

DOI: 10.24287/j.988

Влияние прокоагулянтных тромбоцитов на свертывание и фибринолиз

А.Д. Купраш^{1,2}, Д.А. Блескин², С.И. Обыденный^{1,2}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

Тромбоциты при активации разделяются на две субпопуляции: проагрегатную и прокоагулянтную. Прокоагулянтную субпопуляцию тромбоцитов начали активно исследовать около 20 лет назад. Этот тип тромбоцитов имеет на своей поверхности большое количество прокоагулянтных белков. Уже известно, какие механизмы отвечают за распределение тромбоцитов на субпопуляции и как можно на этот процесс воздействовать. В медицинской практике на данный момент эти знания не применяются. В литературе имеются сообщения о взаимосвязи количества прокоагулянтных тромбоцитов с некоторыми патологическими состояниями организма, такими как инфаркты, инсульты и др. Однако точных сведений о вкладе прокоагулянтных тромбоцитов в физиологию тромбообразования недостаточно. В данном обзоре собраны известные литературные данные о взаимодействии прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов с системами свертывания крови и фибринолиза. Анализ литературы показал, что взаимосвязь прокоагулянтной субпопуляции с фибринолизом изучена недостаточно. Прокоагулянтные тромбоциты имеют белки, способствующие лизису и защищающие от него. Количественный вклад этой субпопуляции в процессы фибринолиза неизвестен. Таким образом, дальнейшее изучение физиологии прокоагулянтных тромбоцитов необходимо для разработки новых терапевтических подходов с использованием свойств этой субпопуляции.

Ключевые слова: тромбоцит, субпопуляции тромбоцитов, прокоагулянтные тромбоциты, гемостаз, свертывание крови, фибринолиз

Купраш А.Д. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025;24(4):193–9.
DOI: 10.24287/j.988

The effect of procoagulant platelets on coagulation and fibrinolysis

A.D. Kuprash^{1,2}, D.A. Bleskin², S.I. Obydennyi^{1,2}¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Activated platelets are divided into two subpopulations: proaggregatory and procoagulant. The procoagulant subpopulation of platelets began to be actively studied about 20 years ago. This type of platelets has a large number of procoagulant proteins on its surface. It is already known what mechanisms are responsible for the distribution of platelets into subpopulations and how this process can be influenced. At the moment, this knowledge is not used in medical practice. There are reports in the literature on the relationship between the number of procoagulant platelets and some pathological conditions of the body, such as heart attacks, strokes, etc. However, accurate information on the contribution of procoagulant platelets to the physiology of thrombus formation is insufficient. This review collects known literary data on the interaction of the procoagulant subpopulation of platelets with the blood coagulation and fibrinolysis systems. The literature analysis showed that the relationship of the procoagulant subpopulation with fibrinolysis has not been sufficiently studied. Procoagulant platelets have both lysis-promoting and lysis-protecting proteins. The quantitative contribution of this subpopulation to fibrinolysis is unknown. Thus, further study of the physiology of procoagulant platelets is necessary to develop new therapeutic approaches using the properties of this subpopulation.

Keywords: platelet, platelet subpopulations, procoagulant platelets, hemostasis, blood coagulation, fibrinolysis

Kuprash A.D. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025;24(4):193–9. DOI: 10.24287/j.988

Жизненный цикл тромбоцитов составляет 9–12 дней, а их объем в крови – менее 1%. Они являются самыми маленькими клетками крови, не имеют ядра и формируются благодаря процессу, называемому тромбоцитопозом, путем отщепления фрагментов от материнской клетки – мегакариоцита.

Главная их функция заключается в формировании тромба в месте нарушения целостности кровеносных сосудов. Для предотвращения спонтанного образования тромбов тромбоциты в крови находятся в неактивированном состоянии. К активации

приводят взаимодействия тромбоцитов с их агонистами через соответствующие рецепторы: PAR1, 4 (активирует тромбин), P2Y12 (аденозиндифосфат), GPVI (коллаген) и др.

Около 20 лет назад было показано, что сильная активация тромбоцитов приводит к их распределению на две субпопуляции: проагрегатную и прокоагулянтную. Соотношение между субпопуляциями зависит от силы активации: наибольшее количество прокоагулянтных тромбоцитов получается при комбинации стимуляции через рецепторы PAR1, 4 и GPVI.

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 17.04.2025

Принята к печати 15.05.2025



EDN: SGVQWD

Контактная информация:

Обыденный Сергей Иванович,
научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: obydenyj@physics.msu.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.04.2025

Accepted 15.05.2025

Correspondence:

Sergey I. Obydennyi,
a researcher at the Laboratory of Cell Hemostasis and Thrombosis of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: obydenyj@physics.msu.ru

Субпопуляции сильно различаются по морфологии, белковым покровам и состоянию клеток. Прокоагулянтные тромбоциты имеют форму шара с плотным образованием – «шапкой» [1]. Фактически прокоагулянтная субпопуляция – это погибшие в результате митохондриального некроза тромбоциты [2], богатые на своей поверхности фосфатидилсерин, фибрином, тканевой трансглутаминазой, фактором XIIIa, фактором V, плазминогеном, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), находящимися преимущественно в «шапке» [3–6]. Функции этих покровных белков – формирование фибринового сгустка или его стабилизация к фибринолизу. Однако исследований влияния прокоагулянтных тромбоцитов на фибринолиз на данный момент мало. Прокоагулянтные тромбоциты были обнаружены в тромбоцитарных агрегатах, в формирующихся тромбах *in vitro* и *in vivo* в модели FeCl₃ тромбоза [7]. Все это доказывает их участие в формировании тромбов.

Целью данного обзора является систематизация опубликованных данных о влиянии прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов на системы свертывания и лизиса фибринового сгустка.

Методология поиска источников

Проведен поиск в базе NCBI по ключевым запросам и их комбинациям: “procoagulant platelets”, “procoagulant platelets coagulation”, “procoagulant platelets inhibition”, “fibrinolysis”[mesh] and “blood platelets”[mesh] or platelet[ot] or thrombocyte[ot] and fluorescence”, “platelet influence on fibrinolysis”, “procoagulant platelets in fibrinolysis”. Период запросов – апрель–май 2025 г. Было отобрано 67 тематических работ 1998–2025 гг. публикации, в обзор включено 36 работ.

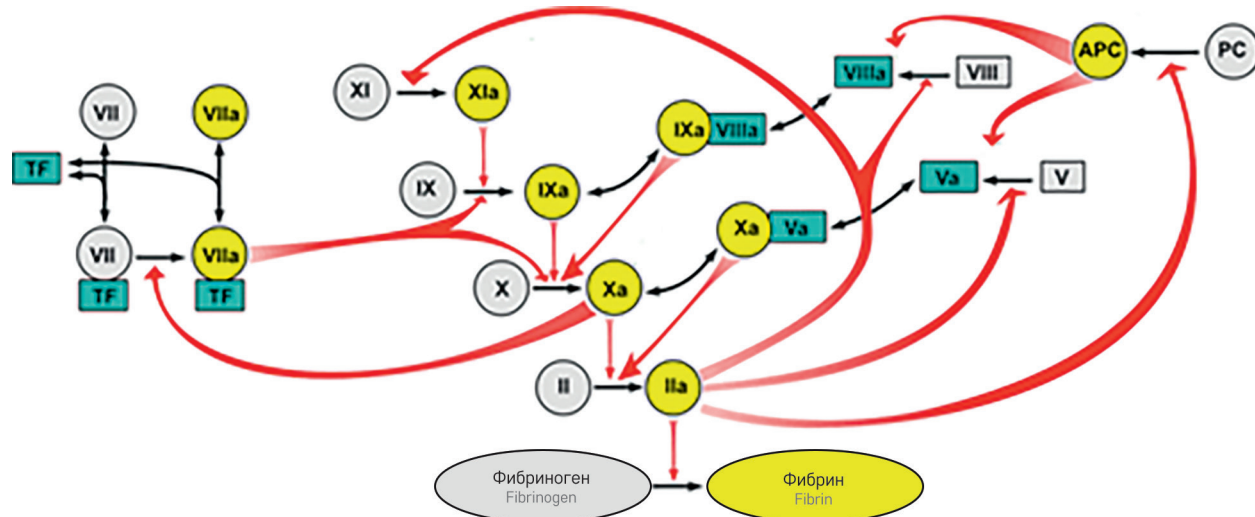
Рисунок 1

Каскад реакций плазменного звена свертывания [12]
Цветом обозначены активные белки, серым – неактивные

Figure 1

A cascade of plasma coagulation chain reactions [12]

Active proteins are indicated in color, inactive proteins are indicated in gray



Прокоагулянтные тромбоциты и свертывание

Формирование фибринового сгустка является финальным этапом каскада ферментативных реакций свертывания крови (рисунки 1) [8].

В начальной фазе каскада свертывания тканевый фактор вступает в контакт с плазмой, в результате чего образуется комплекс тканевого фактора/ фактора VIIa. Этот комплекс активирует факторы IX и X. Образованный таким образом фактор Xa активирует небольшое количество тромбина, который активирует факторы V, VIII и XI и тромбоциты. Активированный фактор XI также активирует фактор IX, и объединение активных форм факторов IX и VIII в комплекс внутренней теназы приводит к образованию большого количества фактора Xa. Фактор Xa объединяется в комплекс протромбиназы с фактором Va, что приводит к выработке количества тромбина, необходимого для превращения фибриногена в фибрин [9, 10]. Мономеры фибрина полимеризуются, и его нити ковалентно связываются между собой с помощью фактора XIIIa в трехмерную сеть, называемую сгустком [11].

Поверхность прокоагулянтных тромбоцитов служит местом сборки комплексов внутренней теназы и протромбиназы [13]. Было показано, что рекомбинантный фактор FVIIa также взаимодействует с фосфатидилсерин-положительными тромбоцитами, и это взаимодействие приводит к генерации тромбина без участия тканевого фактора [14]. Эксперименты с иммобилизованным фактором XIIIa показали, что он тоже присоединяется к поверхности тромбоцитов через рецепторы $\alpha_{IIb}\beta_3$ и $\alpha_V\beta_3$ [15]. Витамин К-зависимые антикоагулянты, протеины C и S тоже могут взаимодействовать с фосфатидилсеринем на тромбоцитах и благодаря этому ингибировать выработку

тромбина у поверхности тромбоцитов [16]. Тромбоциты также служат одним из источников фосфатидилсерин-положительных микровезикул, которые являются дополнительной поверхностью для связывания с ней белков [17].

Помимо предоставления поверхности для белков свертывания активированные тромбоциты также секретируют гранулы, в которых находится большое количество веществ, влияющих на генерацию тромбина во время свертывания. В α -гранулах находятся и такие белки свертывания, как факторы V и XIII, протромбин, фибриноген, фактор фон Виллебранда, высокомолекулярный кининоген, и такие антикоагулянты, как TFPI (ингибитор пути тканевого фактора) и протеин S [18].

Для определения прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов использовалась проточная цитометрия с тромбоцитами, мечеными аннексином или лактадгерином [19], или маркером клеточной гибели GSAO [13], а также флуоресцентная микроскопия для определения прокоагулянтных тромбоцитов по морфологическим признакам [20]. Оценка влияния тромбоцитов на свертывание производилась с помощью теста генерации тромбина с добавлением тромбоцитов в плазму и формирования сгустка в проточных камерах [19].

Влияние количества фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов на прокоагулянтную активность было показано при исследовании свертывания крови пациентов. Пациенты с повышенным уровнем прокоагулянтных тромбоцитов страдали от повторных инсультов [21]. Более высокий уровень фосфатидилсерина соответствовал более коротким временам свертывания у пациентов с инфарктом миокарда [22], раком желудка [23] и эссенциальной тромбоцитемией [24]. У пациентов с раком толстой кишки, в крови которых количество фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов и микровезикул возрастает на более поздних стадиях заболевания, также была увеличена скорость генерации тромбина и фактора Ха [25].

В качестве ингибитора прокоагулянтной активности тромбоцитов рассматривался аспирин, хотя в этих работах не была показана корреляция уменьшения генерации тромбина с количеством фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов [26, 27]. В работе N.H. Wallén и соавт. было получено, что доза аспирина, необходимая для ингибирования генерации тромбина, больше, чем доза для ингибирования агрегации тромбоцитов. Использование ингибитора тирозинкиназы пазопаниба уменьшало выделение фосфатидилсерина тромбоцитами и ингибировало прокоагулянтную активность в крови пациентов с почечно-клеточным раком [28]. В работе I. Debreceni и соавт. исследовалось влияние дазатиниба на

формирование сгустка в плазме при наличии тромбоцитов, и было показано, что добавление дазатиниба в терапевтических концентрациях уменьшает количество фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов, что приводит к сниженной генерации тромбина [29]. Ингибиторы карбоангидразы ацетазоламид и метазоламид также ингибировали выход фосфатидилсерина в тромбоцитах, не оказывая влияния на их агрегацию [30].

Также исследовался эффект добавления агонистов, активирующих тромбоциты. В работе I.A. Muravlev и соавт. [31] рассматривалось два метода активации свертывания в плазме, добавленной к центрифугированным и иммобилизованным на дне кюветы тромбоцитам: рекальцификация плазмы с добавлением тканевого фактора или без него. Для активации тромбоцитов использовались аденозиндифосфат, TRAP, арахидоновая кислота, коллаген и кальциевый ионофор A23187. Добавление кальциевого ионофора A23187 привело к образованию более 90% фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов, наибольшей генерации тромбина и наиболее быстрому образованию фибрина в обоих вариантах эксперимента. Наличие тромбоцитов как с, так и без предварительной инкубации с агонистами значительно ускорило образование фибринового сгустка в постановке без добавления тканевого фактора. При этом добавление лактадгерина, блокирующего фосфатидилсерин, привело к полному ингибированию свертывания.

Таким образом, количество фосфатидилсерина на поверхности тромбоцитов и микровезикул влияет на генерацию тромбина и образование фибринового сгустка: увеличение приводит к повышенной генерации тромбина и ускорению свертывания, уменьшение – к ингибированию свертывания.

Прокоагулянтные тромбоциты и фибринолиз

После того, как слой поврежденного эндотелия восстанавливается, физиологической потребности в тромбе больше нет и нужно восстановить кровоток в сосуде. За процесс растворения сгустка в организме отвечает система фибринолиза.

Фибринолиз – это сложная цепь ферментативных превращений (рисунки 2). Процесс расщепления сгустка начинается с факторов активации плазминогена, которые начинают работать при наличии фибрина. Плазмин, получившийся в результате ферментативного расщепления плазминогена, соединяется с полимеризованным фибрином и начинает его расщеплять до растворимых фрагментов.

Кроме того, в системе присутствуют ингибиторы, которые выступают в роли регуляторов фибринолиза. Их подразделяют на три группы: PAI-1 – ингибитор,

Рисунок 2

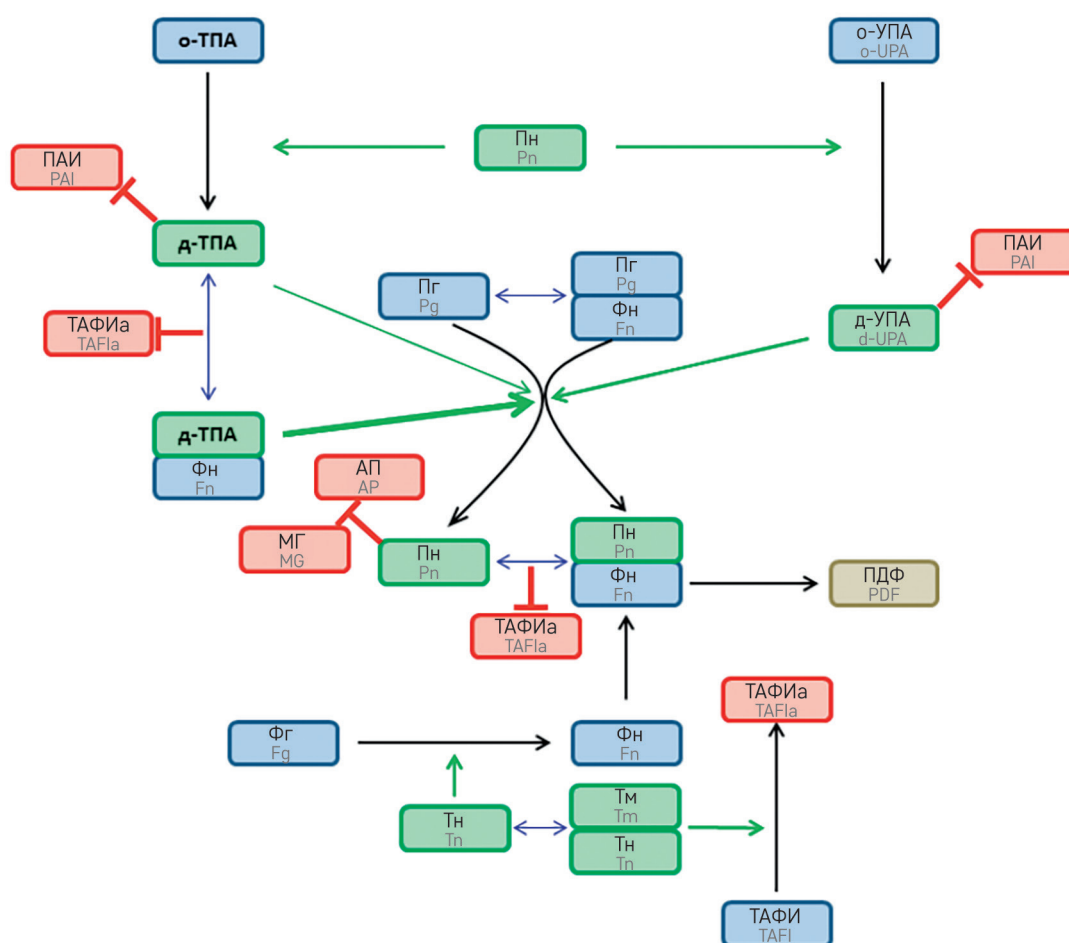
Схематическое представление системы фибринолиза [32]

Синим цветом показаны неактивные предшественники – зимогены, зеленым – активированные ферменты, красным – ингибиторы. Черные стрелки показывают переход из неактивной формы в активную, синие – обратимое образование комплексов, зеленые – какая реакция происходит под действием данного фермента. Фг – фибриноген; Фн – фибрин; Пг – плазминоген; Пн – плазмин; о/д-УПА – одно-/двухцепочечная форма урокиназного активатора плазминогена; о/д-ТПА – одно-/двухцепочечная форма тканевого активатора плазминогена; ПАИ – ингибитор активатора плазминогена; ТАФИа – тромбин активируемый ингибитор фибринолиза (активный); Тн – тромбин; Тм – тромбомодулин; АП – антиплазмин; МГ – макроглобулин; ПДФ – продукты деградации фибрина

Figure 2

Schematic representation of the fibrinolysis system [32]

Inactive precursors, zymogens, are shown in blue, activated enzymes are shown in green, inhibitors are shown in red. The black arrows show the transition from an inactive form to an active one, the blue arrows show the reversible formation of complexes, and the green arrows show what reaction occurs under the action of this enzyme. Fg – fibrinogen; Fn – fibrin; Pg – plasminogen; Pn – plasmin; o/d-UPA – single-/double-stranded form of urokinase plasminogen activator; o/d-TPA – one-/two-cell renal form of tissue plasminogen activator; PAI – inhibitor of plasminogen activator; TAFla – activated inhibitor of fibrinolysis (active); Tn – thrombin; Tm – thrombomodulin; AP – antiplasmin; MG – macroglobulin; PDF – fibrin degradation products



действующий на активаторы плазминогена, считается наиболее важным; тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза – модифицирует места связывания плазмина с фибрином, что не дает произойти расщеплению; антиплазмин и макроглобулины – ингибиторы, действующие непосредственно на плазмин.

Тромбоциты не только участвуют в образовании тромба, но также играют важную роль в регуляции фибринолиза. Они могут взаимодействовать с компонентами системы фибринолиза несколькими способами:

- секрецией активаторов: тромбоциты содержат гранулы, которые при активации высвобождают

tPA (тканевый активатор плазминогена) и другие факторы, способствующие активации плазминогена. Это подчеркивает их роль как инициаторов локального фибринолиза [33]. Кроме того, в α -гранулах тромбоцитов был обнаружен плазминоген [34, 35];

- модуляцией активности плазмина: тромбоциты могут также выделять ингибиторы фибринолиза, такие как PAI-1, что позволяет контролировать уровень активности плазмина и предотвращать чрезмерное разрушение тромба. Тромбоциты вносят основной вклад PAI-1 при образовании сгустка, они содержат около 90% всего PAI в крови [36]. PAI содержится в α -гранулах тромбоцитов и при их активации

секретируется в плазму. Было показано, что тромбоциты содержат его также на поверхности мембраны, преимущественно в «шапке» прокоагулянтных тромбоцитов [5]. При этом его количество в тромбоцитах, определенное при помощи метода ELISA, составило $0,79 \pm 0,13 \text{ нг} \times 10^6$ тромбоцитов [36]. Таким образом, тромбоциты, секретировав при активации PAI, вероятно, играют стабилизирующую роль в свертывании. Также в α -гранулах тромбоцитов содержится активируемый тромбином ингибитор фибринолиза [37]. Несмотря на то, что его количество в богатой тромбоцитами плазме составляет 0,1% от общего количества в плазме, при наличии тромбомодулина он достоверно замедляет фибринолиз внутри тромба [38].

Также ретракция тромбоцитов влияет на плотность фибрина и проницаемость тромба [39], что, в свою очередь, приводит к увеличению резистентности сгустка к фибринолизу [40].

Было показано, что плазминоген накапливается в области «шапки» фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов (прокоагулянтных), как и PAI-1 [6].

Влияние тромбоцитов на фибринолиз также изучалось с помощью различных микрофлюидных камер, в которых создаются наиболее физиологические условия по образованию тромбов в потоке. Было показано, что активированные тромбоциты как помогают в фибринолизе за счет предоставления богатой фосфатидилсерином поверхности для накопления тканевого активатора плазминогена и плазмина [41], так и способствуют ингибированию лизиса за счет той же богатой фосфатидилсерином поверхности для комплексов тромбомодулина с их дальнейшей выработкой активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, модифицирующего фибрин [41]. Кроме того, для исследования влияния тромбоцитов на фибринолиз разрабатываются различные методы с использованием микроскопии и проточных камер [42]. Однако все исследования направлены именно на роль самих тромбоцитов и не рассматривают их отдельные субпопуляции.

Изучение субпопуляций стало возможным благодаря развитию методов микроскопии: флуоресцентной, конфокальной и др. Изучение роли субпопуляций в фибринолизе с методической точки зрения требует видеомикроскопии длительных процессов в реальном времени. Эти методы позволяют понять физиологическую роль отдельных субпопуляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе показано влияние прокоагулянтных тромбоцитов на генерацию тромбина, от которой зависит формирование фибринового сгустка. Возможное влияние прокоагулянтной субпопуляции на фибринолиз прямо следует из наличия или локализации на прокоагулянтных тромбоцитах таких участников фибринолиза, как плазминоген, PAI-1, тканевый активатор плазминогена, фактор XIII. Исследований, которые проводили бы визуализацию роста или лизиса фибринового сгустка возле тромбоцитов, мало. Как правило, подобные исследования проводятся при помощи флуоресцентной микроскопии в реальном времени. Контролируемое воздействие на количество прокоагулянтных тромбоцитов обладает потенциалом для разработки новых подходов в медицине. И для реализации этих возможностей необходимо подробное исследование вклада прокоагулянтной субпопуляции тромбоцитов в процессы образования и лизиса фибрина.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №23-75-10120.

FUNDING

The work was financially supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-75-10120.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ

A.D. Kuprash, D.A. Bleskin: поиск литературы, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; S.I. Obydennyi: определение концепции, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A.D. Kuprash, D.A. Bleskin: literature search, drafting of the manuscript, manuscript revision and editing; S.I. Obydennyi: definition of the conception, data analysis, drafting of the manuscript, manuscript revision and editing. All the authors approved the manuscript (a version for publication), and agreed to be accountable for all the aspects of the work to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ORCID

A.D. Kuprash: <https://orcid.org/0000-0002-1210-9156>

D.A. Bleskin: <https://orcid.org/0009-0000-3471-2987>

S.I. Obydennyi: <https://orcid.org/0000-0002-2930-8768>

Литература / References

1. Abaeva A.A., Canault M., Kotova Y.N., Obydenny S.I., Yakimenko A.O., Podoplelova N.A. et al. Procoagulant platelets form an α -granule protein-covered "cap" on their surface that promotes their attachment to aggregates. *J Biol Chem* 2013;288:29621–32.
2. Obydenny S.I., Sveshnikova A.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation. *J Thromb Haemost* 2016;14:1867–81.
3. Podoplelova N.A., Sveshnikova A.N., Kotova Y.N., Eckly A., Receveur N., Nechipurenko D.Yu. et al. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting. *Blood* 2016;128:1745–55.
4. Kotova Y.N., Podoplelova N.A., Obydenny S.I., Kostanova E.A., Rya-bykh A.A., Demyanova A.S. et al. Binding of coagulation factor XIII zymogen to activated platelet subpopulations: roles of integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ and fibrinogen. *Thromb Haemost* 2019;119:906–15.
5. Morrow G.B., Whyte C.S., Mutch N.J. Functional plasminogen activator inhibitor 1 is retained on the activated platelet membrane following platelet activation. *Haematologica* 2019;105:2824–33.
6. Whyte C.S., Swieringa F., Mastenbroek T.G., Lionikiene A.S., Lancé M.D., Van Der Meijden P.E.J. et al. Plasminogen associates with phosphatidylserine-exposing platelets and contributes to thrombus lysis under flow. *Blood* 2015;125:2568–78.
7. Nechipurenko D.Y., Receveur N., Yakimenko A.O., Shepelyuk T.O., Yakusheva A.A., Kerimov R.R. et al. Clot contraction drives the translocation of procoagulant platelets to thrombus surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:37–47.
8. Domingues M.M., Carvalho F.A., Santos N.C. Nanomechanics of blood clot and thrombus formation. *Annu Rev Biophys* 2022;51:201–21.
9. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int* 2006;10 Suppl 2:S2–4.
10. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev* 2007;21:131–42.
11. Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin formation, structure and properties. In: Parry D.A.D., Squire J.M. eds. *Fibrous proteins: structures and mechanisms*. Cham: Springer International Publishing, 2017. Pp. 405–56.
12. Panteleev M.A., Balandina A.N., Lipets E.N., Ovanesov M.V., Ataullakhanov F.I. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation. *Biophys J* 2010;98:1751–61.
13. Hua V.M., Abeynaike L., Glaros E., Campbell H., Pasalic L., Hogg P.J. et al. Necrotic platelets provide a procoagulant surface during thrombosis. *Blood* 2015;126:2852–62.
14. Weeterings C., De Groot P.G., Adelmeijer J., Lisman T. The glycoprotein Ib-IX-V complex contributes to tissue factor-independent thrombin generation by recombinant factor VIIa on the activated platelet surface. *Blood* 2008;112:3227–33.
15. Magwenzi S.G., Ajjan R.A., Standeven K.F., Parapia L.A., Naseem K.M. Factor XIII supports platelet activation and enhances thrombus formation by matrix proteins under flow conditions. *J Thromb Haemost* 2011;9:820–33.
16. Heemskerck J.W.M., Mattheij N.J.A., Cosemans J.M.E.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost* 2013;11:2–16.
17. Van Der Meijden P.E.J., Van Schilfgaarde M., Van Oerle R., Renné T., Ten Cate H., Spronk H.M.H. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost* 2012;10:1355–62.
18. Wan J., Konings J., De Laat B., Hackeng T.M., Roest M. Added value of blood cells in thrombin generation testing. *Thromb Haemost* 2021;121:1574–87.
19. Mattheij N.J.A., Swieringa F., Mastenbroek T.G., Berny-Lang M.A., May F., Baaten C.C.F.M.J. et al. Coated platelets function in platelet-dependent fibrin formation via integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ and transglutaminase factor XIII. *Haematologica* 2016;101:427–36.
20. Tohidi-Esfahani I., Lee C.S.M., Liang H.P.H., Chen V.M.Y. Procoagulant platelets: laboratory detection and clinical significance. *Int J Lab Hematol* 2020;42:59–67.
21. Prodan C.I., Stoner J.A., Cowan L.D., Dale G.L. Higher coated-platelet levels are associated with stroke recurrence following nonlacunar brain infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:287–92.
22. Wang L., Bi Y., Cao M., Ma R., Wu X., Zhang Y. et al. Microparticles and blood cells induce procoagulant activity via phosphatidylserine exposure in NSTEMI patients following stent implantation. *Int J Cardiol* 2016;223:121–8.
23. Yang C., Ma R., Jiang T., Cao M., Zhao L., Bi Y. et al. Contributions of phosphatidylserine-positive platelets and leukocytes and microparticles to hypercoagulable state in gastric cancer patients. *Tumor Biol* 2016;37:7881–91.
24. Tong D., Yu M., Guo L., Li T., Li J., Novakovic V.A. et al. Phosphatidylserine-exposing blood and endothelial cells contribute to the hypercoagulable state in essential thrombocythemia patients. *Ann Hematol* 2018;97:605–16.
25. Zhao L., Bi Y., Kou J., Shi J., Piao D. Phosphatidylserine exposing-platelets and microparticles promote procoagulant activity in colon cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:54.
26. Altman R., Scazzioti A., Rouvier J., Gonzalez C. Effect of sodium arachidonate on thrombin generation through platelet activation – inhibitory effect of aspirin. *Thromb Haemost* 2000;84:1109–12.
27. Wallén N.H., Ladjevardi M. Influence of low- and high-dose aspirin treatment on thrombin generation in whole blood. *Thromb Res* 1998;92:189–94.
28. Tullemans B.M.E., Nagy M., Sabrkhany S., Griffioen A.W., Oude Egbrink M.G.A., Aarts M. et al. Tyrosine kinase inhibitor pazopanib inhib-

- its platelet procoagulant activity in renal cell carcinoma patients. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:142.
29. Beke Debreceni I, Mezei G, Batár P, Illés Á, Kappelmayer J. Dasatinib Inhibits Procoagulant and Clot Retracting Activities of Human Platelets. *Int J Mol Sci* 2019;20:5430.
 30. Agbani E.O., Zhao X., Williams C.M., Aungraheeta R., Hers I., Swenson E.R. et al. Carbonic Anhydrase Inhibitors suppress platelet procoagulant responses and in vivo thrombosis: Carbonic Anhydrase Inhibitors as Antithrombotics. *Platelets*. 2020;31:853–9.
 31. Muravlev I.A., Dobrovolsky A.B., Antonova O.A., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation. *Platelets* 2023;34:2139365.
 32. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., Шривастава А., Шибек А.М. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16:69–82. [Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D., Srivastava A., Shibeko A.M. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16:69–82. (In Russ.)].
 33. Wang D.L., Pan Y.T., Wang J.J., Cheng C.H., Liu C.Y. Demonstration of a functionally active tPA-like plasminogen activator in human platelets. *Thromb Haemost* 1994;71:493–8.
 34. Maynard D.M., Heijnen H.F.G., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A. Proteomic analysis of platelet α -granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost* 2007;5:1945–55.
 35. Veljkovic D.K., Rivard G.E., Diamandis M., Blavignac J., Cramer-Bordé E.M., Hayward C.P.M. Increased expression of urokinase plasminogen activator in Quebec platelet disorder is linked to megakaryocyte differentiation. *Blood* 2009;113:1535–42.
 36. Brogren H., Wallmark K., Deinum J., Karlsson L., Jern S. Platelets retain high levels of active plasminogen activator inhibitor 1. *PLoS One* 2011;6:e26762.
 37. Mosnier L.O., Buijtenhuijs P., Marx P.F., Meijers J.C.M., Bouma B.N. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003;101:4844–6.
 38. Schadinger S.L., Lin J.H.H., Garand M., Boffa M.B. Secretion and antifibrinolytic function of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor from human platelets. *J Thromb Haemost* 2010;8:2523–9.
 39. Weisel J.W. Enigmas of blood clot elasticity. *Science* 2008;320:456–7.
 40. Kunitada S., FitzGerald G., Fitzgerald D. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood* 1992;79:1420–7.
 41. Brzoska T., Suzuki Y., Sano H., Suzuki S., Tomczyk M., Tanaka H. et al. Imaging analyses of coagulation-dependent initiation of fibrinolysis on activated platelets and its modification by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Haemost* 2017;117:682–90.
 42. Loyau S., Ho-Tin-Noé B., Bourrienne M.-C., Boulaftali Y., Jandrot-Perrus M. Microfluidic modeling of thrombolysis: effect of antiplatelet and anticoagulant agents on tPA (Tissue-type plasminogen activator)-induced fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:2626–37.