

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2025_1_107

УДК: 616-002-008.953-092

¹Белоусов Д.С., ¹Солпов А.В., ²Витковский Ю.А.

РОЛЬ ТРОМБИНА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а²Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», 672039, Чита, ул. Бабушкина, дом 97, пом. 1

Резюме. Тромбин – основной драйвер линкерного механизма для иммунного ответа и гемостаза. Посредством специфического строения, обуславливающего селективность функциональной активности в отношении клеток воспалительного микроокружения, эта сериновая протеиназа активно участвует в процессах воспаления и заживления, канцерогенеза и патологических процессов иммунитета. Уникальность её действия раскрывается благодаря наличию специальных рецепторов, активируемых протеиназами (PARs). Экспрессия их на разных типах клеток, пространственно-временное количество тромбина, локализация патологического процесса в организме, патология в системе гемостаза и иммунитета – все эти факторы будут определять варианты событий, опосредованных представленной сериновой протеиназой.

В обзорной статье представлены актуальные сведения по некоторым механизмам взаимодействия основных эффекторных клеток воспаления и тромбина с участием PARs. Рассмотрена молекулярная структура последних, зависимость их функциональной активности от конформационных состояний. Освещена роль тромбина как одного из основных регуляторов процесса иммунновоспаления.

Ключевые слова: тромбин, воспаление, иммунновоспаление, рецепторы, активируемые протеиназами (PARs), тромбоз

¹Belousov D.S., ¹Solpov A.V., ²Vitkovsky Yu.A.

THE ROLE OF THROMBIN IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION

¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky st., Chita, Russia, 672000²MEDLUX multidisciplinary medical center, 97/1 Babushkina St., Chita, Russia, 672039

Abstract. Thrombin is the main driver of the linker mechanism for immune response and hemostasis. Due to its specific structure, which determines the selectivity of functional activity against cells of the inflammatory microenvironment, this serine proteinase is actively involved in the processes of inflammation and healing, carcinogenesis and pathological processes of immunity. The uniqueness of its action is revealed due to the presence of special receptors activated by proteinases (PARs). Such factors as their expression on different cell types, the spatiotemporal amount of thrombin, the localization of the pathological process in the body, pathology in the hemostasis and immunity system will determine the variants of events mediated by the presented serine proteinase.

The review presents current information on some mechanisms of interaction between the main effector cells of inflammation and thrombin with the participation of PARs. The molecular structure of the latter and the dependence of their functional activity on conformational states are considered. The role of thrombin as one of the main regulators of the immunoinflammation process is highlighted.

Keywords: thrombin, inflammation, immune inflammation, proteinase-activated receptors (PARs), thrombosis

Введение.

На сегодняшний день, накоплено большое количество фундаментальных знаний о биологии и патологии гомеостатических процессов, таких как иммунный ответ и гемостаз, а также

взаимодействия соответствующих систем между собой. На протяжении последних семидесяти лет выявлены точки приложения регуляторного воздействия последних друг на друга, определены ключевые звенья их активации и ингибирования. Одним из таких драйверов является сериновая протеиназа – тромбин. Благодаря своему специфическому строению, а также особенностям взаимодействия с системой активированного протеина С (APC) – её основного антагониста – она обладает избирательным действием как на коагуляционный каскад, так и на растормаживание генов иммуноассоциированных клеток, в основном при участии PARs.

Углубленное изучение этого феномена сформировало прочную базу знаний и открыло новое понимание таких патологических процессов, как неоонкогенез, аллергическая реакция и аутоиммунитет в разрезе участия тромбина и PARs. Перспективно продолжающиеся исследования тромбин-зависимых воспалительных реакций с учетом различных нозологий позволят раскрыть многие недостающие звенья их патогенеза, что в значительной мере даст возможность для разработки таргетной терапии и управления молекулярными-клеточными процессами.

Строение и синтез тромбина.

Тромбин относится к классу сериновых протеаз, который катализирует гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина. В кровотоке находится главным образом в форме протромбина – II фактора свертывания в неактивном состоянии. Зрелая форма протромбина циркулирует в плазме в концентрации 0,1 мг/мл и имеет период полувыведения около 60 ч [1].

У человека протромбин кодируется геном F2, который расположен на коротком плече (p-) хромосомы 11. Мутации последнего могут клинически выражаться как в повышенном риске тромбофилии, так и ранней летальности [1].

Протромбин синтезируется гепатоцитами в виде одной пре/про-полипептидной цепи, состоящей из 622 аминокислот [1]. Перед инкрецией в плазму протромбин претерпевает обширные посттрансляционные конформационные модификации, включая удаление сигнального пре/про-пептида, N-гликозилирование в 3 положениях, повышающее термодинамическую и протеолитическую стабильность, а также витамин К-зависимое γ -карбоксилирование первых 10 остатков глутаминовой кислоты, обеспечивающих кальций-зависимую связь с отрицательно заряженными гидрофильными «головками» фосфолипидов мембран [1, 2, 3].

Молекула протромбина состоит из N-концевого Gla-домена, двух крингл-доменов и участка, содержащего активный центр сериновой (трипсиноподобной) протеазы. Протромбин представляет собой мультидоменный гликопротеин. Он состоит из четырех доменов, соединенных тремя промежуточными линкерами [1, 4]. За N-концевым Gla-доменом следуют два крингл-домена, взаимодействующие с активными V и X факторами свертывания крови во время сборки протромбиназного комплекса и канонический протеолитический C-терминальный домен. Последний содержит А- и В-цепи, соединенные консервативной дисульфидной связью. Каталитическая триада (His363, Asp419 и Ser525) размещена в В-цепи и стратегически расположена в глубоком кармане, окруженном гибкими петлями, контролирующими доступ к активному центру [1]. Также молекула тромбина обладает несколькими дополнительными экзосайтами, такими как гепарин-связывающий и фибриноген-связывающий [2].

В плазме протромбин с молекулярной массой ~70 кДа циркулирует в двух формах. В «закрытой» (~80%) форме 1 крингл-домен располагается поверх каталитического кармана и участка гибкого контура аутолиза и является аутоингибированной протеолитически резистентной формой зимогена. В противоположность этому, в «открытой» (~20%) форме активный центр доступен для субстрата и в целом имеет дополнительную площадь гидрофобной поверхности. Эта форма может взаимодействовать со специфическими мембранными рецепторами через 1 крингл-домен, димеризоваться, подвергаться аутоактивации при контакте с гистонами поврежденных клеток, а также бактериальными протеазами, которые активируют протромбин в обход канонического пути. И закрытая, и открытая конформации протромбина являются субстратами протромбиназного комплекса, но их активация происходит разными путями [1, 4]. Закрытая форма сначала расщепляется с образованием активного промежуточного мейзотромбина [5, 6, 7], тогда как открытая форма сначала

расщепляется с образованием неактивного промежуточного претромбина-2. Активированный протромбин также существует в разных формах: α - (~32 кДа), β - (~28 кДа) и γ - (~15 кДа) тромбин. Вышеупомянутые конформации тромбина и мейзотромбин ([~53 кДа) являются каталитически активными и выполняют физиологические функции, включая активацию PAR-рецепторов [5, 7].

Строение PARs.

В настоящее время известно 4 типа PAR-рецепторов, из которых все, кроме PAR-2, могут активироваться при участии тромбина [2, 8]. Рассматриваемые нами молекулы относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком с 7 трансмембранными α -спиралями, 4 внеклеточными петлями и доменами и 4 внутриклеточными петлями и доменами. Их уникальная активация происходит за счет протеолитического расщепления NH₂-концевой внеклеточной области энзимом, в результате чего происходит экспонирование нового N-концевого домена, связывающегося с телом самого рецептора [8, 9]. Связанный лиганд, запуская трансмембранную передачу сигнала, вариабелен в зависимости от активирующей протеазы. Это приводит к дифференциальным или даже противоположным сигнальным путям клеток с участием MAP-киназы, фосфолипазы C β , циклооксигеназы-2, аденилатциклазы и др. [2, 8, 10].

Распознавание и протеолиз молекул PAR-1 тромбином определяется двумя аминокислотными последовательностями в NH₂-концевом экзодоме: последовательность LDPR/S, по которой происходит разрезание рецептора PAR-1, связывает активный центр тромбина, а гирудин-подобная последовательность DKYEPF соединяется с фибриноген-связывающим наружным доменом тромбина [8]. Известно, что высокоаффинный PAR-1 опосредует активацию тромбоцитов человека при низкой концентрации тромбина, а низкоаффинный PAR-4 – при высокой со скоростью в 20–70 раз медленнее, чем у последнего, возможно, из-за отсутствия в нём гирудин-подобной связывающей тромбин последовательности, присутствующей в PAR-1 [8, 9, 11]. Определено, что α -тромбин обладает лучшим сродством к расщеплению PAR-1, а β - и γ -тромбин – к PAR-4, но не к протеолизу PAR-1 [5].

Функции PAR-1 связаны с пролиферацией, выживаемостью, секрецией цитокинов/факторов роста и подвижностью [10]. Помимо тромбина, PAR-1 может взаимодействовать с активированным белком C, матриксными металлопротеиназами, калликреинами, плазмином и комплексом тканевого фактора, фактора VIIa и фактора fXa [10]. Рецептор PAR-4 также может опосредовать ответ клеток-мишеней на воздействие катепсина G [8]. Предполагается, что PAR-3 может действовать как кофактор для тромбин-опосредованной активации PAR-4 [11].

Тромбин как модулятор клеточной функциональной активности.

Существует несколько возможных механизмов влияния тромбина на функцию различных типов клеток. Так, первый может активировать некоторые цитокины, факторы системы комплемента, ферменты, компоненты системы гемостаза, прямо или косвенно модулирующие клеточную функцию [12]. Однако основной механизм реализуется через PARs. Данные рецепторы конститутивно и индуцибельно экспрессируются на мембранах последних, в том числе как непосредственно ответственных за развитие воспалительного процесса, так и вовлеченных в него: лейкоцитах, эндотелиоцитах, тромбоцитах, фибробластах, миоцитах (в большей степени на ГМК – гладкомышечных клетках), эпителиоцитах, а также органоспецифических клетках – астроцитах, микроглиальных клетках, нейроцитах и других [8, 13, 14]. Так, тромбин способен активировать врожденные иммунocyты, в первую очередь широко представленную популяцию клеток миелоидного ряда.

Тканевые *макрофаги* экспрессируют все PAR-рецепторы на цитоплазматической мембране. При действии провоспалительных концентраций тромбина посредством PAR-1 эти гистиocyты приобретают M1-фенотип и начинают продуцировать цитокины врожденного иммунитета (TNF α , IL-6) и хемоаттрактанты, в особенности MCP-1 [15, 16]. Предшественники макрофагов – *моноциты*, также способны отвечать на стимулы, опосредованные тромбином. При активации PAR-1 последние высвобождают первичные провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6), хемокины (IL-8, MCP-1), а также эндотелин-1 (ET₁), продукция которого прямо коррелирует с количеством индуцирующего тромбина. В норме при низких концентрациях ET₁, связываясь со своим рецептором (ET₁R) на

моноцитах, через эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) реализует выработку оксида азота (NO), блокирующего адгезию последних к эндотелию. Данный механизм связан со стабилизацией неактивного комплекса транскрипции провоспалительных генов NF- κ B/I κ B α и усилением выработки ингибиторной молекулы I κ B α , что значительно снижает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1). Однако при высоких концентрациях эндотелина происходит десенситизация ET β R и повышение адгезивной способности циркулирующих моонуклеаров, что определяет тромбин-PARs ось в рекрутировании последних.

Тромбин способен дозозависимо влиять на созревание и активацию *дендритных клеток* (DCs) через PAR-1. Низкие уровни тромбина подавляют экспрессию маркеров созревания в DCs, тогда как высокие уровни – усиливают. Аналогичным образом секреция некоторых воспалительных интерлейкинов (IL1 β , IL-6) подавляется в присутствии низкого уровня тромбина, но усиливается в присутствии высокого [17].

Представляется интересной опосредованная тромбином активация *тучных клеток*. Неся на своей поверхности рецепторы, активируемые протеазами -1 и -2, мастоциты способны отвечать на действие каталитически-неактивного тромбина, что раскрывает гормон-подобную способность последнего. Таким образом, выявлено дозозависимое синхронное увеличение емкости и проводимости мембраны тучных клеток, двухфазное изменение внутриклеточного pH с начальным снижением и последующим повышением, а также зависимость от протеинкиназы C активация Na/K-обмена. Посредством протеолитической активации тромбином PARs мастоциты показывают неоднозначные реакции, во многом зависящие от концентрации активированного II фактора свертывания крови. В наномолярных количествах запускается выработка NO, стабилизация собственной мембраны, а также мембран эндотелиоцитов и ингибирование индуцированной агрегации тромбоцитов. Микромолярные концентрации тромбина вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, дестабилизацией эндотелия и запуском воспалительного процесса. До сих пор в литературе отсутствуют данные об наличии PARs на мембранах *базофилов* и их активации тромбином.

Эффекторные иммунные гранулоциты, такие как *нейтрофилы* и *эозинофилы*, также проявляют активность в ответ на ограниченный протеолиз PAR-4 и PAR-1 соответственно тромбином. При этом последний выступает в роли мощного хемотаксического сигнала. Осуществляется рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов путем усиленной экспрессии на их мембране селектинов и рецепторов интегринов, повышающих способность последних к роллингу, адгезии и трансмиграции [5]. Эозинофильные гранулоциты отвечают миграцией, вектор которой направлен в локус высвобождения тромбина.

В научной литературе обсуждается вопрос о тромбин-тромбоцитарной обусловленности хемотаксической активности в отношении гранулоцитов. Так, тромбоциты при действии тромбина высвобождают секреторные везикулы с мощным хемоаттрактантным содержимым. В первую очередь, это неорганические полифосфаты – аденозинтрифосфат (АТФ) плотных гранул. Связываясь с рецепторами P $_2$ X и P $_2$ Y АТФ запускает сигнальные пути, направленные на мобилизацию кальция и активацию лабильности цитоскелета [18, 19]. Мощным хемокином для нейтрофилов и эозинофилов является C5a-компонент системы комплемента, образование которого может увеличиться при высвобождении лизосомального фермента тромбоцитов, расщепляющего C5-компонент. Фактор активации тромбоцитов (PAF), вырабатываясь в небольшом количестве на мембране тромбоцитов, способен индуцировать нейтрофил-зависимое высвобождение PAF, количество которого достаточно для хемотаксиса эозинофильных гранулоцитов. Наконец, тромбоциты продуцируют собственно хемокиновые цитокины, клетками – мишенями которых являются полиморфноядерные лейкоциты (CXCL-1, -5, -7 и -8) и эозинофилы (CCL-3, -5 и -7).

Большой вклад тромбин вносит в функционирование лимфоидных клеток адаптивного иммунного ответа, в том числе *T-хелперных клеток с фенотипом CD4⁺CD8⁻ (Th)*. Взаимодействуя с Th 2 клона и клетками с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ через PAR-1 тромбин индуцирует выработку TNF α последними. Интересно, что при контакте с Th 1 и 17 клонов активации экспрессии TNF α не происходит. Механизм этого феномена происходит при посредстве сигнальных путей MAPK/ERK

(митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3 киназа) [20]. Существует альтернативный путь взаимодействия тромбина и CD4⁺-клеток. При ограниченном протеолизе PARs тромбином образуется олигопептид, активирующий собственно данный рецептор. Однако, как показали недавние исследования, он способен взаимодействовать с мембранным рецептором GPR15 Т-клеток и опосредованно через сигнальную молекулу β -arrestin 2 снижать количество активного NF- κ B и блокировать синтез провоспалительных цитокинов, в том числе TNF α . Скорее всего, эти два механизма зависят от близости этих рецепторов между собой и концентрации тромбина: при высоких количествах сериновой протеазы и выраженном воспалительном ответе может происходить экспрессия генов, ответственных за противовоспалительный рецептор GPR15, который, экспонируясь на мембране, ограничивал бы инфламационный процесс [21].

Было исследовано взаимодействие тромбина с *Т-киллерными клетками с фенотипом CD4⁺CD8⁺ (T_c)*. При участии PAR-1 в T_c происходят ряд молекулярных процессов. Во-первых, запускается индукция генов, экспрессирующих TNF α , и в особенности INF γ , что обуславливает развитие иммунного ответа по 1 типу [22]. Во-вторых, в этих клетках повышается цитотоксический потенциал посредством усиления синтеза перфоринов, гранзимов и гранулизинов [23]. В Т-киллерах стимулируется хемокинез – лабильное состояние готовности направленного перемещения в сторону потенциального раздражителя. Это обуславливается активацией фосфорилирования и дефосфорилирования белков семейства эзрин-радиксин-моезина (ERM), что усиливает концентрирование F-актина с внутренней стороны мембраны поляризацией клетки и образованием так называемых тромбин-индуцированных выступов [22]. Одним из важных проявлений активации T_c тромбином, является направленная организация иммунного синапса. Опосредованно через PAR-1 происходит репозиция центра организации микротрубочек (МТОС) в сторону патогенной клетки. Это стабилизирует и направляет микротрубочки в сторону иммунного контакта, что усиливает векторную доставку цитотоксических молекул и повышает эффективность клеточного килинга [24].

Интересным представляется, что в определенной степени сигнальные пути активации TCR и PAR-1 перекрещиваются. Этот *кросс-линкинг* может осуществляться следующим образом. При мобилизации Ca⁺² из депо и последовательной сигнализации кальмодулина и кальциневрина происходит индукция ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), что усиливает продукцию TCR-ассоциированных цитокинов. К тому же активация PAR-1 индуцирует тирозинное фосфорилирование протеинкиназ ZAP70 и SLP76 и молекулы vav1 – фактора обмена гуанина семейства Rho, активирующего Rho-ГТФазы. Данные сигнальные события регулируют реорганизацию цитоскелета и индуцированную секреторную активность CD8⁺ клеток, в особенности Т-киллерных клеток памяти [24]. Упомянутый выше механизм трансактивации GPR15 присутствует и на T_c. Однако в данном случае происходит повышение эффекторной функции последних за счёт усиленного синтеза гранзима В [21].

Тромбин способен взаимодействовать также с *Т регуляторными клетками с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (T_{reg})*. В этом случае наблюдается активация сигнального каскада через PAR-4, что во многом подавляет иммуносупрессивную функцию последних. Этот механизм реализуется через запуск пути PI3K/Akt, создающего дисбаланс между молекулами mTOR, FoxO1 и PTEN, что в конечном счете снижает экспрессию Foxp3, также известного как скурфина – главного драйвера функциональной активности регуляторных Т-клеток [25]. При этом снижается продукция иммуносупрессивных медиаторов (IL-10, IL-35, TGF β) и прямой и опосредованный килинг клеток-эффекторов. Наблюдается падение конкурирующей способности за медиаторы воспаления, в основном через рецептор IL-2R, и за иммунный синапс посредством мембран-связанных лигандов LAG-3 и CTLA-4, которые, принимая мимикрию CD4 и CD28 соответственно, снижают костимуляцию молекул МНС II класса и B7, участвующих в презентации антигена иммунокомпетентными клетками и синтезе соответствующих цитокинов. При PAR-4-зависимом ингибировании T_{reg} отмечается сокращение продукции ферментов, лимитирующих воспаление, таких как CD39/CD73, ответственных за расщепление органических полифосфатов с провоспалительным эффектом до противовоспалительного аденозина, а также фермента индоламин-диоксигеназы (IDO), главного лимитатора метаболического пути триптофана, депривация которого в воспалительном

микроокружении подавляет общий синтез белка, блокируя пролиферацию и активируя апоптоз эффекторных клеток иммунной защиты. Предполагается, что PAR-4 ограничивает функцию Treg на ранних этапах иммунного воспалительного процесса, тем самым позволяя генерировать эффективный ответ против патогена. По мере того как воспаление стихает и передача сигналов PAR-4 ослабевает, Treg восстанавливают свою активность, участвуя в ликвидации последнего и его последствий.

В научной литературе довольно слабо представлена информация о роли тромбина в функционировании клеток гуморального иммунного ответа и, при том, противоречиво. Согласно одним исследованиям, упомянутая сериновая протеиназа способна влиять на *B-лимфоциты*, причем её ингибирующее действие на функцию последних опосредовано через активацию PAR-1, в то время как митогенная и антиапоптотическая передача сигналов обеспечивается через PAR-3 в сотрудничестве с В-клеточным рецептором (BCR) [26]. Другие исследования сообщают о том, что В-клетки не экспрессируют PARs как на уровне белка, так и на уровне мРНК [27].

Взаимодействие тромбина с *эндотелиоцитами* посредством PAR-1 приводит к переключению последних на провоспалительный фенотип. В клетках эндотелия начинается активный синтез радикалов, молекул адгезии, цитокинов системного действия, хемокиновых молекул, факторов роста и дифференцировки, в том числе сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также некоторых свободных цитокиновых рецепторов [13, 14]. Сведения о представленных факторах воспаления и гомеостаза иллюстрированы в таблице 1.

Таблица 1.

Воспалительные и гомеостатические факторы тромбин-индуцируемого синтеза и высвобождения клетками эндотелия

Группа	Активное вещество / рецептор	Функция / результат воздействия на клетки
Радикалы	Активные формы кислорода (ROS)	Повреждение мембран, некроз клеток
	Оксид азота (NO)	Вазодилатация и ингибирование адгезии лейкоцитов
Молекулы адгезии	P-селектин	Связь с адрессином PSGL-1 лейкоцитов, роллинг
	VCAM-1	Связь с интегрином VLA лейкоцитов, адгезия
	ICAM-1	Связь с интегрином LFA лейкоцитов, адгезия
Первичные провоспалительные цитокины системного действия	Фактор некроза опухоли α (TNF α)	Плейотропная провоспалительная активация клеток, апоптотическая сигнализация
	IL-1	Плейотропная провоспалительная активация клеток, пирогенез
	IL-6	Угнетение синтеза IL-1 и TNF α , активация синтеза белков острой фазы
Хемокины группы CXC	CXCL-1	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-2	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-4	Хемотаксис миелоидных клеток
	CXCL-8	Хемотаксис нейтрофилов
	CXCL-10	Хемотаксис моноцитов, Th1, NK-клеток
Хемокины группы CC	CCL-2	Хемотаксис хемотаксис мононуклеаров
	CCL-26	Хемотаксис эозинофилов, В-лимфоцитов, Th2, DCs
Липидные медиаторы	Фактор активации тромбоцитов (PAF)	Активация тромбоцитов, хемотаксис гранулоцитов, вазодилатация, ретракция эндотелия
Факторы роста	VEGF	Ангиогенез, хемотаксис клеток миелоидного ряда
	Ангиопозтин-2 (Angpt-2)	Ангиогенез (при наличии VEGF)
		Ангиорегресс (при отсутствии VEGF)
Гемопозитические цитокины	GM-CSF	Гранулоцитарная пролиферация и дифференцировка, хемотаксис нейтрофилов

Цитокиновые рецепторы	Остеопротегерин (OPG)	Ингибирование остеокластогенеза путем захвата лиганда рецептора активации NF- κ B (RANKL), ингибирование гибели остеокластов посредством связывания TNF α -ассоциированный лиганда апоптоза (TRAIL)
Другие	Эндотелин-1	Вазоконстрикция, индукция синтеза NO

При высвобождении упомянутых молекул в местах воздействия тромбина усиливается вазодилатация и проницаемость эндотелиальной выстилки, в первую очередь за счёт повреждения мембран ROS и прямого воздействия PAF, ET1/NO и Angpt-2 [9]. Наблюдается модуляция профиля хемотаксической активности лейкоцитов с большим положительным влиянием на рекрутмент нейтрофилов, моноцитов, Th1 и NK и, в несколько меньшей степени, эозинофилов, DCs, Th2 и В-лимфоцитов. Тем самым тромбин опосредованно через эндотелиоциты индуцирует клеточное звено иммунитета и влияет на усиление реакций иммунного ответа 2 типа. При участии системы тромбин-PAR-1-эндотелий повышается ангиогенез, а также миелопоэз, в особенности – гранулоцитопоэз, с ускоренной эмиграцией клеток, в том числе незрелых, на периферию. Данные процессы регулируются посредством секреции VEGF, Angpt-2 и при участии GM-CSF, соответственно [5]. При опосредованной тромбином дегрануляции телец Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов увеличивается высвобождение OPG – члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 11B (TNFRSF11B), который, участвуя в клеточной биологии остеокластов, а также некоторых иммунных клеток, связывает два лиганда – RANKL и TRAIL.

При связывании тромбина с PAR-1 и PAR-4 на поверхности мембраны тромбоцитов запускается череда молекулярных событий, опосредующих усиленное выделение во внеклеточное пространство последними хемокинов (CXCL-1, -4, -5, -7, -8 и CCL-3, -5, -7, -17), органических полифосфатов (АТФ, АДФ), некоторых ростовых факторов (TGF β) и адгезионных молекулы (CD62P, CD40L, α IIb β 3) [2, 9, 14, 28, 29]. При участии последних происходит *лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация* (ЛТА), результатом которой будет усиленная адгезия иммуноцитов к поврежденной клеточной стенке, рекрутмент коагратов с последующим выполнением разнонаправленных функций, таких как поддержание воспаления и репарация. Однако феномен ЛТА влияет не только на дислокацию клеточных элементов крови. При прочном контакте белых клеток крови и кровяных пластинок в образующийся синапс могут поступать иммуномодулирующие соединения, влияющие на функциональную активность и фенотип первых. Так, например, ранее было указано, что тромбин может непосредственно усиливать экспрессию IFN γ в CD8 Т-клетках. Но, при этом, активация тромбоцитов, опосредованная тромбином, будет индуцировать экспрессию TGF- β и высвобождение его в межклеточный агрегационный иммунный контакт, что отрицательно промодулирует цитотоксичность Тс, ингибируя воспаление [30, 31]. В литературе имеются в некоторой степени противоречивые сведения о влиянии гликопротеиновых рецепторов (GPIb α) на тромбоциновую активацию PAR-4 тромбоцитов [11]. Согласно одним источникам, GPIb α повышает биодоступность этой сериновой протеиназы для соответствующего рецептора, что, через сигнализацию FAK/NOX1, увеличит функцию NADPH-оксидазы-1 с интенсификацией генерации ROS [32]. Также известно, что тромбин, связавшись с GPIb α , в большей степени усилит коагуляционный каскад, и в меньшей – PAR-4 ограниченный протеолиз, что создаст условия для снижения миграции лейкоцитов, опосредованной тромбоцитами [33].

Тромбин опосредованно через PAR-1 в *фибробластах* слизистой оболочки респираторного тракта способен вызывать индукцию синтеза и секреции некоторых хемокинов (эотаксин-1, IL-8), провоспалительных цитокинов (IL-6), факторов роста (TGF β -1), а также фибронектина – гликопротеина внеклеточного матрикса, линкерного для мембранных рецепторных интегринов [34].

Определено, что тромбин оказывает влияние на ГМК в провоспалительном микроокружении. Так под действием первой снижается экспрессия iNOS, что позволяет контролировать концентрации NO и ограничивать его цитотоксическое действие. Также указанная протеиназа индуцирует выработку миоцитами гладкомышечной мускулатуры MCP-1 и TNF α .

Доказано, что активация PAR-1 в *эпителиальных клетках кишечника* вызывает их апоптоз, приводящий к увеличению кишечной проницаемости, что при определенных условиях способствует бактериальной транслокации [5, 35]. При участии PAR-1 наблюдается индуцированная секреция муцина (MUC5AC), метаболитов арахидоновой кислоты циклооксигеназного пути (PGE₂), хемокиновых молекул (MCP-1 и IL-8), системных цитокинов (IL-6) и некоторых факторов роста, таких как тромбоцитарный (PDGF) и VEGF в эпителиальных клетках дыхательных путей в ответ на действие тромбина [36, 37].

Обнаружено, что тромбин посредством протеолиза PAR-1 может активировать провоспалительные реакции *микрोगлии*, но и при этом способствовать её апоптозу. Наиболее изучено повышение выработки IL-1 β , увеличение АФК и NO и активация инфламмосомы NLRP3 [38, 39]. Одновременно происходит увеличение продукции TNF α , что способствует экспрессии гена-мишени NF- κ B и связанной с ним активности [13, 40]. В *нейронах* тромбин способен запускать процессы запрограммированной клеточной гибели.

Астроциты также демонстрируют неоднозначную реакцию в ответ на действие тромбина. Может происходить не только сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа, но и проапоптотические события, в основном при нарушении в системе функционирования β -аррестина-2, одного из сигнальных молекул, связанных с PARs. Активированный II фактор свертывания крови индуцирует экспрессию матричной металлопротеиназы (MMP-9) и белка S100b, а также усиливает морфогенез, пролиферацию и миграционную способность звёздчатых клеток.

Тромбин – плюральная в функциональном отношении протеаза, активно принимающая участие во всех стадиях развития воспалительного процесса. Так, генерируемая в местах нарушения целостности сосудистой стенки при повреждении тканей, она вызывает в большей степени усиление проницаемости эндотелиального барьера и увеличение миграции белых клеток крови. Хотя во многом данные реакции зависят от её концентрации и скорости образования, а также функциональной полноценности системы активированного протеина C и экспрессии PARs. При реализации иммунного ответа, данная сериновая протеаза в некоторой степени обуславливает развитие молекулярных событий по 1 типу, активируя в большей степени эффекторные неспецифические гранулоциты и Т-клеточное звено и снижая экспрессию противовоспалительных генов Т-регуляторных клеток. Тем не менее и этот процесс частично обусловлен от ряда факторов, в том числе от функциональной связи с тромбоцитами в виде лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, степени эндотелиальной дисфункции, близости PARs с другими типами рецепторов и наличия свободных общих сигнальных молекул. Благодаря опосредованному высвобождению некоторых факторов роста и влиянию на фибробласты и ГМК тромбин участвует в реализации репаративных функций через ангиогенез и образование грануляционной ткани, хотя данные события при искажении количественных и качественных взаимосвязей могут привести к усугублению воспаления с замыканием патологического порочного круга. Изучено влияние тромбина на запрограммированную клеточную смерть через апоптоз клеток, в том числе органоспецифических. Таким образом, тромбин, высвобождаясь в каскаде системы гемостаза и влияя на иммунциты и прочие клетки, занимает ключевые позиции в реализации альтеративной, экссудативной и пролиферативной стадии воспаления.

Заключение.

Тромбин как плейотропный регуляторный фермент системы коагуляции и фибринолиза обладает специфической эффекторной способностью вмешиваться в функционирование иммунной системы, развитие воспалительного процесса и организацию репаративных реакций. При участии PARs и других механизмов в клетках-мишенях запускаются в большей степени сигнальные события провоспалительного характера, особенно выраженные при повышении концентрации данной сериновой протеиназы. Наблюдается в некоторой большей степени активация клеточного звена иммунного ответа, однако описаны и прямо противоположные реакции неспецифических и адаптивных иммунцитов в зависимости от различных факторов. Тромбин является ключевым драйвером линкинга систем иммунитета и гемостаза, что, с учетом дополнительных изучений функционирования систем-антагонгистов тромбина и влияния последнего на биологию онкогенеза,

аутоиммунитета и аллергии, делает его перспективным в плане разработки таргетной терапии ряда заболеваний.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Белоусов Д.С. – 70% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, написание текста рукописи).

Солпов А.В. – 20% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 10% (техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о соответствии статьи научной специальности:

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Chinnaraj M., Planer W., Pozzi N. Structure of Coagulation Factor II: Molecular Mechanism of Thrombin Generation and Development of Next-Generation Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct 2. 5. 281. doi: 10.3389/fmed.2018.00281.
2. Духин О.А., Калинская А.И., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*. 2022. 62 (3). 73–81. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968.
3. Shen G., Cui W., Zhang H. et al. Warfarin Traps Human Vitamin K Epoxide Reductase in an Intermediate State during Electron Transfer. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan. 24 (1). 69–76. doi: 10.1038/nsmb.3333.
4. Chinnaraj M., Chen Z., Pelc L.A. et al. Structure of Prothrombin in the Closed Form Reveals New Details on the Mechanism of Activation. *Sci Rep*. 2018 Feb 13. 8 (1). 2945. doi: 10.1038/s41598-018-21304-1.
5. Motta J.P., Palese S., Giorgio C. et al. Increased Mucosal Thrombin is Associated with Crohn's Disease and Causes Inflammatory Damage through Protease-activated Receptors Activation. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4. 15 (5). 787–799. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa229. PMID: 33201214; PMCID: PMC8095389.
6. Woting A., Blaut M. Small Intestinal Permeability and Gut-Transit Time Determined with Low and High Molecular Weight Fluorescein Isothiocyanate-Dextran in C3H Mice. *Nutrients*. 2018 May 28. 10 (6). 685. doi: 10.3390/nu10060685.
7. Stojanovski B.M., Pelc L.A., Zuo X., et al. Enhancing the Anticoagulant Profile of Meizothrombin. *Biomol Concepts*. 2018 Dec 26. 9 (1). 169–175. doi: 10.1515/bmc-2018-0016.
8. Власенко Л.П., Якутин М.В. Опосредование воздействия тромбина на тромбоциты рецепторами PAR4 и PAR1. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020. 8 (98). doi: 10.23670/IRJ.2020.98.8.040.
9. Rovai E.S., Alves T., Holzhausen M. Protease-activated Receptor 1 as a Potential Therapeutic Target for COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar. 246 (6). 688–694. doi: 10.1177/1535370220978372.
10. Adams G.N., Sharma B.K., Rosenfeldt L. et al. Protease-activated Receptor-1 Impedes Prostate and Intestinal Tumor Progression in Mice. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov. 16 (11). 2258–2269. doi: 10.1111/jth.14277.
11. Palacios-Acedo A.L., Mège D., Crescence L. et al. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*. 2019 Jul 31. 10. 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
12. Huang Y., Li X., Zhu L. et al. Thrombin Cleaves IL-33 and Modulates IL-33-activated Allergic Lung Inflammation. *Allergy*. 2022 Jul. 77 (7). 2104–2120. doi: 10.1111/all.15210.
13. Iannucci J., Grammas P. Thrombin, a Key Driver of Pathological Inflammation in the Brain. *Cells*. 2023 Apr 23. 12 (9). 1222. doi: 10.3390/cells12091222.

14. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7. 133 (6). 511–520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
15. Wojta J. Macrophages and Thrombin-Another Link between Inflammation and Coagulation. *Thromb Haemost*. 2020 Apr. 120 (4). 537. doi: 10.1055/s-0040-1708551.
16. Hohensinner P.J., Baumgartner J., Kral-Pointner J.B. et al. PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Expression Renders Alternatively Activated Human Macrophages Proteolytically Quiescent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Oct. 37 (10). 1913–1922. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309383.
17. Miyake Y., D'Alessandro-Gabazza C.N., Takagi T. et al. Dose-dependent Differential Effects of Thrombin in Allergic Bronchial Asthma. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct. 11 (10). 1903–15. doi: 10.1111/jth.12392.
18. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic Signalling and Immune Cells. *Purinergic Signal*. 2014 Dec. 10 (4). 529–64. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2.
19. Ferrari D., Vuerich M., Casciano F. et al. Eosinophils and Purinergic Signaling in Health and Disease. *Front Immunol*. 2020 Jul 8. 11. 1339. doi: 10.3389/fimmu.2020.01339.
20. Yang H., Li T., Wei J., et al. Induction of Tumor Necrosis Factor (TNF) Release from Subtypes of T Cells by Agonists of Proteinase Activated Receptors. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. 165453. doi: 10.1155/2013/165453.
21. Liu C., Lan Q., Cao S. et al. Thrombin Receptor Activating Peptide-6 Decreases Acute Graft-Versus-Host Disease through Activating GPR15. *Leukemia*. 2024 Jun. 38 (6). 1390-1402. doi: 10.1038/s41375-024-02212-y.
22. Hurley A., Smith M., Karpova T. et al. Enhanced Effector Function of CD8(+) T Cells from Healthy Controls and HIV-infected Patients Occurs through Thrombin Activation of Protease-activated Receptor 1. *J Infect Dis*. 2013 Feb 15. 207 (4). 638-50. doi: 10.1093/infdis/jis730.
23. Friebe J., Witkowski M., Wegner M. et al. Cytotoxic CD8+ T Cells Are Involved in the Thrombo-Inflammatory Response during First-Diagnosed Atrial Fibrillation. *Cells*. 2022 Dec 29. 12 (1). 141. doi: 10.3390/cells12010141.
24. Chen H., Smith M., Herz J. et al. The Role of Protease-activated Receptor 1 Signaling in CD8 T Cell Effector Functions. *iScience*. 2021 Oct 30. 24 (11). 103387. doi: 10.1016/j.isci.2021.103387.
25. Peng Q., Ratnasothy K., Boardman D.A. et al. Protease Activated Receptor 4 as a Novel Modulator of Regulatory T Cell Function. *Front Immunol*. 2019 Jun 18. 10. 1311. doi: 10.3389/fimmu.2019.01311.
26. Kalashnyk O., Petrova Y., Lykhmus O. et al. Expression, Function and Cooperating Partners of Protease-activated Receptor Type 3 in Vascular Endothelial Cells and B Lymphocytes Studied with Specific Monoclonal Antibody. *Mol Immunol*. 2013 Jul. 54 (3-4). 319-26. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.021.
27. López M.L., Soriano-Sarabia N., Bruges G. et al. Expression Pattern of Protease Activated Receptors in Lymphoid Cells. *Cell Immunol*. 2014 Mar-Apr. 288 (1-2). 47–52. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.02.004.
28. Fang X., Liao R., Yu Y. et al. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediators Inflamm*. 2019 Nov 14. 2019. 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131.
29. Antoniuk S., Tatsumi K., Bode M. et al. Protease-Activated Receptor 1 Enhances Poly I:C Induction of the Antiviral Response in Macrophages and Mice. *J Innate Immun*. 2017. 9 (2). 181–192. doi: 10.1159/000450853.
30. Paul S., Mukherjee T., Das K. Coagulation Protease-Driven Cancer Immune Evasion: Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 19. 16 (8). 1568. doi: 10.3390/cancers16081568.
31. Mudd J.C., Panigrahi S., Kyi B. et al. Inflammatory Function of CX3CR1+ CD8+ T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15. 214 (12). 1808–1816. doi: 10.1093/infdis/jiw463.
32. Carrim N., Arthur J.F., Hamilton J.R. et al. Thrombin-induced Reactive Oxygen Species Generation in Platelets: A Novel Role for Protease-activated Receptor 4 and GPIIb/IIIa. *Redox Biol*. 2015 Dec. 6. 640–647. doi: 10.1016/j.redox.2015.10.009.
33. Kaplan Z.S., Zarpellon A., Alwis I. et al. Thrombin-dependent Intravascular Leukocyte Trafficking Regulated by Fibrin and the Platelet Receptors GPIIb and PAR4. *Nat Commun*. 2015 Jul 23. 6. 7835. doi:

10.1038/ncomms8835.

34. Shimizu S., Tojima I., Takezawa K. et al. Thrombin and Activated Coagulation Factor X Stimulate the Release of Cytokines and Fibronectin from Nasal Polyp Fibroblasts via Protease-activated Receptors. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan 1. 31 (1). 13–18. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4400.
35. Sébert M., Denadai-Souza A., Quaranta M. et al. Thrombin Modifies Growth, Proliferation and Apoptosis of Human Colon Organoids: a Protease-activated Receptor 1- and Protease-activated Receptor 4-Dependent Mechanism. *Br J Pharmacol*. 2018 Sep. 175 (18). 3656–3668. doi: 10.1111/bph.14430.
36. Shimizu T. Role of Coagulation Factors and Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis-associated Tissue Remodeling. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica*. 2012. 105 (9). 803–812. Available from: <https://doi.org/10.5631/jibirin.105.803>
37. Kim D.Y., Cho S.H., Takabayashi T., et al. Chronic Rhinosinusitis and the Coagulation System. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Sep. 7 (5). 421–30. doi: 10.4168/aair.2015.7.5.421.
38. Han C., Xia X., Jiao S. et al. Tripartite Motif Containing Protein 37 Involves in Thrombin Stimulated BV-2 Microglial Cell Apoptosis and Interleukin 1 β Release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Sep 3. 516 (4). 1252–1257. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.158.
39. Ye X., Zuo D., Yu L. et al. ROS/TXNIP Pathway Contributes to Thrombin Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Cell Apoptosis in Microglia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Apr 1. 485 (2). 499–505. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.019.
40. Yin M., Chen Z., Ouyang Y. et al. Thrombin-induced, TNFR-dependent miR-181c Downregulation Promotes MLL1 and NF- κ B Target Gene Expression in Human Microglia. *J Neuroinflammation*. 2017 Jun 29. 14 (1). 132. doi: 10.1186/s12974-017-0887-5.

References:

1. Chinnaraj M., Planer W., Pozzi N. Structure of Coagulation Factor II: Molecular Mechanism of Thrombin Generation and Development of Next-Generation Anticoagulants. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct 2. 5. 281. doi: 10.3389/fmed.2018.00281.
2. Dukhin O.A., Kalinskaya A.I., Shpektor A.V., et al. The role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. *Kardiologiya*. 2022. 62(3). 73–81. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968. in Russian.
3. Shen G., Cui W., Zhang H. et al. Warfarin Traps Human Vitamin K Epoxide Reductase in an Intermediate State during Electron Transfer. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Jan. 24(1). 69–76. doi: 10.1038/nsmb.3333.
4. Chinnaraj M., Chen Z., Pelc L.A. et al. Structure of Prothrombin in the Closed Form Reveals New Details on the Mechanism of Activation. *Sci Rep*. 2018 Feb 13. 8(1). 2945. doi: 10.1038/s41598-018-21304-1.
5. Motta J.P., Palese S., Giorgio C. et al. Increased Mucosal Thrombin is Associated with Crohn's Disease and Causes Inflammatory Damage through Protease-activated Receptors Activation. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4. 15(5). 787–799. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa229. PMID: 33201214; PMCID: PMC8095389.
6. Woting A., Blaut M. Small Intestinal Permeability and Gut-Transit Time Determined with Low and High Molecular Weight Fluorescein Isothiocyanate-Dextran in C3H Mice. *Nutrients*. 2018 May 28. 10(6). 685. doi: 10.3390/nu10060685.
7. Stojanovski B.M., Pelc L.A., Zuo X., et al. Enhancing the Anticoagulant Profile of Meizothrombin. *Biomol Concepts*. 2018 Dec 26. 9(1). 169–175. doi: 10.1515/bmc-2018-0016.
8. Vlasenko L.P., Yakutin M.V. Mediating the Effect of Thrombin on Platelets by PAR4 and PAR1 Receptors. *International Research Journal*. 2020. 8(98). doi: 10.23670/IRJ.2020.98.8.040. in Russian.
9. Rovai E.S., Alves T., Holzhausen M. Protease-activated Receptor 1 as a Potential Therapeutic Target for COVID-19. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Mar. 246(6). 688–694. doi: 10.1177/1535370220978372.
10. Adams G.N., Sharma B.K., Rosenfeldt L. et al. Protease-activated Receptor-1 Impedes Prostate and Intestinal Tumor Progression in Mice. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov. 16(11). 2258–2269. doi: 10.1111/jth.14277.
11. Palacios-Acedo A.L., Mège D., Crescence L. et al. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*. 2019 Jul 31. 10. 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.

12. Huang Y., Li X., Zhu L. et al. Thrombin Cleaves IL-33 and Modulates IL-33-activated Allergic Lung Inflammation. *Allergy*. 2022 Jul. 77(7). 2104-2120. doi: 10.1111/all.15210.
13. Iannucci J., Grammas P. Thrombin, a Key Driver of Pathological Inflammation in the Brain. *Cells*. 2023 Apr 23. 12(9). 1222. doi: 10.3390/cells12091222.
14. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*. 2019 Feb 7. 133(6). 511-520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
15. Wojta J. Macrophages and Thrombin-Another Link between Inflammation and Coagulation. *Thromb Haemost*. 2020 Apr. 120(4). 537. doi: 10.1055/s-0040-1708551.
16. Hohensinner P.J., Baumgartner J., Kral-Pointner J.B. et al. PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Expression Renders Alternatively Activated Human Macrophages Proteolytically Quiescent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Oct. 37(10). 1913-1922. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309383.
17. Miyake Y., D'Alessandro-Gabazza C.N., Takagi T. et al. Dose-dependent Differential Effects of Thrombin in Allergic Bronchial Asthma. *J Thromb Haemost*. 2013 Oct. 11(10). 1903-15. doi: 10.1111/jth.12392.
18. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic Signalling and Immune Cells. *Purinergic Signal*. 2014 Dec. 10(4). 529-64. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2.
19. Ferrari D., Vuerich M., Casciano F. et al. Eosinophils and Purinergic Signaling in Health and Disease. *Front Immunol*. 2020 Jul 8. 11. 1339. doi: 10.3389/fimmu.2020.01339.
20. Yang H., Li T., Wei J., et al. Induction of Tumor Necrosis Factor (TNF) Release from Subtypes of T Cells by Agonists of Proteinase Activated Receptors. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. 165453. doi: 10.1155/2013/165453.
21. Liu C., Lan Q., Cao S. et al. Thrombin Receptor Activating Peptide-6 Decreases Acute Graft-Versus-Host Disease through Activating GPR15. *Leukemia*. 2024 Jun. 38(6). 1390-1402. doi: 10.1038/s41375-024-02212-y.
22. Hurley A., Smith M., Karpova T. et al. Enhanced Effector Function of CD8(+) T Cells from Healthy Controls and HIV-infected Patients Occurs through Thrombin Activation of Protease-activated Receptor 1. *J Infect Dis*. 2013 Feb 15. 207(4). 638-50. doi: 10.1093/infdis/jis730.
23. Friebel J., Witkowski M., Wegner M. et al. Cytotoxic CD8+ T Cells Are Involved in the Thrombo-Inflammatory Response during First-Diagnosed Atrial Fibrillation. *Cells*. 2022 Dec 29. 12(1). 141. doi: 10.3390/cells12010141.
24. Chen H., Smith M., Herz J. et al. The Role of Protease-activated Receptor 1 Signaling in CD8 T Cell Effector Functions. *iScience*. 2021 Oct 30. 24(11). 103387. doi: 10.1016/j.isci.2021.103387.
25. Peng Q., Ratnasothy K., Boardman D.A. et al. Protease Activated Receptor 4 as a Novel Modulator of Regulatory T Cell Function. *Front Immunol*. 2019 Jun 18. 10. 1311. doi: 10.3389/fimmu.2019.01311.
26. Kalashnyk O., Petrova Y., Lykhmus O. et al. Expression, Function and Cooperating Partners of Protease-activated Receptor Type 3 in Vascular Endothelial Cells and B Lymphocytes Studied with Specific Monoclonal Antibody. *Mol Immunol*. 2013 Jul. 54(3-4). 319-26. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.021.
27. López M.L., Soriano-Sarabia N., Bruges G. et al. Expression Pattern of Protease Activated Receptors in Lymphoid Cells. *Cell Immunol*. 2014 Mar-Apr. 288(1-2). 47-52. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.02.004.
28. Fang X., Liao R., Yu Y. et al. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediators Inflamm*. 2019 Nov 14. 2019. 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131.
29. Antoniak S., Tatsumi K., Bode M. et al. Protease-Activated Receptor 1 Enhances Poly I:C Induction of the Antiviral Response in Macrophages and Mice. *J Innate Immun*. 2017. 9(2). 181-192. doi: 10.1159/000450853.
30. Paul S., Mukherjee T., Das K. Coagulation Protease-Driven Cancer Immune Evasion: Potential Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 19. 16(8). 1568. doi: 10.3390/cancers16081568.
31. Mudd J.C., Panigrahi S., Kyi B. et al. Inflammatory Function of CX3CR1+ CD8+ T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis*. 2016 Dec 15. 214(12). 1808-1816. doi: 10.1093/infdis/jiw463.
32. Carrim N., Arthur J.F., Hamilton J.R. et al. Thrombin-induced Reactive Oxygen Species Generation in

- Platelets: A Novel Role for Protease-activated Receptor 4 and GPIIb/IIIa. *Redox Biol.* 2015 Dec. 6. 640-647. doi: 10.1016/j.redox.2015.10.009.
33. Kaplan Z.S., Zarpellon A., Alwis I. et al. Thrombin-dependent Intravascular Leukocyte Trafficking Regulated by Fibrin and the Platelet Receptors GPIIb and PAR4. *Nat Commun.* 2015 Jul 23. 6. 7835. doi: 10.1038/ncomms8835.
 34. Shimizu S., Tojima I., Takezawa K. et al. Thrombin and Activated Coagulation Factor X Stimulate the Release of Cytokines and Fibronectin from Nasal Polyp Fibroblasts via Protease-activated Receptors. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jan 1. 31(1). 13-18. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4400.
 35. Sébert M., Denadai-Souza A., Quaranta M. et al. Thrombin Modifies Growth, Proliferation and Apoptosis of Human Colon Organoids: a Protease-activated Receptor 1- and Protease-activated Receptor 4-Dependent Mechanism. *Br J Pharmacol.* 2018 Sep. 175(18). 3656-3668. doi: 10.1111/bph.14430.
 36. Shimizu T. Role of Coagulation Factors and Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis-associated Tissue Remodeling. *Practica Oto-Rhino-Laryngologica.* 2012. 105(9). 803-812. Available from: <https://doi.org/10.5631/jibirin.105.803>
 37. Kim D.Y., Cho S.H., Takabayashi T., et al. Chronic Rhinosinusitis and the Coagulation System. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Sep. 7(5). 421-30. doi: 10.4168/aa.2015.7.5.421.
 38. Han C., Xia X., Jiao S. et al. Tripartite Motif Containing Protein 37 Involves in Thrombin Stimulated BV-2 Microglial Cell Apoptosis and Interleukin 1 β Release. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Sep 3. 516(4). 1252-1257. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.158.
 39. Ye X., Zuo D., Yu L. et al. ROS/TXNIP Pathway Contributes to Thrombin Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Cell Apoptosis in Microglia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Apr 1. 485(2). 499-505. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.019.
 40. Yin M., Chen Z., Ouyang Y. et al. Thrombin-induced, TNFR-dependent miR-181c Downregulation Promotes MLL1 and NF- κ B Target Gene Expression in Human Microglia. *J Neuroinflammation.* 2017 Jun 29. 14(1). 132. doi: 10.1186/s12974-017-0887-5.

Информация об авторах:

1. **Белоусов Даниил Сергеевич**, аспирант кафедры нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, e-mail: beldiserg@mail.ru, Author ID РИНЦ: 1261731.
2. **Солпов Алексей Владимирович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры нормальной физиологии имени профессора Б.И. Кузника, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии гемостаза научно-исследовательского института молекулярной медицины, e-mail: alexey.solpov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>, Researcher ID: JVZ-8040-2024, Author ID РИНЦ: 440891, Author ID Scopus: 13406034300.
3. **Витковский Юрий Антонович**, д.м.н., профессор, врач-аллерголог-иммунолог, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>, Researcher ID: AАН-4250-2019, Author ID РИНЦ: 288798, Author ID Scopus: 6603125558.

Author information:

1. **Belousov D.S.**, postgraduate student of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, e-mail: beldiserg@mail.ru, Author ID РИНЦ: 1261731.
2. **Solpov A.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, Leading Researcher at the Laboratory of Physiology and Pathology of Hemostasis at the Research Institute of Molecular Medicine, e-mail: alexey.solpov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>, Researcher ID: JVZ-8040-2024, Author ID РИНЦ: 440891, Author ID Scopus: 13406034300.

3. Vitkovsky Yu.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, allergologist-immunologist,
e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>,
Researcher ID: AАН-4250-2019, Author ID РИНЦ: 288798, Author ID Scopus: 6603125558.

Информация.

Дата опубликования – 30.04.2025