

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 13.10.2023
Принята к печати 16.01.2024



EDN: UWIRCT

Контактная информация:

Блескин Дмитрий Алексеевич,
младший научный сотрудник лаборатории
биореологии и биомеханики
Центра теоретических проблем физико-
химической фармакологии РАН
Адрес: 109029, Москва,
ул. Средняя Калитниковская, 30
E-mail: dmitriybleskin@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPH01»

Received 13.10.2023
Accepted 16.01.2024

Correspondence:

Dmitry A. Bleskin,
a junior researcher at the Laboratory
of Biorheology and Biomechanics of the
Center for Theoretical Problems of Physical
and Chemical Pharmacology,
Russian Academy of Sciences
Address: 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St.,
Moscow 109029, Russia
E-mail: dmitriybleskin@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-198-207

Структурно-функциональные свойства тромбомодулина

Д.А. Блескин^{1, 2}, Е.М. Кольцова^{1, 3}, Д.Ю. Нечипуренко^{1, 3, 4}¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Тромбомодулин (ТМ) является неотъемлемым компонентом мультимолекулярной системы, локализованной главным образом в эндотелии сосудов и регулирующей ряд важнейших физиологических ответов организма, включая свертывание крови и воспаление. В данном обзоре приведены известные на сегодняшний день ключевые функции ТМ в контексте его структуры. В первой части обзора рассмотрена доменная структура молекулы ТМ и описаны ключевые молекулярные процессы, в которых участвуют соответствующие домены. Вторая часть обзора посвящена более детальному анализу участия молекулы ТМ в регуляции физиологических процессов в организме человека. Так как центральная функция ТМ связана с регуляцией гемостатического ответа на повреждение сосудистой стенки, отдельное внимание уделяется роли данной молекулы в активации протеина С и тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, ответственного за остановку процесса фибринолиза. В работе также кратко описаны некоторые данные о роли ТМ в митогенезе различных типов клеток и процессах ангиогенеза. Отдельный раздел обзора посвящен современным представлениям об участии ТМ в регуляции воспалительных реакций организма. В данном разделе описаны ключевые механизмы, за счет которых ТМ способен ограничивать уровень провоспалительных сигналов, а также регулировать процессы активации системы комплемента.

Ключевые слова: тромбомодулин, эндотелиальный рецептор к протеину С, путь протеина С, тромбин, система гемостаза

Блескин Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 198–207. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-198-207

Structural and functional properties of thrombomodulin

D.A. Bleskin^{1, 2}, E.M. Koltsova^{1, 3}, D.Yu. Nechipurenko^{1, 3, 4}¹Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow²N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Thrombomodulin (TM) is an integral component of a multimolecular system, localized primarily in the vascular endothelium, and regulating a number of crucial physiological responses of an organism, including blood coagulation and inflammation. This review presents the currently known key functions of TM in the context of its structure. The first part of the review examines the domain structure of the TM molecule and describes the key molecular processes in which the corresponding domains participate. The second part of the review is devoted to a more detailed analysis of the TM molecule participation in the regulation of physiological processes in the human organism. Since the main function of TM is associated with the regulation of the hemostatic response to vascular wall injury, special attention is paid to the role of this molecule in the activation of protein C and thrombin-activated fibrinolysis inhibitor, which is responsible for stopping fibrinolysis. In addition, the review briefly describes some data on the role of TM in the mitogenesis of various cell types and in angiogenesis processes. One section of the review is devoted to the current knowledge of TM participation in the regulation of inflammatory reactions of the body. This section describes the key mechanisms through which TM is able to limit the level of pro-inflammatory signals, as well as regulate the processes of complement system activation.

Key words: thrombomodulin, endothelial protein C receptor, protein C pathway, thrombin, hemostatic system

Bleskin D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 198–207.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-198-207

Гемостатический ответ на повреждение сосудистой стенки имеет импульсный характер: динамика процесса характеризуется быстрой активацией обоих звеньев гемостаза, ростом гемостатического тромба и последующей стабилизацией его размера. Считается, что такая динамика обеспечивается большим количеством положительных и отрицательных обратных связей [1–3].

Каскад свертывания крови, который традиционно относят ко вторичному звену гемостаза, также имеет

как петли положительной обратной связи, увеличивающие наработку центрального фермента каскада – тромбина, так и отрицательные обратные связи, подавляющие его производство для того, чтобы кровь не начала неконтролируемо сворачиваться во всем сосудистом русле [4, 5]. Одной из ключевых систем, отвечающих за уменьшение прокоагулянтной активности тромбина, является система протеина С (РС) [6, 7].

Тромбомодулин (ТМ), которому посвящен данный обзор, является первым и центральным звеном в

активации системы PC: будучи связанным с тромбином, он образует с ним каталитический комплекс, переводящий PC из неактивного состояния в активное. Помимо своей основной роли в системе свертывания крови ТМ также участвует в активации одного из компонентов системы фибринолиза – тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ) и принимает участие в реакциях воспаления, пролиферации и ангиогенеза [8–11].

Данный обзор посвящен современным представлениям о структуре и функциях ТМ.

Структура тромбомодулина

Человеческий ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1, состоящий из 557 аминокислотных остатков, молекулярный вес которого составляет 78 кДа. ТМ кодируется безинтронным геном *THBD* [12] и присутствует в организме в 2 формах – растворимой и экспрессируемой на поверхности клеток. Растворимый ТМ в норме обнаруживается в человеческой плазме в концентрации до 10 нг/мл, а также в моче [13]. Мембранная (т. е. нерастворимая) форма ТМ экспрессируется на поверхности эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов [14]. Кроме этого, нерастворимый (т. е. трансмембранный) ТМ обнаруживается в тромбоцитах человека, однако его количество в мембране тромбоцитов достаточно низкое – около 60 молекул на тромбоцит [15], в то время как на поверхности человеческих эндотелиальных клеток из вены пуповины (HUVEC) – 50 000–100 000 молекул на клетку [16–18].

Следует отметить, что ТМ также был найден на поверхности кератиноцитов [19], остеобластов [20], мезангиальных клеток [21] и циркулирующих лейкоцитов, таких как нейтрофилы и моноциты [22, 23].

Полноразмерный человеческий ТМ (т. е. его нерастворимая форма) состоит из 5 структурных регионов [24] (рисунк 1). Первый регион, начиная с N-концевой части, представляет из себя лектин-подобный домен с небольшим гидрофобным перешейком, в него входят первые 226 аминокислотных остатков. N-терминальный лектин-подобный домен C-типа (CTLD) состоит из 155 аминокислотных остатков и схож по своей структуре с аналогичным доменом у белков CD93, CLEC14A и CD248 (эндосалин), все эти белки играют роль в воспалении, реакциях врожденного иммунитета и онкологических заболеваниях [9, 25]. Данный домен имеет 2 сайта для N-гликозилирования: сайт связывания иона Ca^{2+} и сайт распознавания углеводов [26]. В промежутке между CTLD и следующим регионом расположен гидрофобный мостик, содержащий аминокислотные остатки 156–226.

Далее в направлении C-конца следует регион, содержащий 6 подобных эпидермальному фактору

роста (EGF) доменов (аминокислотные остатки 227–462). Данные домены отвечают за участие ТМ в процессах свертывания крови и фибринолиза. В данном регионе присутствует 2 сайта N-гликозилирования и 2 метионина, чувствительных к окислению. При этом окисление метионина 388 (Met388), располагающегося в зоне между 4-м и 5-м EGF-подобными доменами, H_2O_2 или хлорамином Т, приводит к падению антикоагулянтной кофакторной активности ТМ на 75–90% [27]. Также к существенной инактивации ТМ через окисление Met388 приводит и ионизирующее излучение [28]. Пространственное расположение EGF456 (ответственен за взаимодействие с тромбином и PC) напоминает Y-подобную структуру (рисунк 2) [29]. В 4-м EGF-домene присутствует сайт связывания кальция (Asp349), за счет которого происходит взаимодействие комплекса ТМ–тромбин (ТМ–Т) с Gla-доменом PC [30].

Третий структурный регион ТМ располагается в пределах 463–497-го аминокислотных остатков и представляет собой область, богатую серином, треонином или пролином, и имеет сайты связывания хондроитина сульфата [31]. Было показано, что хондроитина сульфат участвует во взаимодействии ТМ с тромбином [32, 33].

Четвертый регион представлен гидрофобной трансмембранной частью ТМ (аминокислотные остатки 498–521).

Пятый регион представлен 36 аминокислотными остатками (522–557), это C-концевая часть ТМ, располагающаяся в цитоплазматической части мембраны. Было показано, что в этой части ТМ располагается 2 сайта связывания с N-концом эзрина (большой в аминокислотных остатках 522–539 и маленький в 540–557) – белка, служащего линкером между актиновым цитоскелетом и мембраной клетки [34].

Растворимый ТМ является надмембранной частью полноразмерного ТМ, появляющегося в плазме при повреждении эндотелия. В 1994 г. из человеческой мочи было выделено 2 типа ТМ с разными молекулярными массами – 63/57 кДа и 35 кДа [35]. Растворимый ТМ с большей молекулярной массой содержал EGF-подобные домены, так как мог связывать тромбин и активировать PC. Однако позднее было отмечено, что фрагменты ТМ имеют большее разнообразие вследствие различных механизмов шэддинга [36]. Шэддинг ТМ происходит при появлении провоспалительных факторов (TNF- α , IL-1, IFN- γ) и под влиянием металлопротеиназ [37]. Помимо этого, есть еще протеазы ряда ромбоидов: эластаза, протеиназа-3 и катепсин G [38], которые также участвуют в шэддинге ТМ. Кроме того, циркулирующий полноразмерный ТМ находят в составе микровезикул, которые образуются вследствие повреждения [39] или активации [36] эндотелия.

Рисунок 1

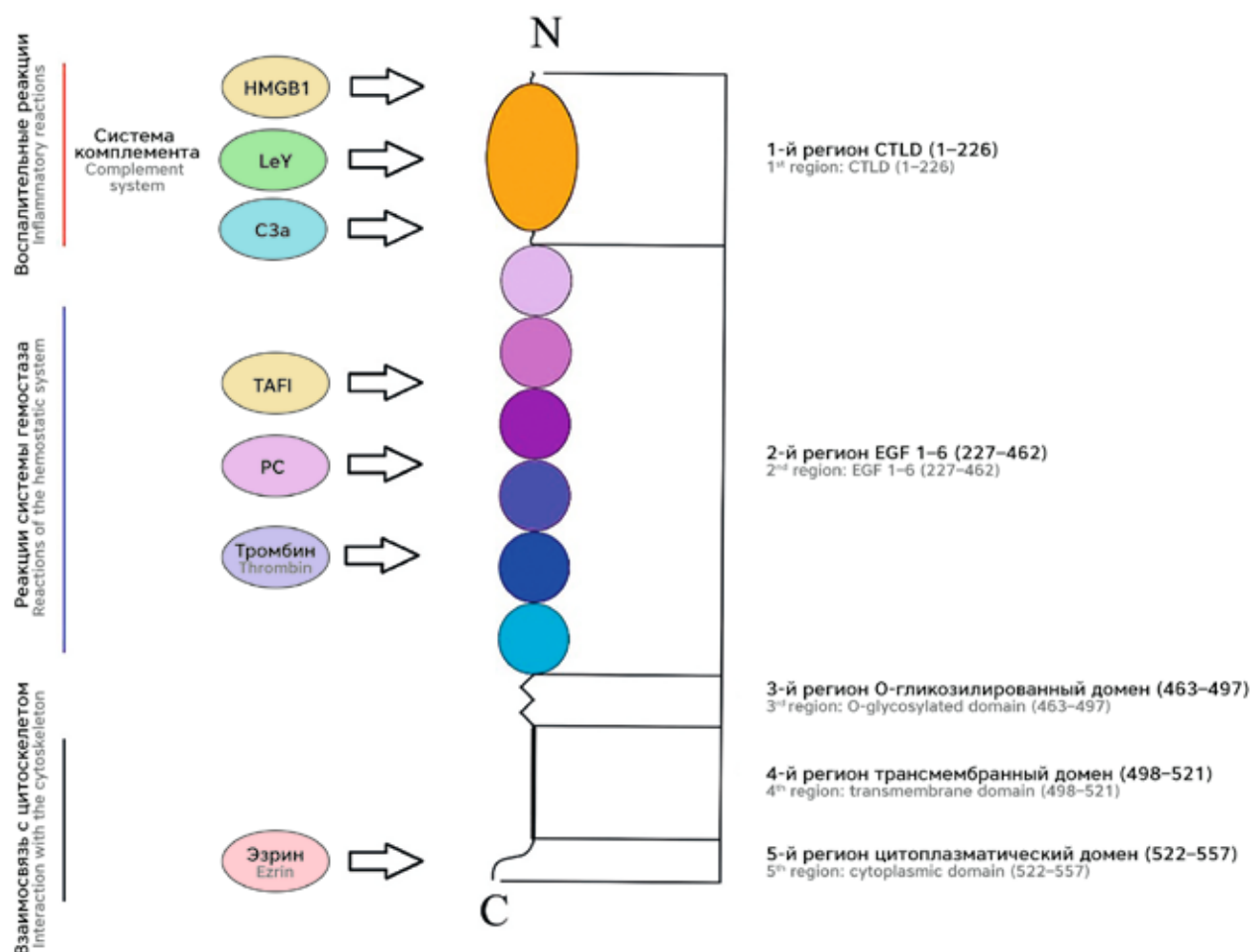
Схема структуры ТМ

ТМ состоит из 5 структурных регионов. Лектин-подобный домен ТМ препятствует активации комплемента и воспалению. Первый регион ТМ также имеет несколько предполагаемых лигандов, включая, например, фибронектин, HMGB1 и Lewis γ (LeY), которые влияют на миграцию, воспаление и ангиогенез. Второй и третий регионы связываются с тромбином и, образуя с ним комплекс, увеличивают активацию РС, а также тканевый ингибитор активатора фибринолиза, тем самым влияя на систему гемостаза. Соединенный с эктодоменом через четвертый регион цитоплазматический регион в некоторых клетках связывается с адаптерным белком эзрином, который изменяет актиновый цитоскелет и тем самым помогает в образовании подосом и модулирует миграцию клеток

Figure 1

Schematic of thrombomodulin (TM) structure

TM consists of five structural regions. The lectin-like domain of TM interferes with complement activation and inflammation. The first region of TM also has several putative ligands, including, for example, fibronectin, HMGB1, and Lewis γ (LeY), which impact migration, inflammation, and angiogenesis. The second and third regions bind to thrombin and, by forming a complex with it, increase the activation of protein C (PC), as well as tissue inhibitor of fibrinolysis activator, thus having an impact on the hemostatic system. Connected to the ectodomain via the fourth region, the cytoplasmic region binds, in some cells, to the adaptor protein ezrin, which alters the actin cytoskeleton and thus promotes podosome formation and modulates cell migration



Ключевые функции тромбомодулина

Гемостаз: регуляция роста тромба посредством активации РС

Основной функцией, которую ТМ играет в процессах гемостаза, является ингибирование процесса наработки тромбина за счет активации системы РС.

Активация РС происходит за счет комплекса ТМ–Т. Данный комплекс образуется при взаимодействии 5-го и 6-го EGF-доменов ТМ с тромбином через анион-связывающий экзосайт-1 тромбина [40–42]. При этом различные лиганды, связывающие экзосайт-2 тромбина, могут модулировать степень связывания РС комплексом ТМ–Т, снижая ее, тем самым

уменьшая скорость его активации [43]. Связанный таким образом тромбин меняет свою субстратную специфичность и теряет способность протеолитически расщеплять фибриноген и другие факторы, которые требуют взаимодействия с экзосайтом-1 тромбина (V, VIII, PAR-1 и др.) [44] и приобретает способность активировать РС. В свою очередь, активированный РС активно подавляет наработку тромбина, влияя на положительные обратные связи в каскаде свертывания, протеолитически расщепляя Va и VIIIa. Данные молекулы являются важными кофакторами, ответственными за усиление выработки тромбина за счет образования комплексов протромбиназы (Ха + Va) и внутренней теназы (IXa + VIIIa).

Рисунок 2

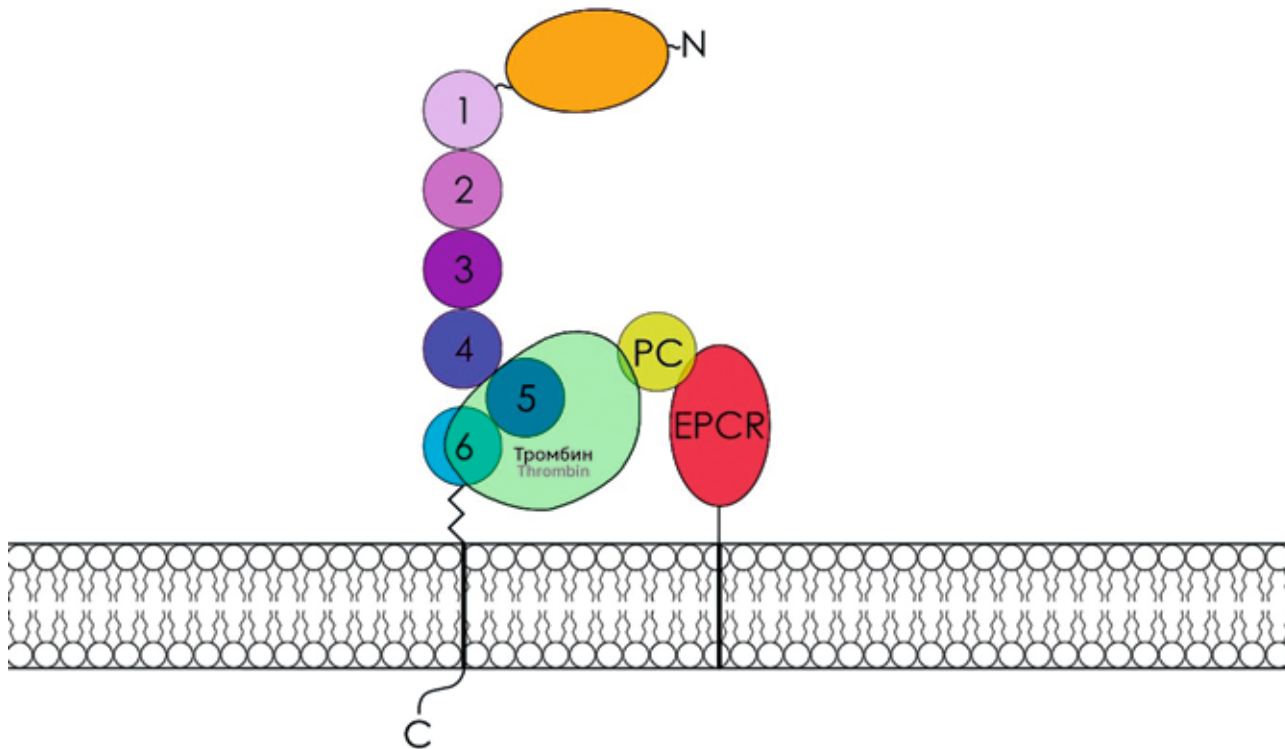
Схема взаимодействия ТМ с тромбином с учетом структурных особенностей

ТМ связывается с тромбином через EGF-домены 5 и 6. В свою очередь, тромбин при содействии эндотелиального рецептора к РС (EPCR) активирует его

Figure 2

Schematic of interaction of TM with thrombin, taking into account the structural features

TM binds to thrombin via EGF domain 5 and 6. Thrombin, in its turn, assisted by the endothelial receptor for PC (EPCR), activates it



Недавние исследования *in vivo* продемонстрировали важный вклад системы PC в ограничение роста тромба при лазер-индуцированном повреждении сосудистой стенки артериол мыши [7].

Образование комплекса ТМ–Т увеличивает скорость активации PC примерно на 3 порядка [45]. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что в присутствии EPCR скорость активации PC увеличивается еще на порядок (5–20 раз) [46]. EPCR, по всей видимости, служит для локального увеличения концентрации PC рядом с поверхностью эндотелия с комплексом ТМ–Т [47]. Помимо EPCR увеличение скорости активации PC комплексом ТМ–Т дает тромбоцитарный фактор 4 (PF-4), при этом в то время как EPCR увеличивает активность только мембранного ТМ, PF-4 ускоряет работу и растворимого ТМ примерно в 25 раз [48]. Однако было показано, что PF-4 в то же время снижает антикоагулянтные функции активированного PC через ингибирование протеин S-зависимого протеолиза Va в 3–5 раз [49]. Здесь следует отметить, что протеин S является витамин-K-зависимым кофактором активированного PC, существенно увеличивающим его протеолитическую активность по отношению к факторам Va и VIIIa [50, 51].

Немаловажным фактором, влияющим на активность комплекса ТМ–Т, является концентрация

свободных ионов кальция, которые участвуют в связывании Gla-домена PC комплексом ТМ–Т [52]. Было показано, что наибольшая ферментативная активность комплекса в активации PC достигается при 0,3–0,8 мМ кальция в среде [35]. Несколько иные получились результаты при активации PC только 4–6-м доменами EGF, однако концентрация кальция, при которой активность комплекса была на пике, также не превышала 1 мМ [53, 54]. Известно, что концентрация свободного кальция в крови составляет $1,34 \pm 0,2$ мМ [55]. При этом локальная концентрация кальция в момент выхода плотных гранул из активированных тромбоцитов в зоне повреждения должна подниматься или оставаться на прежнем уровне, так как в плотных гранулах она достигает 2 М [56]. Таким образом, секреция плотных гранул активированными тромбоцитами вблизи поврежденного эндотелия может регулировать активность ТМ.

Активация TAFI и остановка фибринолиза

Помимо активации PC комплекс ТМ–Т также приобретает возможность активирования TAFI (или карбоксипептидаза B). За взаимодействие комплекса с TAFI ответственен 3-й EGF-домен, что было продемонстрировано при помощи рекомбинантных фраг-

ментов ТМ [57]. Интересно, что окисление Met388, которое практически останавливает активацию РС в комплексе ТМ–Т, практически не влияет на активацию TAFI [58]. TAFI, в свою очередь, останавливает процесс фибринолиза путем отщепления остатков лизина от С-концов фибрина, препятствуя тем самым связыванию плазмина, плазминогена и тканевого активатора плазминогена с фибрином и таким образом блокируя лизис фибрина и ингибируя образование плазмина.

Пролиферация и ангиогенез

Еще одной важной для гемостаза функцией ТМ является запуск сигналов к делению клетки через EGF-домены ТМ. Как было описано ранее, в результате шэддинга образуется 2 типа растворимого ТМ, один из которых несет в себе EGF-домены. В исследовании H.L. Wu и соавт. было показано, что шэддинг лектин-подобного домена ТМ под воздействием LPA (лизофосфатидная кислота) приводит к полному раскрытию EGF-подобных доменов ТМ для связывания с EGFR (рецептор к эпителиальному фактору роста), что, в свою очередь, стимулирует пролиферативную активность эндотелиальных клеток [59]. Также были проведены исследования, которые показали, что рекомбинантный EGF23-фрагмент ТМ активирует FGFR1 (рецептор к фактору роста фибробластов-1) и способствует пролиферации эндотелия, его миграции и образованию сосуда как *in vitro*, так *in vivo* [60]. Помимо пролиферации эндотелия ТМ также играет роль усилителя в пролиферации эпителия у мышей [61]. Кроме того, при помощи мышиных моделей было показано, что ТМ способствует дифференцировке остеобластов и лечению костей при диабете *in vivo* [62].

Помимо пролиферации ТМ также оказывает цитопротективный эффект благодаря активации PAR1 и PAR3 опосредованно через активированный РС, связанный с EPCR [63], или через beta-arrestin-2, связанный с PAR1, не прибегая к протеазному расщеплению рецептора [64, 65].

Более того, ТМ является одним из важных молекулярных компонентов ангиогенеза: Куо и соавт. обнаружили, что ТМ участвует в процессе образования подосом при инвазии эндотелиальных клеток в базальную мембрану при разветвлении и образовании новых сосудов через взаимосвязь VEGF-ROCK2-ТМ-F-actin. В клетке под действием VEGF (фактор роста эндотелия сосуда) через ROCK2 повышается экспрессия ТМ. ТМ, в свою очередь, через цитоплазматический домен связан с зерином и актиновым цитоскелетом. Таким образом, липидные рафты с высоким содержанием ТМ проявили себя как точки образования и стабилизации подосом в клетках HUVEC [11, 66].

Роль тромбомодулина в регуляции воспаления

На сегодняшний день известно, что ТМ является достаточно активным компонентом воспалительного ответа. Основную роль в процессах, регулирующих воспалительные реакции в молекуле ТМ, играет CTLD. Впервые собственные противовоспалительные свойства этого домена были показаны *in vivo* E.M. Conway и соавт. при помощи мышиной модели с рекомбинантным лектин-подобным доменом [67]. Было показано, что у мутантных мышей без лектин-подобного домена ТМ повышались уровни провоспалительных факторов, таких как TNF и IL-1, при стимуляции липополисахаридов (LPS), а также увеличивалась экспрессия молекул адгезии ICAM и VCAM. В дальнейшем на мышиных моделях воспаления было показано, что CTLD снижает повреждения легких при ишемии-реперфузии, снижая локальное количество клеток иммунитета и концентрации провоспалительных факторов [68]. Далее при помощи прижизненной визуализации внутри сосуда мыши было продемонстрировано, что CTLD ТМ, введенный внутривенно, приводит к увеличению скорости роллинга нейтрофилов по поверхности эндотелия, вследствие чего происходило снижение количества нейтрофилов в зоне воспаления [69].

Помимо этого, во взаимодействии ТМ с нейтрофилами существует еще один эффект. Известно, что в зоне воспаления нейтрофилы являются первой линией защиты от патогенов, и они используют несколько эффекторных механизмов, среди которых также выделяют и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). NET представляют из себя модифицированный хроматин с прикрепленными белками ядра, гранул и цитоплазмы [70], которые также играют важную роль в тромбообразовании [71]. Было отмечено, что растворимый рекомбинантный ТМ подавляет образование NET через связывание с Мас-1 (антиген макрофагов-1) на поверхности нейтрофилов, и таким образом снижая повреждение эндотелия [72]. Данные эксперименты проводились с использованием высоких концентраций растворимого ТМ (200 мкг/мл), что на 3–4 порядка больше обнаруживаемого в крови растворимого ТМ в норме, однако это все равно показывает его роль в этом процессе (возможно, локальные концентрации растворимого ТМ в зоне воспаления выше общей в крови). Также NET влияют и на общую способность системы ТМ–Т–РС ингибировать образование тромбина. Активированный РС и ТМ связываются с гистонами – ядерными белками, входящими в состав NET, что, по всей видимости, может увеличивать концентрацию тромбина за счет уменьшения антикоагулянтного эффекта ТМ [73].

Также примечательна способность CTLD связывать LeY – олигосахаридные остатки, которые

экспрессируются на активированном эндотелии. С одной стороны, эта способность проявляется благодаря молекулам ТМ, экспрессируемым на моноцитах: по всей видимости, ТМ является неким рецептором к остаткам LeY и участвует в запуске фосфорилирования р38 MAP-киназы и активации В2-интегринов, что способствует первичной адгезии моноцита к эндотелию [74]. С другой стороны, LeY экспрессируется в LPS некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia Coli*. В данном контексте LPS выступают мощными эндотоксинами, которые вызывают сильный иммунный ответ через повышение провоспалительных медиаторов. CTLD, связывая LeY на бактериях, приводит к их агглютинации и фагоцитозу макрофагами, при этом снижая и уровень LPS [75]. Также было продемонстрировано, что связывание LeY на поверхности HUVEC с рекомбинантным CTLD ТМ приводило к ингибированию ангиогенеза *in vitro*, зависящему от концентраций эндогенного CTLD [76].

Помимо LeY CTLD также связывает белок HMGB1 (high mobility group box 1), который появляется в результате некроза клеток [72] или секретируется активированными моноцитами в зоне воспаления [77]. Эти клеточные продукты связываются со множеством различных рецепторов [78], но основное взаимодействие, через которое начинается воспаление, происходит через RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования) или TLR-4 (толл-подобный рецептор 4), которые экспрессируются на поверхности эндотелия вместе с ТМ. Таким образом, ТМ, связывая HMGB1 через CTLD, ограничивает уровень провоспалительных сигналов через вышеприведенные рецепторы [79]. Следует отметить, что после связывания HMGB1 с комплексом ТМ–Т происходит его протеолитическая деградация через активный сайт Т и связь со 2-м доменом EGF [10].

Еще одним свойством ТМ является его способность оказывать влияние на систему комплемента. Взаимодействие лектин-подобного домена ТМ с компонентом комплемента С3а [80] приводит к инактивации этой молекулы. Также ТМ в роли кофактора для фактора комплемента Н ингибирует фактор комплемента С3б [81].

Хотя за основное участие в регуляции воспалительных процессов принимают CTLD ТМ, также была показана провоспалительная функция комплекса ТМ–Т. Тромбин относится к провоспалительным факторам в связи с протеолитическим расщеплением рецепторов, активируемых протеазой (PAR-1, PAR-3 и PAR-4), однако PAR-2 не подвергался расщеплению тромбином при его физиологических концентрациях. Известно, что ТМ участвует как корецептор тромбина в расщеплении PAR2, и ключевую роль в этом процессе играет 5-й домен EGF ТМ [82].

Методы диагностики и терапия на основе тромбомодулина

Как было отмечено выше, ТМ выполняет множество функций, а его активность может значительно влиять на все процессы, в которых он задействован. Однако в клинических условиях оценить активность мембранной фракции ТМ затруднительно, поэтому используют оценку растворимого ТМ в крови. Принято считать, что располагающийся на эндотелии ТМ отвечает в первую очередь за тромборезистентность сосудистой стенки. При воспалительных заболеваниях, влияющих на поверхность сосудов, происходит шеддинг ТМ, в результате которого он превращается в растворимую форму. Таким образом, повышение уровня растворимого ТМ в клинических исследованиях рассматривается как один из диагностических маркеров для выявления эндотелиальной дисфункции [83, 84] и определения прогрессии и тяжести таких заболеваний, как атеросклероз [85, 86], диссеминированное внутрисосудистое свертывание [87, 88], гемато-уремический синдром [89, 90], хроническая венозная недостаточность [91], сепсис [92, 93], цирроз печени [94], повреждение почек и легких.

Также ТМ используется в модифицированном протоколе теста генерации тромбина, который служит для глобальной оценки не только системы свертывания, но и системы остановки роста сгустка за счет системы активированного РС. Впервые она была применена для оценки состояния пациентов с циррозом печени, в этом случае наблюдается дефицит факторов коагулянтной системы и, как выяснилось, факторов антикоагулянтной системы [95], значимых отличий у пациентов с циррозом и в группе контроля не наблюдалось. Также таких отличий не наблюдалось и у пациентов с циррозом и инфекцией [96]. При этом данная модификация позволяет определить и оценить истощение системы РС. Данная ситуация наблюдается у пациентов с ишемической болезнью сердца, что, в свою очередь, ведет к повышению рисков тромбозов у людей с данным заболеванием при повторной операционной реваскуляризации миокарда [97].

Помимо того, что ТМ используется для диагностики, его также применяют в терапии как антикоагулянт при сепсисе, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, респираторных, почечных и сердечных заболеваниях [72, 98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТМ является мультифункциональной молекулой, участвующей в регуляции нескольких важнейших физиологических ответов организма человека, включая свертывание крови и воспаление. Данная

мультифункциональность обеспечивается сложной доменной структурой ТМ, причем ключевые функциональные домены расположены вне клетки и участвуют в образовании специфичных комплексов с ключевыми молекулами-партнерами – тромбином, HMGB1, C3a и др. В своей растворимой форме отдельные домены ТМ также способны связываться с рецепторами на поверхности клеток, например, с рецептором к эпителиальному фактору роста. Следует отметить, что часть исследований, приведенных в данном обзоре, была проведена с использованием животных моделей, поэтому необходимо с осторожностью интерпретировать эти данные в контексте аналогичных процессов в организме человека. Тем не менее сегодня не вызывает сомнений,

что ТМ обеспечивает взаимосвязь и регуляцию сразу нескольких физиологических систем в организме человека и поэтому представляется перспективным терапевтическим агентом для коррекции ряда жизнеугрожающих состояний, в частности обусловленных процессом тромбовоспаления.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда №22-24-01028.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Koltsova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Литература / References

- Hemker H.C., Kessels H. Feedback mechanisms in coagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 1991; 21 (4): 189–96.
- Атауллаханов Ф.И., Зарни-цына В.И., Кондратович А.Ю., Лобанова Е.С., Сарбаш В.И. Особый класс автоволн – автоволны с остановкой – определяет пространственную динамику свертывания крови. *Успехи физических наук* 2002; 172 (6): 671–90. DOI: 10.1070/PU2002v045n06ABEH001090 [Ataullakhanov F.I., Zarnitsyna V.I., Kondratovich A.Yu., Lobanova E.S., Sarbash V.I. A new class of stopping self-sustained waves: a factor determining the spatial dynamics of blood coagulation. *Phys. Usp.* 2002; 172 (6): 671–90. (In Russ.)].
- Пантелеев М.А., Котова Я.Н., Токарев А.А., Атауллаханов Ф.И. Механизмы регуляции свертывания крови. *Терапевтический архив* 2008; 80 (7): 88–91. [Panteleev M.A., Kotova I.N., Tokarev A.A., Ataullakhanov F.I. Blood coagulation: mechanisms of regulation. *Therapeutic Archive* 2008; 80 (7): 88–91. (In Russ.)].
- Panteleev M.A., Ovanesov M.V., Kireev D.A., Shibeko A.M., Sinauridze E.I., Ananyeva N.M., et al. Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively. *Biophys J* 2006; 90 (5): 1489–500.
- Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: биохимические основы. *Клиническая онкогематология* 2008; 1 (1): 50–62. [Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I. Blood coagulation: basic biochemistry. *Clinical Oncohematology* 2008; 1 (1): 50–62. (In Russ.)].
- Amiral J., Seghatchian J. Revisiting the activated protein C-protein S-thrombomodulin ternary pathway: Impact of new understanding on its laboratory investigation. *Transfus Apher Sci* 2019; 58 (4): 538–44.
- Marar T.T., Matzko C.N., Wu J., Esmon C.T., Sinno T., Brass L.F., et al. Thrombin spatial distribution determines protein C activation during hemostasis and thrombosis. *Blood* 2022; 139 (12): 1892–902.
- Loghmani H., Conway E.M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood* 2018; 132 (2): 148–58.
- Khan K.A., McMurray J.L., Mohammed F., Bicknell R. C-type lectin domain group 14 proteins in vascular biology, cancer and inflammation. *FEBS J* 2019; 286 (17): 3299–332.
- Hermann D.M., Kleinschnitz C. Thrombomodulin, a Master Switch Controlling Poststroke Microvascular Remodeling and Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40 (12): 2818–20.
- Alonso F., Dong Y., Génot E. Thrombomodulin, an Unexpected New Player in Endothelial Cell Invasion During Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41 (5): 1672–4.
- Jackman R.W., Beeler D.L., Fritze L., Soff G., Rosenberg R.D. Human thrombomodulin gene is intron depleted: Nucleic acid sequences of the cDNA and gene predict protein structure and suggest site of regulatory control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84 (18): 6425–9.
- Ishii H., Majerus P.W. Thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J Clin Invest* 1985; 76 (6): 2178–81.
- Maruyama I., Elliott Bell C., Majerus P.W. Thrombomodulin is found on endothelium of arteries, veins, capillaries, and lymphatics, and on syncytiotrophoblast of human placenta. *J Cell Biol* 1985; 101 (2): 363–71.
- Suzuki K., Nishioka J., Hayashi T., Kosaka Y. Functionally active thrombomodulin is present in human platelets. *J Biochem* 1988; 104 (4): 628–32.
- Maruyama I., Majerus P.W. The turnover of thrombin-thrombomodulin complex in cultured human umbilical vein endothelial cells and A549 lung cancer cells. Endocytosis and degradation of thrombin. *J Biol Chem* 1985; 260 (29): 15432–8.
- Xu J., Esmon N.L., Esmon C.T. Reconstitution of the human endothelial cell protein C receptor with thrombomodulin in phosphatidylcholine vesicles enhances protein C activation. *J Biol Chem* 1999; 274 (10): 6704–10.
- Campbell J.E., Brummel-Ziedins K.E., Butenas S., Mann K.G. Cellular regulation of blood coagulation: A model for venous stasis. *Blood* 2010; 116 (26): 6082–91.
- Senet P., Peyri N., Berard M., Dubertret L., Boffa M.C. Thrombomodulin,

- a functional surface protein on human keratinocytes, is regulated by retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 1997; 289 (3): 151–7.
20. Maillard C. Thrombomodulin is synthesized by osteoblasts, stimulated by 1,25-(OH)₂D₃ and activates protein C at their cell membrane. *Endocrinology* 1993; 133 (2): 668–74.
 21. Pruna A., Peyri N., Berard M., Boffa M.C. Thrombomodulin is synthesized by human mesangial cells. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 687–93.
 22. Conway E., Nowakowski B., Steiner-Mosonyi M. Human neutrophils synthesize thrombomodulin that does not promote thrombin-dependent protein C activation. *Blood* 1992; 80 (5): 1254–63.
 23. McCachren S.S., Diggs J., Weinberg J.B., Dittman W.A. Thrombomodulin expression by human blood monocytes and by human synovial tissue lining macrophages. *Blood* 1991; 78 (12): 3128–32.
 24. Suzuki K. Gene structure of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1988; 51 (8): 1655–64.
 25. Bohlson S., Greenlee M., Sullivan S. CD93 and Related Family Members: Their Role in Innate Immunity. *Curr Drug Targets* 2008; 9 (2): 130–8.
 26. Huang H.C., Shi G.Y., Jiang S.J., Shi C.S., Wu C.M., Yang H.Y., et al. Thrombomodulin-mediated cell adhesion: Involvement of its lectin-like domain. *J Biol Chem* 2003; 278 (47): 46750–9.
 27. Glaser C.B., Morser J., Clarke J.H., Blasko E., McLean K., Kuhn I., et al. Oxidation of a specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity: A potential rapid mechanism for modulation of coagulation. *J Clin Invest* 1992; 90 (6): 2565–73.
 28. Ross C.C., MacLeod S.L., Plaxco J.R., Froude J.W., Fink L.M., Wang J., et al. Inactivation of Thrombomodulin by Ionizing Radiation in a Cell-Free System: Possible Implications for Radiation Responses in Vascular Endothelium. *Radiat Res* 2008; 23 (1): 408–16.
 29. Fuentes-Prior P., Iwanaga Y., Huber R., Paglia R., Rumennik G., Seto M., et al. Structural basis for the anticoagulant activity of the thrombin-thrombomodulin complex. *Nature* 2000; 404 (6777): 518–25.
 30. Zushi M., Gomi K., Honda G., Kondo S., Yamamoto S., Hayashi T., et al. Aspartic acid 349 in the fourth epidermal growth factor-like structure of human thrombomodulin plays a role in its Ca²⁺-mediated binding to protein C. *J Biol Chem* 1991; 266 (30): 19886–9.
 31. Edano T., Kumai N., Mizoguchi T., Ohkuchi M. The glycosylation sites and structural characteristics of oligosaccharides on recombinant human thrombomodulin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30 (1): 77–88.
 32. Koyama T., Parkinson J.F., Sie P., Bang N.U., Muller-Berghaus G., Preissner K.T. Different glycoforms of human thrombomodulin. Their glycosaminoglycan-dependent modulatory effects on thrombin inactivation by heparin cofactor II and antithrombin III. *Eur J Biochem* 1991; 198 (3): 563–70.
 33. Elisen. Erratum: Protein C inhibitor acts as a procoagulant by inhibiting the thrombomodulin induced activation of protein in human plasma. *Blood* 1998; 91 (8): 3091.
 34. Hsu Y., Shi G., Kuo C., Liu S., Wu C., Ma C., et al. Thrombomodulin is an ezrin-interacting protein that controls epithelial morphology and promotes collective cell migration. *FASEB J* 2012; 26 (8): 3440–52.
 35. Jackson D.E., Tetaz T.J., Salem H.H., Mitchell C.A. Purification and characterization of two forms of soluble thrombomodulin from human urine. *Eur J Biochem* 1994; 221 (3): 1079–87.
 36. Boron M., Hauzer-Martin T., Keil J., Sun X.-L. Circulating Thrombomodulin: Release Mechanisms, Measurements, and Levels in Diseases and Medical Procedures. *TH Open* 2022; 6 (3): e194–212.
 37. Wang L., Bastarache J.A., Wickersham N., Fang X., Matthay M.A., Ware L.B. Novel role of the human alveolar epithelium in regulating intra-alveolar coagulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36 (4): 497–503.
 38. Lohi O., Urban S., Freeman M. Diverse Substrate Recognition Mechanisms for Rhomboids: Thrombomodulin Is Cleaved by Mammalian Rhomboids. *Curr Biol* 2004; 14 (3): 236–41.
 39. Matsumoto H., Yamakawa K., Ogura H., Koh T., Matsumoto N., Shimazu T. Enhanced expression of cell-specific surface antigens on endothelial microparticles in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock* 2015; 43 (5): 443–9.
 40. Ye J., Liu L.W., Esmon C.T., Johnson A.E. The fifth and sixth growth factor-like domains of thrombomodulin bind to the anion-binding exosite of thrombin and alter its specificity. *J Biol Chem* 1992; 267 (16): 11023–8.
 41. Mathews I.I., Padmanabhan K.P., Tulinsky A., Sadler J.E. Structure of a Nonadecapeptide of the Fifth EGF Domain of Thrombomodulin Complexed with Thrombin. *Biochemistry* 1994; 33 (46): 13547–52.
 42. Hall S.W., Nagashima M., Zhao L., Morser J., Leung L.L.K. Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. *J Biol Chem* 1999; 274 (36): 25510–6.
 43. Chen K., Stafford A.R., Wu C., Yeh C.H., Kim P.Y., Fredenburgh J.C., et al. Exosite 2-Directed Ligands Attenuate Protein C Activation by the Thrombin-Thrombomodulin Complex. *Biochemistry* 2017; 56 (24): 3119–28.
 44. Lane D.A., Philippou H., Huntington J.A. Directing thrombin. *Blood* 2005; 106 (8): 2605–12.
 45. Pozzi N., Barranco-Medina S., Chen Z., Di Cera E. Exposure of R169 controls protein C activation and autoactivation. *Blood* 2012; 120 (3): 664–70.
 46. Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., Mollica J.S., Ferrell G.L., Esmon C.T. The endothelial cell protein C receptor augments protein C activation by the thrombin-thrombomodulin complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 (19): 10212–6.
 47. Wu C., Kim P.Y., Swystun L.L., Liaw P.C., Weitz J.I. Activation of protein C and thrombin activable fibrinolysis inhibitor on cultured human endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (2): 366–74.
 48. Slungaard A., Key N.S. Platelet factor 4 stimulates thrombomodulin protein C-activating cofactor activity. A structure-function analysis. *J Biol Chem* 1994; 269 (41): 25549–56.
 49. Preston R.J.S., Tran S., Johnson J.A., Ainle F.N., Harmon S., White B., et al. Platelet factor 4 impairs the anticoagulant activity of activated protein C. *J Biol Chem* 2009; 284 (9): 5869–75.

50. Suleiman L., Négrier C., Boukerche H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88 (3): 637–54.
51. Gierula M., Ahnström J. Anticoagulant protein S – New insights on interactions and functions. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (11): 2801–11.
52. Rezaie A.R., Mather T., Sussman F., Esmon C.T. Mutation of Glu-80 → Lys results in a protein C mutant that no longer requires Ca²⁺ for rapid activation by the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1994; 269 (5): 3151–4.
53. Light D.R., Glaser C.B., Betts M., Blasko E., Campbell E., Clarke J.H., et al. The interaction of thrombomodulin with Ca²⁺. *Eur J Biochem* 1999; 262 (2): 522–33.
54. Hayashi T., Zushi M., Yamamoto S., Suzuki K. Further localization of binding sites for thrombin and protein C in human thrombomodulin. *J Biol Chem* 1990; 265 (33): 20156–9.
55. Mann K.G., Whelihan M.F., Butenas S., Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2007; 5(10): 2055–61.
56. McNicol A., Israels S.J. Platelet Dense Granules : Structure, Function and Implications for Haemostasis. *Thromb Res* 1999; 95 (1): 1–18.
57. Kokame K., Zheng X., Sadler J.E. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998; 273 (20): 12135–9.
58. Wang W., Nagashima M., Schneider M., Morser J., Nesheim M. Elements of the primary structure of thrombomodulin required for efficient thrombin-activable fibrinolysis inhibitor activation. *J Biol Chem* 2000; 275 (30): 22942–7.
59. Wu H.L., Lin C.I., Huang Y.L., Chen P.S., Kuo C.H., Chen M.S., et al. Lysophosphatidic acid stimulates thrombomodulin lectin-like domain shedding in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367 (1): 162–8.
60. Kuo C.-H., Sung M.-C., Chen P.-K., Chang B.-I., Lee F.-T., Cho C.-F., et al. FGFR1 mediates recombinant thrombomodulin domain-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2015; 105 (1): 107–17.
61. Cheng T.L., Chen P.K., Huang W.K., Kuo C.H., Cho C.F., Wang K.C., et al. Plasminogen/thrombomodulin signaling enhances VEGF expression to promote cutaneous wound healing. *J Mol Med* 2018; 96 (12): 1333–44.
62. Chen C.H., Lai C.H., Hong Y.K., Lu J.M., Lin S.Y., Lee T.C., et al. Thrombomodulin Functional Domains Support Osteoblast Differentiation and Bone Healing in Diabetes in Mice. *J Bone Miner Res* 2020; 35 (9): 1812–23.
63. Burnier L., Mosnier L.O. Novel mechanisms for activated protein C cytoprotective activities involving noncanonical activation of protease-activated receptor 3. *Blood* 2013; 122 (5): 807–16.
64. Roy R.V., Ardeshirylajimi A., Dinarvand P., Yang L., Rezaie A.R. Occupancy of human EPCR by protein C induces β -arrestin-2 biased PAR1 signaling by both APC and thrombin. *Blood* 2016; 128 (14): 1884–93.
65. Soh U.J.K., Trejo J.A. Activated protein C promotes protease-activated receptor-1 cytoprotective signaling through β -arrestin and dishevelled-2 scaffolds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (50): E1372–80.
66. Kuo C.H., Huang Y.H., Chen P.K., Lee G.H., Tang M.J., Conway E.M., et al. VEGF-Induced Endothelial Podosomes via ROCK2-Dependent Thrombomodulin Expression Initiate Sprouting Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41 (5): 1657–71.
67. Conway E.M., Van De Wouwer M., Pollefeyt S., Jurk K., Van Aken H., De Vriese A., et al. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med* 2002; 196 (5): 565–77.
68. Geudens N., Van De Wouwer M., Vanaudenaerde B.M., Vos R., Van De Wauwer C., Verleden G.M., et al. The lectin-like domain of thrombomodulin protects against ischaemia-reperfusion lung injury. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 862–70.
69. Nishizawa S., Kikuta J., Seno S., Kajiki M., Tsujita R., Mizuno H., et al. Thrombomodulin induces anti-inflammatory effects by inhibiting the rolling adhesion of leukocytes *in vivo*. *J Pharmacol Sci* 2020; 143 (1): 17–22.
70. Воробьева Н.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2020; 75 (4): 210–25. [Vorobjeva N.V. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya* 2020; 75 (4): 210–25. (In Russ.)].
71. Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood* 2014; 123 (18): 2768–76.
72. Watanabe-Kusunoki K., Nakazawa D., Ishizu A., Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Front Immunol* 2020; 11: 1–12.
73. Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (9): 1795–803.
74. Lin W.L., Chen C.C., Shi G.Y., Ma C.Y., Chang C.F., Wu H.L. Monocytic thrombomodulin promotes cell adhesion through interacting with its ligand, Lewisy. *Immunol Cell Biol* 2017; 95 (4): 372–9.
75. Shi C.S., Shi G.Y., Hsiao S.M., Kao Y.C., Kuo K.L., Chih-Yuan M., et al. Lectin-like domain of thrombomodulin binds to its specific ligand Lewis y antigen and neutralizes lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *Blood* 2008; 112 (9): 3661–70.
76. Kuo C.H., Chen P.K., Chang B.I., Sung M.C., Shi C.S., Lee J.S., et al. The recombinant lectin-like domain of thrombomodulin inhibits angiogenesis through interaction with Lewis Y antigen. *Blood* 2012; 119 (5): 1302–13.
77. Gardella S., Andrei C., Ferrera D., Lotti L.V., Torrisi M.R., Bianchi M.E., et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep* 2002; 3 (10): 995–1001.
78. Tsujita R., Tsubota M., Sekiguchi F., Kawabata A. Role of high-mobility group box 1 and its modulation by thrombomodulin/thrombin axis in neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2021; 178 (4): 798–812.
79. Abeyama K., Stern D.M., Ito Y., Kawahara K.I., Yoshimoto Y., Tanaka M., et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1267–74.

80. Wang H., Vinnikov I., Shahzad K., Bock F., Ranjan S., Wolter J., et al. The lectin-like domain of thrombomodulin ameliorates diabetic glomerulopathy via complement inhibition. *Thromb Haemost* 2012; 108 (6): 1141–53.
81. Delvaeye M., Noris M., De Vriese A., Esmon C.T., Esmon N.L., Ferrell G., et al. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361 (4): 345–57.
82. Heuberger D.M., Franchini A.G., Madon J., Schuepbach R.A. Thrombin cleaves and activates the protease-activated receptor 2 dependent on thrombomodulin co-receptor availability. *Thromb Res* 2019; 177: 91–101.
83. Mahmood I., Hamdan F., Al-Tameemi W. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera. *Iraqi J Hematol* 2018; 7 (1): 8.
84. Page A.V., Liles W.C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence* 2013; 4 (6): 507–16.
85. Salomaa V., Matei C., Aleksic N., Sansores-Garcia L., Folsom A.R., Juneja H., et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: A case-cohort study. *Lancet* 1999; 353 (9166): 1729–34.
86. Kampoli A.M., Tousoulis D., Antoniadis C., Siasos G., Stefanadis C. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2009; 15 (7): 323–32.
87. Wada H., Mori Y., Shimura M., Hiyoyama K., Ioka M., Nakasaki T., et al. Poor outcome in disseminated intravascular coagulation or thrombotic thrombocytopenic purpura patients with severe vascular endothelial cell injuries. *Am J Hematol* 1998; 58 (3): 189–94.
88. Lin S.M., Wang Y.M., Lin H.C., Lee K.Y., Da H.C., Liu C.Y., et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36 (3): 683–9.
89. Mori Y., Wada H., Okugawa Y., Tamaki S., Nakasaki T., Watanabe R., et al. Increased Plasma Thrombomodulin as a Vascular Endothelial Cell Marker in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin Appl Thromb* 2001; 7 (1): 5–9.
90. Shimizu M., Kuroda M., Inoue N., Konishi M., Igarashi N., Taneichi H., et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2014; 66 (1): 1–6.
91. Budzyń M., Iskra M., Turkiewicz W., Krasiński Z., Gryszczyńska B., Kasprzak M.P. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) – A pilot study. *PLoS One* 2018; 13 (1): 1–17.
92. Mihajlovic D.M., Lendak D.F., Draskovic B.G., Mikic A.S.N., Mitic G.P., Cebovic T.N., et al. Thrombomodulin is a Strong Predictor of Multiorgan Dysfunction Syndrome in Patients with Sepsis. *Clin Appl Thromb* 2015; 21 (5): 469–74.
93. Faust S.N., Levin M., Harrison O.B., Goldin R.D., Lockhart M.S., Kondaveeti S., et al. Dysfunction of Endothelial Protein C Activation in Severe Meningococcal Sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345 (6): 408–16.
94. Wei X., Du X., Liu Y., Wu J., Zhang J. High plasma soluble thrombomodulin levels indicated poor prognosis of decompensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34 (11): 1140–6.
95. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., Clerici M., Cazzaniga M., Primignani M., et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41 (3): 553–8.
96. Zanetto A., Campello E., Bulato C., Gavasso S., Saggiorato G., Shalaby S., et al. Global hemostatic profiling in patients with decompensated cirrhosis and bacterial infections. *JHEP Rep* 2022; 4 (7): 100493.
97. Напалкова О.С., Эмануэль В.Л., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Березовская Г.А., Яковлев А.Н. и др. Тест генерации тромбина в оценке риска повторной операции ревааскуляризации миокарда. Тромбоз, гемостаз и реология 2016; 1 (65): 65–71. [Napalkova O.S., Emanuel V.L., Karpenko M.A., Vavilova T.V., Berezovskaya G.A., Yakovlev A.N., et al. Thrombin generation test in risk assessment for reoperation of myocardium revascularization. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2016; 1 (65): 65–71. (In Russ.)].
98. Ito T., Thachil J., Asakura H., Levy J.H., Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions – A multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care* 2019; 23 (1): 280.