терминов, индексированных MeSH: von Willebrand factor [Supplementary Concept], ADAMTS-13 [MeSH Terms], systemic inflammation [MeSH Terms], thrombotic disorders [MeSH Terms]. Анализ научных публикаций позволяет рассматривать ФВ одновременно как маркер гемостаза и воспаления. Отмечено влияние инфекционных агентов на его метаболизм: при воспалении бактерии, связавшиеся с мультимерами гликопротеина ФВ, преодолевают гемодинамическое воздействие кровотока, ускользают от клеток иммунной системы и фиксируются на поверхности эндотелия, вызывая эндovasкулярные нарушения.

**Ключевые слова:** фактор фон Виллебранда, тельца Вейбеля–Паладе, ADAMTS-13, иммунотромбоз, системное воспаление

---

© Калашникова М.В., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., 2025

**Ответственный за переписку:** Нушик Сааковна Саркисян, адрес: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15; e-mail: nyshik25@yandex.ru

*Для цитирования:* Калашникова, М. В. Фактор фон Виллебранда как маркер воспаления и гемостаза (обзор) / М. В. Калашникова, Н. С. Саркисян, А. Н. Куличенко // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 91-103. – DOI 10.37482/2687-1491-Z232.

Review article

## Von Willebrand Factor as a Marker of Inflammation and Haemostasis (Review)

Maria V. Kalashnikova\* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2247-0425>  
Nushik S. Sarkisyan\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>  
Aleksandr N. Kulichenko\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

\*Stavropol Plague Control Research Institute  
(Stavropol, Russia)

**Abstract.** The review presents an analysis of literature data on the role of von Willebrand factor (VWF) in the system of haemostasis and inflammation as well as provides a pathophysiological assessment of the influence of VWF interaction with pathogenic microbiological agents on its metabolism and of the role of the metalloproteinase ADAMTS-13 in this process. The structure, functions and metabolism of VWF in pathological conditions are described. Data are presented indicating that the release of VWF from endothelial cells promotes the binding and decrease in the activity of ADAMTS-13, which regulates the functional activity of VWF. This, in turn, leads to the accumulation of ultralarge VWF multimers in the bloodstream, inducing the development of thrombosis. It is noted that biologically active substances involved in pathological processes act as stimulators of VWF exocytosis from Weibel–Palade bodies, which results in the development of microcirculatory disorders. The review aimed to assess the importance of VWF in the pathogenesis of inflammatory and thrombotic disorders. The sample consisted of original articles and short reports published from 2005 to 2022 and included in the PubMed, eLIBRARY.RU and Cyberleninka databases and addressing the pathophysiological role of VWF in maintaining systemic inflammation. The following search and selection strategy for scientific articles was applied using MeSH-indexed terms: von Willebrand factor [Supplementary Concept], ADAMTS-13 [MeSH Terms], systemic inflammation [MeSH Terms], and thrombotic disorders [MeSH Terms]. The analysis of scientific publications allows us to consider VWF as a marker of both haemostasis and inflammation. The influence of infectious agents on its metabolism is pointed out: during inflammation, bacteria associated with VWF multimers overcome the haemodynamic effects of the bloodstream, evade the immune cells and become fixed on the surface of the endothelium, causing endovascular disorders.

**Keywords:** *von Willebrand factor, Weibel–Palade bodies, ADAMTS-13, immunothrombosis, systemic inflammation*

**For citation:** Kalashnikova M.V., Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Von Willebrand Factor as a Marker of Inflammation and Haemostasis (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 1, pp. 91–103. DOI: 10.37482/2687-1491-Z232

---

**Corresponding author:** Nushik Sarkisyan, *address:* ul. Sovetskaya 13-15, Stavropol, 355035, Russia; *e-mail:* nyshik25@yandex.ru

### Структура, функции и метаболизм фактора фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда (ФВ) – крупный мультимерный гликопротеин плазмы крови и субэндотелиального матрикса, который также присутствует в тромбоцитах ( $\alpha$ -гранулы) и эндотелиоцитах (тельца Вейбеля–Паладе). ФВ выполняет две основные функции. Во-первых, он участвует в адгезии тромбоцитов к поврежденному участку сосудистой стенки, что имеет ключевую роль в физиологическом гомеостазе при формировании тромбоцитарного тромба в местах эндотелиального повреждения: ФВ, высвобожденный из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, приводит к прилипанию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу кровеносных сосудов посредством гликопротеина Ia/IIa, но в то же время ФВ, секретлируемый эндотелиоцитами, активируется коллагеном и связывается с тромбоцитарным рецептором *GPIb*, что запускает адгезию тромбоцитов и последующую экспрессию рецепторов *GPIIb/IIIa*. Во вторых, ФВ принимает участие в плазменно-коагуляционном звене гемостаза, связываясь с молекулой фактора VIII, обеспечивая ее стабильность в циркуляторном русле, транспортируя данный комплекс к месту активного образования гемостатической пробки, защищая его от протеолитической инактивации естественными антикоагулянтами (протеином С, антитромбином III) [1–4].

В кровотоке ФВ существует в одной из двух конформаций (глобулярной или фибриллярной). На строение молекулы гликопротеина влияет скорость сдвига кровотока в сосудах. При нормальной скорости сдвига ФВ представлен в кровотоке глобулярной формой, в которой сайты связывания с тромбоцитами скрыты. В случае увеличения гидродинамических сил глобулярная конформация разворачивается в крупную фибриллярную структуру и открывает сайты связывания с тромбоцитами. Такие мультимеры ФВ имеют большую молекулярную массу, обладают высокой степенью сродства к субэндотелиальному клеточному матриксу (потенциально тромбогенны, взаимодействуя с

тромбоцитами, вызывают их адгезию и агрегацию). Более крупные мультимеры обеспечивают больший гемостатический потенциал, чем мелкие формы. Чрезмерное накопление мультимеров ФВ, имеющих сверхвысокую молекулярную массу (СВМФВ), может приводить к образованию сгустков, блокирующих систему микроциркуляции; физиологический механизм предотвращения развития тромбообразования заключается в регулировании размера и активности мультимеров ФВ. После секреции молекулы гликопротеина подвергаются ферментативному расщеплению металлопротеиназой ADAMTS-13, которая выступает как ферментативные «ножницы», разрезая ультракрупные мультимеры ФВ на короткие, менее гемостатически активные мультимеры. ADAMTS-13 регулирует функциональную активность данного фактора свертывания, препятствуя росту тромбов в микроциркуляторном русле. Нарушение баланса между активностью металлопротеиназы и расщеплением ФВ может привести к ряду патологических состояний [2, 5].

ФВ, находящийся в депо (тельца Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток), представлен мультимерами сверхкрупной молекулярной массы; усиленное высвобождение из эндотелия приводит к накоплению в кровотоке большого количества гиперадгезивных СВМФВ, способствуя повышению потребления ADAMTS-13 и, как следствие, развитию ее дефицита, который вносит свой вклад в активацию развития тромбообразования [6].

Взаимодействие между ФВ и металлопротеиназой ADAMTS-13 двоякое: с одной стороны, высвобождение большого количества данного маркера из эндотелиоцитов может связывать ADAMTS-13, приводя к спаду ее активности, а с другой – сниженная активность металлопротеиназы способствует накоплению сверхкрупных мультимеров ФВ в кровотоке и индуцирует развитие тромбоза [7]. Врожденный или приобретенный дефицит ADAMTS-13 приводит к увеличению доли СВМФВ, что может способствовать развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

Однако усиленное расщепление мультимеров ФВ может вызывать кровотечения [2]. Снижение активности ADAMTS-13 наблюдается при кардио- и цереброваскулярных заболеваниях, остром панкреатите, циррозе печени, гепатите, раке легких, инфекционных патологиях (COVID-19, лихорадка Денге), сепсисе, гломерулярных поражениях почек разного генеза и др. [7, 8].

При повреждении сосудистой стенки различной природы происходит контактная активация гемостатических механизмов эндотелиальных клеток; процесс может усугубляться гипоксией и накоплением продуктов нарушенного метаболизма. При экзо- и эндотоксикозах, хронических воспалительных процессах, сепсисе, аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе и других патологиях наблюдаются снижение тромборезистентности и увеличение прокоагулянтной активности сосудистой стенки. Повреждение эндотелия может быть также обусловлено воздействием медиаторов воспаления, иммунных комплексов, лейкоцитарных протеаз и бактериальных эндотоксинов [9]. Многие биологически активные вещества (гистамин, васкулоэндотелиальный фактор, тромбин, лейкотриены, адреналин, цитокины, вазопрессин, супероксиданионы, плазмин, компоненты комплемента), задействованные в патологических процессах, выступают стимуляторами экзоцитоза ФВ из телец Вейбеля–Паладе [3, 10]. Стимулируя активное высвобождение крупных мультимеров ФВ из эндотелиальных клеток, данные вещества вносят свой вклад в развитие нарушений микроциркуляторного звена. Таким образом, нарушения в системе ФВ–ADAMTS-13 можно рассматривать как возможный патогенетический механизм тромбообразования при различных патологических состояниях.

#### **Метаболизм ФВ при воспалении**

ФВ высвобождается эндотелием сосудов и действует как ключевой регуляторный элемент воспаления, способствующий развитию протромботического состояния [11].

В научной литературе появляется все больше доказательств связи воспаления и тромбозов. Одной из линий иммунной защиты хозяина является имунотромбоз, поддерживаемый иммунными клетками и специфическими молекулами, связанными с тромбозом, что создает внутрисосудистый каркас для сохранения целостности макроорганизма. ФВ, предположительно, может выступать связующим звеном между гемостатическим и воспалительным путями, опосредующим адгезию и рекрутирование тромбоцитов и лейкоцитов: связь опосредуется процессом активации эндотелия, высвобождением мультимеров ФВ, их разворачиванием и расщеплением металлопротеиназой ADAMTS-13, построением сети из гиперадгезивных нитей ФВ, формированием ФВ-опосредованной адгезии тромбоцитов. Патологическая активация фактора свертывания и длительное поддержание имунотромбоза могут способствовать развитию тромботических осложнений [2, 12].

Активация иммунных клеток при инфекции приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, ответственных за развитие воспалительных реакций и патофизиологических процессов. Цитокины оказывают влияние на метаболизм ФВ: стимулируют его высвобождение из телец Вейбеля–Паладе эндотелиоцитов (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и ингибируют его расщепление металлопротеиназой (IL-6) [13].

При воспалительных заболеваниях кишечника отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, связанной с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и окислительным стрессом. Выявлено, что IL-6 и TNF- $\alpha$  увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии в эндотелиальных клетках, вызывают апоптоз и развитие микро- и макрососудистой дисфункции, повышают и поддерживают протромботическое состояние [14].

Активные формы кислорода (АФК), генерируемые нейтрофилами при воспалительных процессах, окисляют боковые цепи белков ФВ в сайте расщепления ADAMTS-13; такая кон-

формационная перестройка в структуре ФВ делает его устойчивым к расщеплению металлопротеиназой. АФК также окисляют остатки метионина в молекулах ADAMTS-13, ингибируя ее протеолитическую активность. Таким образом, окислительные модификации могут влиять на реактивность ФВ и способствовать развитию и поддержанию протромботического состояния [15, 16]. АФК необходимы для поддержания метаболического гомеостаза, сосудистого тонуса и ангиогенеза, их чрезмерное образование ухудшает функцию эндотелия, способствуя его воспалению [17]. Пероксид водорода стимулирует экзоцитоз ФВ из телец Вейбеля–Паладе, что подтверждает роль ФВ в тромбообразовании при воспалительных процессах [18]. Таким образом, цитокины и АФК, задействованные в воспалении, оказывают влияние на метаболизм ФВ, вызывая накопление крупных мультимеров гликопротеина в кровотоке и на поверхности эндотелиоцитов.

При воспалении отмечается снижение активности металлопротеиназы, расщепляющей мультимеры ФВ. Резкое понижение активности ADAMTS-13 наблюдается при тяжелом сепсисе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) и осложненной малярийной инфекции [19]. При остром системном воспалении отмечено изменение активности ADAMTS-13. В эксперименте с внутривенным введением 10 добровольцам мужского пола эндотоксина в дозировке 2 нг/кг через 4 и 24 ч наблюдались активация коагуляции и снижение активности металлопротеиназы. К 7-м суткам активность ADAMTS-13 стабилизировалась [20].

В случаях тяжелого дефицита ADAMTS-13, например при ТТП, зафиксировано увеличение количества сверхкрупных мультимеров ФВ, вызывающих активацию тромбоцитов и последующую тромботическую микроангиопатию, приводящую к тяжелой органной недостаточности. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 – один из механизмов, способствующих активации тромбоцитов при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсисе [21]. При

системном воспалении снижение активности ADAMTS-13 прямо коррелирует с уменьшением степени воспалительной реакции [22].

Крупные мультимеры ФВ имеют более высокую степень сродства к субэндотелиальному клеточному матриксу и обладают высоким тромбогенным потенциалом. Они связываются с рецепторами тромбоцитов, вызывая спонтанную адгезию и агрегацию. Помимо привлечения тромбоцитов, адгезивные нити ФВ фиксируют лейкоцитарные клетки. На поверхности эндотелиоцитов длинные сетчатые структуры гликопротеина, нагруженные тромбоцитами, привлекают лейкоциты даже в условиях высокого сдвигового напряжения, обеспечивая потенциальную связь между тромбозом и воспалением [23, 24].

В научной литературе описано взаимодействие ФВ с нейтрофильными гранулоцитами. Нейтрофилы, осуществляя свою антимикробную функцию, выбрасывают во внеклеточное пространство фибриллярные структуры – нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), представляющие собой сеть нитей ДНК, состоящую из гистонов и антимикробных белков. НВЛ действуют как эффективный антимикробный барьер, фиксируя микроорганизмы и сдерживая распространение инфекции [25]. Известно, что гистоны НВЛ связываются с доменом A1 ФВ [26]. Роль гистонов и ФВ в развитии протромботического состояния была продемонстрирована на мышинной модели тромбоза глубоких вен. Гистоны провоцируют приток  $Ca^{2+}$  в клетки, повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция запускает высвобождение гликопротеина из эндотелиальных клеток, при этом часть мультимеров ФВ остается связанной с плазматической мембраной клеток и вызывает рекрутирование тромбоцитов, которые, в свою очередь, могут стимулировать продукцию НВЛ и способствовать высвобождению ФВ из эндотелиальных клеток. Все это формирует замкнутый цикл, инициирующий тромбообразование в данной модели [27]. НВЛ могут являться связующим звеном между воспалением и тромбозом [28]. Анализ научных

публикаций показал, что НВЛ-опосредованное высвобождение ФВ из депо и его связывание с гистонами НВЛ могут провоцировать развитие гемодинамических нарушений.

В современных исследованиях показано, что ФВ взаимодействует с системой комплемента, вызывая его активацию по альтернативному пути (АП). Компоненты АП системы комплемента накапливаются и активируются на крупных мультимерах ФВ, зафиксированных на поверхности эндотелиальных клеток [29]. Связывание ФВ с субэндотелием и тромбоцитами приводит к его локальному накоплению, что позволяет мультимерам ФВ участвовать в регуляции комплемента на клеточных мембранах [30].

В условиях дефицита ADAMTS-13 ФВ-опосредованное образование продуктов комплемента, особенно C5a, изменяет тромборезистентность эндотелия и вызывает тромбоз сосудов [31].

Ультракрупные мультимеры ФВ могут активировать комплемент по АП [32]. При взаимодействии компонентов комплемента с ФВ отмечается дифференциальное связывание компонентов C3, C3b, C4 с мультимерами гликопротеина. При этом C3 обладает большей аффинностью связывания с доменом А3 ФВ, чем C4. Именно домен А3 является местом стыковки, где C3 связывается и инициирует сборку компонентов комплемента (активация конвертазы C3, C5), приводя к запуску АП. Исследователи предполагают, что блокировка связывания домена А3 ФВ с компонентом C3 может ингибировать инициацию АП при воспалении [33].

В научных работах отражена роль системы комплемента в развитии тромбообразования при воспалении [32, 33]. Тромбоз, опосредованный комплементом, имеет патофизиологическую значимость при различных заболеваниях. Протромботическое состояние индуцируется напрямую, через C5a-опосредованную экспрессию тканевого фактора на нейтрофилах, секрецию ФВ из эндотелиальных клеток и

C5b7-индуцированную экспрессию тканевого фактора на моноцитах. При ССВО и сепсисе наблюдается усиление активации комплемента и тромбогенности крови, что приводит к обострению заболевания и развитию осложнений, таких как ДВС-синдром [34].

При коронавирусной инфекции (COVID-19) чрезмерная активация комплемента и последующее комплемент-зависимое цитотоксическое повреждение тканей способствуют прогрессированию заболевания и развитию тромбоэмболических осложнений. Анафилотоксины системы комплемента C3a и C5a запускают экзоцитоз P-селектина и ФВ из эндотелиоцитов, дегрануляцию тучных клеток, повышая фагоцитарную активность лейкоцитов, вызывая местную воспалительную реакцию [35, 36].

Комплементарное звено иммунной системы призвано защищать организм от чужеродных агентов, но в то же время становится ключевым звеном патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний. Таким образом, нарушение в системе ФВ–ADAMTS-13 можно рассматривать как патофизиологический механизм тромбообразования при воспалительных процессах.

#### **Метаболизм ФВ и патогенные микробиологические агенты**

ФВ – маркер активации эндотелия и протромботического состояния при инфекционных заболеваниях. Взаимодействие инфекта с данным фактором представляет научный интерес. Доказано, что на секрецию белков из эндотелиальных клеток оказывают влияние патогенные пневмококки. *Streptococcus pneumoniae*, прикрепленные к микрососудистым эндотелиальным клеткам легких, стимулируют экзоцитоз телец Вейбеля–Паладе, секрецию ФВ и IL-8. Высвобождение провоспалительных и прокоагулянтных компонентов при пневмококковой инфекции приводит к повреждению тканей [37]. Связывание пневмококков с плазменным ФВ и нитями фактора на поверхности эндотелиоцитов происходит за счет енолазы – фактора па-

тогенности пневмококков. Молекула ФВ растягивается силами сдвига, при этом обнажается сайт связывания с енолазой (домен А1); такое взаимодействие способствует прикреплению бактерий к эндотелию сосудов и образованию бактериальных агрегатов с развитием окклюзии сосудов, приводящей к осложнениям при системной пневмококковой инфекции [38].

Воздействие экзотоксина ExoU бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (штамм PA103) на эндотелиальные клетки сопровождается усиленным высвобождением ФВ, что приводит к изменению тромборезистентности эндотелия и развитию прокоагулянтного состояния [39].

Показано взаимодействие стафилококков с ФВ. Связываясь со сверхкрупными мультимерами ФВ, *Staphylococcus aureus* преодолевает силы сдвига притекающей крови, что способствует адгезии *S. aureus* к эндотелию и приводит к развитию эндокардита [40].

Синтезируемый стафилококком белок vWpb, связывающий ФВ, способствует адгезии бактерий к ФВ и их проникновению в суставы с развитием септического артрита [41]. Помимо связывания ФВ, vWpb активирует протромбин для расщепления фибриногена, а фактор слипания А позволяет стафилококкам связываться с фибриногеном с образованием фибриновых нитей, что помогает бактериям защищаться от нейтрофильного и фагоцитарного клиренса, способствуя летальному исходу инфекции у мышей [42].

В экспериментах с эндотелиальными клетками пупочной вены человека и супернатантами бактериальной культуры *Bacillus anthracis* продемонстрировано, что бактериальная культура, а также выделенные белки (токсин антролизин О и фосфатаза С) индуцируют высвобождение ФВ из эндотелиальных клеток. При сибиреязвенной инфекции отмечаются активация эндотелия и изменения в системе гемостаза, приводящие к развитию тромбообразования [43]. На биомоделях показано влияние сибиреязвенной инфекции на метаболизм ФВ и ADAMTS-13: протеолитические факторы *B.*

*anthracis* Npr599 и InhA играют существенную роль в развитии коагулопатии при сибирской язве, выключая естественный протеолиз ФВ металлопротеиназой и расщепляя его *in vitro*, что изменяет свойства фактора в отношении связывания коллагена. InhA не только расщепляет ФВ, но и разрушает металлопротеиназу ADAMTS-13, при этом степень нарушения коррелирует с тяжестью инфекционного процесса [44].

При мелиоидозе происходит стимуляция эндотелия эндотоксином, провоспалительными цитокинами и тромбином, отмечаются увеличение концентрации ФВ, снижение активности ADAMTS-13 и уровня тромбоцитов [45].

Таким образом, научные данные подтверждают влияние инфекционного агента на метаболизм ФВ. При воспалении отмечается двойственная роль ФВ: с одной стороны, обеспечение прокоагулянтного состояния, что является необходимым условием для захвата бактерий в микроциркуляторном русле, а с другой – формирование эндovasкулярных нарушений за счет связывания бактерий с мультимерами гликопротеина (комплекс ускользает от клеток иммунной системы, преодолевая гемодинамическое влияние кровотока, фиксируясь на поверхности эндотелия, приводя к его дисфункции) [46, 47].

Анализ научной литературы позволяет рассматривать ФВ одновременно как маркер гемостаза и воспаления. Высвобождение в кровотоке сверхкрупных мультимеров данного фактора свертывания – ответ макроорганизма на воспаление, направленный на сохранение целостности эндотелиальных барьеров при разных патофизиологических состояниях. Эндотелий – депо ФВ, и повреждение эндотелиоцитов приводит к нарушениям в его метаболизме: снижается активность металлопротеиназы, крупные мультимеры накапливаются в плазме. Это может вызывать активацию тромбообразования.

Связывание бактериальных агентов с мультимерами ФВ – стратегия, применяемая бакте-

риями для подрыва гомеостаза и уклонения от иммунных клеток хозяина. Безусловно, более детальное изучение особенностей взаимодействия ФВ с микроорганизмами позволит оценить роль этого процесса в развитии системного воспалительного ответа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы

1. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2013. Т. 53, № 3. С. 25–30.
2. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза // Атеротромбоз. 2022. № 2. С. 79–102. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>
3. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита // Вопр. соврем. педиатрии. 2006. Т. 5, № 3. С. 22–30.
4. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // Сиб. мед. обозрение. 2014. № 5(89). С. 23–25.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy // *Mediat. Inflamm.* 2017. Vol. 2017, № 1. Art. № 5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
6. De Ceunynck K., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. Unwinding the von Willebrand Factor Strings Puzzle // *Blood.* 2013. Vol. 121, № 2. P. 270–277. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442285>
7. Козловская Н.Л., Хафизова Е.Ю., Боброва Л.А., Бобкова И.Н., Кучиева А.М., Варшавский В.А., Столяревич Е.С., Авдонин П.В., Захарова Е.В. Роль дефицита ADAMTS13 в развитии тромбозов микроциркуляторного русла почек, не ассоциированных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой // *Клин. нефрология.* 2011. № 6. С. 25–31.
8. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2021. Vol. 47, № 4. P. 400–418. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>
9. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // *Педиатр.* 2013. Т. 4, № 1. С. 122–127.
10. Авдонин П.В., Цитрина А.А., Миронова Г.Ю., Авдонин П.П., Жарких И.Л., Надеев А.Д., Гончаров Н.В. Пероксид водорода стимулирует экзоцитоз фактора Виллебранда эндотелиальными клетками пупочной вены человека // *Изв. РАН Сер. биол.* 2017. № 5. С. 549–556. <https://doi.org/10.7868/S0002332917050101>
11. Dal Lin C., Acquasaliente L., Iliceto S., De Filippis V., Vitiello G., Tona F. Von Willebrand Factor Multimers and the Relaxation Response: A One-Year Study // *Entropy (Basel).* 2021. Vol. 23, № 4. Art. № 447. <https://doi.org/10.3390/e23040447>
12. Дивакова Ю.В., Колосков А.В. Эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие при сепсисе // *Гематология и трансфузиология.* 2022. Т. 67, № 3. С. 406–418. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>
13. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Габбасов З.А. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022. № 4(49). С. 10–24. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>
14. Хлынова О.В., Степина Е.А., Трапезникова А.А. Воспалительные заболевания кишечника и кардиоваскулярная патология: патогенетические взаимосвязи и возрастные особенности // *Терапия.* 2022. № 7(59). С. 54–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.54-58>
15. Chen J., Fu X., Wang Y., Ling M., McMullen B., Kulman J., Chung D.W., López J.A. Oxidative Modification of von Willebrand Factor by Neutrophil Oxidants Inhibits Its Cleavage by ADAMTS13 // *Blood.* 2010. Vol. 115, № 3. С. 706–712. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967>

16. Wang Y, Chen J, Ling M, López J.A., Chung D.W., Fu X. Hypochlorous Acid Generated by Neutrophils Inactivates ADAMTS13: An Oxidative Mechanism for Regulating ADAMTS13 Proteolytic Activity During Inflammation // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, № 3. P. 1422–1431. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.599084>
17. Karki P, Birukov K.G. Rho and Reactive Oxygen Species at Crossroads of Endothelial Permeability and Inflammation // *Antioxid. Redox Signal.* 2019. Vol. 31, № 13. P. 1009–1022. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7798>
18. Авдонин П.П., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Рыбакова Е.Ю., Гончаров Н.В., Авдонин П.В. Использование конъюгированного с флуоресцентной меткой аптамера ARC1779 для оценки влияния H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на экзоцитоз фактора Виллебранда // *Биохимия.* 2021. Т. 87, № 2. С. 147–157. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020019>
19. Schwameis M., Schörghofer C., Assinger A., Steiner M.M., Jilka B. VWF Excess and ADAMTS13 Deficiency: A Unifying Pathomechanism Linking Inflammation to Thrombosis in DIC, Malaria, and TTP // *Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 113, № 4. С. 708–718. <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731>
20. Reiter R.A., Varadi K., Turecek P.L., Jilka B., Knöbl P. Changes in ADAMTS13 (von-Willebrand-Factor-Cleaving Protease) Activity After Induced Release of von Willebrand Factor During Acute Systemic Inflammation // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 93, № 3. P. 554–558. <https://doi.org/10.1160/TH04-08-0467>
21. Kremer Hovinga J.A., Zeerleder S., Kessler P., Romani de Wit T., van Mourik J.A., Hack C.E., ten Cate H., Reitsma P.H., Willemin W.A., Lämmle B. ADAMTS-13, von Willebrand Factor and Related Parameters in Severe Sepsis and Septic Shock // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5, № 11. P. 2284–2290. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x>
22. Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U., Kentouche K., Schneppenheim R., Lösche W., Reinhart K., Brunkhorst F.M. Inflammation-Associated ADAMTS13 Deficiency Promotes Formation of Ultra-Large von Willebrand Factor // *Haematologica.* 2008. Vol. 93, № 1. P. 137–140. <https://doi.org/10.3324/haematol.11677>
23. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Choi H., Moake J.L., Dong J.F. 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. Vol. 3, № 3. P. 562–570. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x>
24. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Ковтунова М.Е., Калинина С.Л., Семакин А.С. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органных дисфункций // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021. № 3. С. 4–11. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>
25. Одицова И.А., Миргородская О.Е., Русакова С.Э., Горбулич А.В., Гололобов В.Г. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: структура и биологическая роль // *Гены и клетки.* 2022. Т. 17, № 4. С. 63–74. <https://doi.org/10.23868/gc352562>
26. Ward C.M., Tetaz T.J., Andrews R.K., Berndt M.C. Binding of the von Willebrand Factor A1 Domain to Histone // *Thromb. Res.* 1997. Vol. 86, № 6. P. 469–477. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00096-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00096-0)
27. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., Bhandari A.A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
28. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, № 36. P. 15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
29. Turner N.A., Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 3. Art. № e59372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059372>
30. Feng S., Liang X., Kroll M.H., Chung D.W., Afshar-Kharghan V. Von Willebrand Factor Is a Cofactor in Complement Regulation // *Blood.* 2015. Vol. 125, № 6. P. 1034–1037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-585430>
31. Bettoni S., Galbusera M., Gastoldi S., Donadelli R., Tentori C., Sparta G., Bresin E., Mele C., Alberti M., Tortajada A., Yebenes H., Remuzzi G., Noris M. Interaction Between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis // *J. Immunol.* 2017. Vol. 199, № 3. P. 1021–1040. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601121>
32. Wu H., Jay L., Lin S., Han C., Yang S., Cataland S.R., Masias C. Interrelationship Between ADAMTS13 Activity, von Willebrand Factor, and Complement Activation in Remission from Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura // *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189, № 1. P. e18–e20. <https://doi.org/10.1111/bjh.16415>

33. Nolasco J.G., Nolasco L.H., Da Q., Cirlos S., Ruggeri Z.M., Moake J.L., Cruz M.A. Complement Component C3 Binds to the A3 Domain of von Willebrand Factor // *TH Open*. 2018. Vol. 2, № 3. P. e338–e345. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672189>
34. Rawish E., Sauter M., Sauter R., Nording H., Langer H.F. Complement, Inflammation and Thrombosis // *Br. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 178, № 14. P. 2892–2904. <https://doi.org/10.1111/bph.15476>
35. Gianni P., Goldin M., Ngu S., Zafeiropoulos S., Geropoulos G., Giannis D. Complement-Mediated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19: A Review // *World J. Exp. Med.* 2022. Vol. 12, № 4. P. 53–67. <https://doi.org/10.5493/wjem.v12.i4.53>
36. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Авдонин П.В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии // *Биол. мембраны*. 2021. Т. 38, № 4. С. 237–256. <https://doi.org/10.31857/S0233475521040034>
37. Lüttge M., Fulde M., Talay S.R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K.T., Hammerschmidt S., Steinert M., Mitchell T.J., Chhatwal G.S., Bergmann S. *Streptococcus pneumoniae* Induces Exocytosis of Weibel-Palade Bodies in Pulmonary Endothelial Cells // *Cell. Microbiol.* 2012. Vol. 14, № 2. P. 210–225. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x>
38. Jagau H., Behrens I.-K., Lahme K., Lorz G., Köster R.W., Schneppenheim R., Obser T., Brehm M.A., König G., Kohler T.P., Rohde M., Frank R., Tegge W., Fulde M., Hammerschmidt S., Steinert M., Bergmann S. Von Willebrand Factor Mediates Pneumococcal Aggregation and Adhesion in Blood Flow // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. Art. № 511. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00511>
39. Freitas C., Assis M.-C., Saliba A.M., Morandi V.M., Figueiredo C.C., Pereira M., Plotkowski M.-C. The Infection of Microvascular Endothelial Cells with ExoU-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Triggers the Release of von Willebrand Factor and Platelet Adhesion // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2012. Vol. 107, № 6. P. 728–734. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000600004>
40. Pappelbaum K.I., Gorzelanny C., Grässle S., Suckau J., Laschke M.W., Bischoff M., Bauer C., Schorpp-Kistner M., Weidenmaier C., Schneppenheim R., Obser T., Sinha B., Schneider S.W. Ultralarge von Willebrand Factor Fibers Mediate Luminal *Staphylococcus aureus* Adhesion to an Intact Endothelial Cell Layer Under Shear Stress // *Circulation*. 2013. Vol. 128, № 1. P. 50–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002008>
41. Na M., Hu Z., Mohammad M., Stroparo M.D.M., Ali A., Fei Y., Jarneborn A., Verhamme P., Schneewind O., Missiakas D., Jin T. The Expression of von Willebrand Factor-Binding Protein Determines Joint-Invasive Capacity of *Staphylococcus aureus*, a Core Mechanism of Septic Arthritis // *mBio*. 2020. Vol. 11, № 6. Art. № 02472-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02472-20>
42. Pietrocola G., Nobile G., Rindi S., Speziale P. *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity Through Own and Host-Expressed Proteases // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7. Art. № 166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00166>
43. Popova T.G., Millis B., Bailey C., Popov S.G. Platelets, Inflammatory Cells, von Willebrand Factor, Syndecan-1, Fibrin, Fibronectin, and Bacteria Co-Localize in the Liver Thrombi of *Bacillus anthracis*-Infected Mice // *Microb. Pathog.* 2012. Vol. 52, № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.08.004>
44. Chung M.-C., Popova T.G., Jorgensen S.C., Dong L., Chandhoke V., Bailey C.L., Popov S.G. Degradation of Circulating von Willebrand Factor and Its Regulator ADAMTS13 Implicates Secreted *Bacillus anthracis* Metalloproteases in Anthrax Consumptive Coagulopathy // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, № 15. P. 9531–9542. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705871200>
45. Birnie E., Koh G.C.K.W., Löwenberg E.C., Meijers J.C.M., Maude R.R., Day N.P.J., Peacock S.J., van der Poll T., Wiersinga W.J. Increased von Willebrand Factor, Decreased ADAMTS13 and Thrombocytopenia in Melioidosis // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017. Vol. 11, № 3. Art. № e0005468. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005468>
46. Алексеева И.В., Уразильдеева С.А. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии // *Кардиология*. 2022. Т. 62, № 7. С. 54–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n1641>
47. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13 // *Blood*. 2018. Vol. 132, № 2. P. 141–147. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>

## References

1. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Vliyanie faktora Villebranda i endotelina-1 na formirovanie tromboticheskogo statusa pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Effect of von Willebrand Factor and Endothelin-1 on Formation of Thrombotic Status in Patients with Ischemic Heart Disease]. *Kardiologiya*, 2013, vol. 53, no. 3, pp. 25–30.
2. Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A. The Role of von Willebrand Factor in Hemostasis Pathology. *Atherothrombosis*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 79–102 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>
3. Margieva T., Sergeeva T. The Involvement of Endothelial Dysfunction Markers in the Pathogenesis of Chronic Glomerulonephritis. *Curr. Pediatr.*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 22–30 (in Russ.).
4. Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Mamaeva M.G. Faktor Villebranda i ego rol' v disfunktsii endoteliya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Von Willebrand Factor and Its Role in Endothelial Dysfunction in Coronary Heart Disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2014, no. 5, pp. 23–25.
5. Gragnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediat. Inflamm.*, 2017, vol. 2017, no. 1. Art. no. 5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
6. De Ceunynck K., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. Unwinding the von Willebrand Factor Strings Puzzle. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 2, pp. 270–277. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442285>
7. Kozlovskaya N.L., Khafizova E.Yu., Bobrova L.A., Bobkova I.N., Kuchieva A.M., Varshavskiy V.A., Stolyarevich E.S., Avdonin P.V., Zakharova E.V. Rol' defitsita ADAMTS13 v razvitii trombozov mikrotsirkulyatornogo rusla pochek, ne assotsirovannykh s tromboticheskoy trombotsitopenicheskoy purpuroy [The Role of ADAMTS13 Deficiency in the Development of Renal Microcirculation Thrombosis Not Associated with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura]. *Klinicheskaya nefrologiya*, 2011, no. 6, pp. 25–31.
8. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2021, vol. 47, no. 4, pp. 400–418. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>
9. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmax gemostaza [The Role of Endothelium in Hemostasis Mechanisms]. *Pediatr*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 122–127.
10. Avdonin P.V., Tsitrina A.A., Mironova G.Y., Avdonin P.P., Zharkikh I.L., Nadeev A.D., Goncharov N.V. Hydrogen Peroxide Stimulates Exocytosis of von Willebrand Factor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Biol. Bull.*, 2017, vol. 44, no. 5, pp. 531–537. <https://doi.org/10.1134/S106235901705003X>
11. Dal Lin C., Acquasaliente L., Iliceto S., De Filippis V., Vitiello G., Tona F. Von Willebrand Factor Multimers and the Relaxation Response: A One-Year Study. *Entropy (Basel)*, 2021, vol. 23, no. 4. Art. no. 447. <https://doi.org/10.3390/e23040447>
12. Divakova Yu.V., Koloskov A.V. Endothelial-Platelet Interaction in Sepsis. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 406–418 (in Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>
13. Okhota S.D., Kozlov S.G., Avtaeva Yu.N., Mel'nikov I.S., Gabbasov Z.A. Faktor fon Villebranda i serdechno-sosudistaya patologiya [Von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2022, no. 4, pp. 10–24. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002>
14. Khlynova O.V., Stepina E.A., Trapeznikova A.A. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika i kardiovaskulyarnaya patologiya: patogeneticheskie vzaimosvyazi i vozrastnye osobennosti [Inflammatory Bowel Diseases and Cardiovascular Pathology: Pathogenetic Correlations and Age-Related Peculiarities]. *Terapiya*, 2022, no. 7, pp. 54–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.54-58>
15. Chen J., Fu X., Wang Y., Ling M., McMullen B., Kulman J., Chung D.W., López J.A. Oxidative Modification of von Willebrand Factor by Neutrophil Oxidants Inhibits Its Cleavage by ADAMTS13. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 3, pp. 706–712. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-213967>
16. Wang Y., Chen J., Ling M., López J.A., Chung D.W., Fu X. Hypochlorous Acid Generated by Neutrophils Inactivates ADAMTS13: An Oxidative Mechanism for Regulating ADAMTS13 Proteolytic Activity During Inflammation. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 3, pp. 1422–1431. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.599084>

17. Karki P., Birukov K.G. Rho and Reactive Oxygen Species at Crossroads of Endothelial Permeability and Inflammation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2019, vol. 31, no. 13, pp. 1009–1022. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7798>
18. Avdonin P.P., Trufanov S.K., Tsitrina A.A., Rybakova E.Yu., Goncharov N.V., Avdonin P.V. Ispol'zovanie kon'yugirovannogo s fluorestsentnoy metkoy aptamera ARC1779 dlya otsenki vliyaniya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na ekzotsitoz faktora Villebranda [The Use of Fluorescently Labeled ARC1779 Aptamer for Assessing the Effect of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on von Willebrand Factor Exocytosis]. *Biokhimiya*, 2021, vol. 87, no. 2, pp. 147–157. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020019>
19. Schwameis M., Schörgenhofer C., Assinger A., Steiner M.M., Jilma B. VWF Excess and ADAMTS13 Deficiency: A Unifying Pathomechanism Linking Inflammation to Thrombosis in DIC, Malaria, and TTP. *Thromb. Haemost.*, 2015, vol. 113, no. 4, pp. 708–718. <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0731>
20. Reiter R.A., Varadi K., Turecek P.L., Jilma B., Knöbl P. Changes in ADAMTS13 (von-Willebrand-Factor-Cleaving Protease) Activity After Induced Release of von Willebrand Factor During Acute Systemic Inflammation. *Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 93, no. 3, pp. 554–558. <https://doi.org/10.1160/TH04-08-0467>
21. Kremer Hovinga J.A., Zeerleder S., Kessler P., Romani de Wit T., van Mourik J.A., Hack C.E., ten Cate H., Reitsma P.H., Wuillemin W.A., Lämmle B. ADAMTS-13, von Willebrand Factor and Related Parameters in Severe Sepsis and Septic Shock. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 5, no. 11, pp. 2284–2290. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x>
22. Bockmeyer C.L., Claus R.A., Budde U., Kentouche K., Schneppenheim R., Lösche W., Reinhart K., Brunkhorst F.M. Inflammation-Associated ADAMTS13 Deficiency Promotes Formation of Ultra-Large von Willebrand Factor. *Haematologica*, 2008, vol. 93, no. 1, pp. 137–140. <https://doi.org/10.3324/haematol.11677>
23. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Choi H., Moake J.L., Dong J.F. 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, vol. 3, no. 3, pp. 562–570. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x>
24. Lyanguzov A.V., Sergunina O.Yu., Ignat'ev S.V., Kovtunova M.E., Kalinina S.L., Semakin A.S. Rol' faktora fon Villebranda v razvitiy sistemnogo vospaleniya, koagulopatii i organnykh disfunktsiy [The Role of von Willebrand Factor in the Development of Systemic Inflammation, Coagulopathy and Organ Dysfunctions]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2021, no. 3, pp. 4–11. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>
25. Odintsova I.A., Mirgorodskaya O.E., Rusakova S.E., Gorbulich A.V., Gololobov V.G. Neutrophil Extracellular Traps: Structure and Biological Role. *Genes Cells*, 2022, vol. 17, no. 4, pp. 63–74 (in Russ.). <https://doi.org/10.23868/gc352562>
26. Ward C.M., Tetaz T.J., Andrews R.K., Berndt M.C. Binding of the von Willebrand Factor A1 Domain to Histone. *Thromb. Res.*, 1997, vol. 86, no. 6, pp. 469–477. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(97\)00096-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(97)00096-0)
27. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., Bhandari A.A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 136–144. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
28. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 36, pp. 15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
29. Turner N.A., Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3. Art. no. e59372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059372>
30. Feng S., Liang X., Kroll M.H., Chung D.W., Afshar-Kharghan V. Von Willebrand Factor Is a Cofactor in Complement Regulation. *Blood*, 2015, vol. 125, no. 6, pp. 1034–1037. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-585430>
31. Bettoni S., Galbusera M., Gastoldi S., Donadelli R., Tentori C., Sparta G., Bresin E., Mele C., Alberti M., Tortajada A., Yebenes H., Remuzzi G., Noris M. Interaction Between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 3, pp. 1021–1040. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601121>
32. Wu H., Jay L., Lin S., Han C., Yang S., Cataland S.R., Masias C. Interrelationship Between ADAMTS13 Activity, von Willebrand Factor, and Complement Activation in Remission from Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Br. J. Haematol.*, 2020, vol. 189, no. 1, pp. e18–e20. <https://doi.org/10.1111/bjh.16415>

33. Nolasco J.G., Nolasco L.H., Da Q., Cirlos S., Ruggeri Z.M., Moake J.L., Cruz M.A. Complement Component C3 Binds to the A3 Domain of von Willebrand Factor. *TH Open*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. e338–e345. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672189>
34. Rawish E., Sauter M., Sauter R., Nording H., Langer H.F. Complement, Inflammation and Thrombosis. *Br. J. Pharmacol.*, 2021, vol. 178, no. 14, pp. 2892–2904. <https://doi.org/10.1111/bph.15476>
35. Gianni P., Goldin M., Ngu S., Zafeiropoulos S., Geropoulos G., Giannis D. Complement-Mediated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19: A Review. *World J. Exp. Med.*, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 53–67. <https://doi.org/10.5493/wjem.v12.i4.53>
36. Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V., Rybakova E.Yu., Trufanov S.K., Tsitrina A.A., Avdonin P.V. Faktor Villebranda v norme i pri patologii [Von Willebrand Factor in Health and Disease]. *Biologicheskie membrany*, 2021, vol. 38, no. 4, pp. 237–256. <https://doi.org/10.31857/S0233475521040034>
37. Lüttge M., Fulde M., Talay S.R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K.T., Hammerschmidt S., Steinert M., Mitchell T.J., Chhatwal G.S., Bergmann S. *Streptococcus pneumoniae* Induces Exocytosis of Weibel-Palade Bodies in Pulmonary Endothelial Cells. *Cell. Microbiol.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 210–225. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x>
38. Jagau H., Behrens I.-K., Lahme K., Lorz G., Köster R.W., Schneppenheim R., Obser T., Brehm M.A., König G., Kohler T.P., Rohde M., Frank R., Tegge W., Fulde M., Hammerschmidt S., Steinert M., Bergmann S. Von Willebrand Factor Mediates Pneumococcal Aggregation and Adhesion in Blood Flow. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10. Art. no. 511. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00511>
39. Freitas C., Assis M.-C., Saliba A.M., Morandi V.M., Figueiredo C.C., Pereira M., Plotkowski M.-C. The Infection of Microvascular Endothelial Cells with ExoU-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Triggers the Release of von Willebrand Factor and Platelet Adhesion. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2012, vol. 107, no. 6, pp. 728–734. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000600004>
40. Pappelbaum K.I., Gorzelanny C., Grässle S., Suckau J., Laschke M.W., Bischoff M., Bauer C., Schorpp-Kistner M., Weidenmaier C., Schneppenheim R., Obser T., Sinha B., Schneider S.W. Ultralarge von Willebrand Factor Fibers Mediate Luminal *Staphylococcus aureus* Adhesion to an Intact Endothelial Cell Layer Under Shear Stress. *Circulation*, 2013, vol. 128, no. 1, pp. 50–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002008>
41. Na M., Hu Z., Mohammad M., Stroparo M.D.N., Ali A., Fei Y., Jarneborn A., Verhamme P., Schneewind O., Missiakas D., Jin T. The Expression of von Willebrand Factor-Binding Protein Determines Joint-Invasive Capacity of *Staphylococcus aureus*, a Core Mechanism of Septic Arthritis. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 6. Art. no. 02472-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02472-20>
42. Pietrocola G., Nobile G., Rindi S., Speziale P. *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity Through Own and Host-Expressed Proteases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, vol. 7. Art. no. 166. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00166>
43. Popova T.G., Millis B., Bailey C., Popov S.G. Platelets, Inflammatory Cells, von Willebrand Factor, Syndecan-1, Fibrin, Fibronectin, and Bacteria Co-Localize in the Liver Thrombi of *Bacillus anthracis*-Infected Mice. *Microb. Pathog.*, 2012, vol. 52, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.08.004>
44. Chung M.-C., Popova T.G., Jorgensen S.C., Dong L., Chandhoke V., Bailey C.L., Popov S.G. Degradation of Circulating von Willebrand Factor and Its Regulator ADAMTS13 Implicates Secreted *Bacillus anthracis* Metalloproteases in Anthrax Consumptive Coagulopathy. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 15, pp. 9531–9542. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705871200>
45. Birnie E., Koh G.C.K.W., Löwenberg E.C., Meijers J.C.M., Maude R.R., Day N.P.J., Peacock S.J., van der Poll T., Wiersinga W.J. Increased von Willebrand Factor, Decreased ADAMTS13 and Thrombocytopenia in Melioidosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2017, vol. 11, no. 3. Art. no. e0005468. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005468>
46. Alekseeva I.V., Urazgildeeva S.A. Functional Heterogeneity of the von Willebrand Factor: Pathogenetic Significance and Practical Aspects of Use in Cardiology. *Cardiology*, 2022, vol. 62, no. 7, pp. 54–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n1641>
47. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Blood*, 2018, vol. 132, no. 2, pp. 141–147. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>

Поступила в редакцию 25.03.2024 / Одобрена после рецензирования 21.06.2024 / Принята к публикации 11.11.2024.  
Submitted 25 March 2024 / Approved after reviewing 21 June 2024 / Accepted for publication 11 November 2024.