Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза

Кольцов И.А.[1, 2], Мартынов М.Ю.[1, 2], Ясаманова А.Н.[1], Щукин И.А.[1, 2], Фидлер М.С.[1], Бойко А.Н.[1, 2]
[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; [2]отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва;
[1]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [2]Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10

Эндотелиальная дисфункция – универсальный патологический механизм, лежащий в основе или вносящий вклад в развитие/прогрессирование множества заболеваний, включая цереброваскулярные болезни и рассеянный склероз. Фактор Виллебранда – мультимерный гликопротеин, который синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами и участвует в целом спектре физиологических и патологических процессов, в частности в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, а также регулирует секрецию и транспортировку множества веществ, оказывает провоспалительный эффект, модулирует ангиогенез и митогенную активность гладкой мускулатуры сосудов, влияет на течение атеросклероза. В настоящем обзоре рассматриваются особенности образования, выделения, регуляции активности фактора Виллебранда во взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией и другими общими механизмами, играющими важную роль в повреждении вещества головного мозга при цереброваскулярной патологии и рассеянном склерозе.

Ключевые слова: *фактор Виллебранда; эндотелиальная дисфункция; цереброваскулярные заболевания; инсульт; рассеянный склероз.*
Контакты: *Иван Алексеевич Кольцов;* ***i-koltsov@mail.ru***
Для ссылки: *Кольцов ИА, Мартынов МЮ, Ясаманова АН и др. Влияние фактора Виллебранда на общие патофизиологические механизмы цереброваскулярной патологии и рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(Прил. 1):62–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-62-68*

Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis

Koltsov I.A.[1, 2], Martynov M.Yu.[1, 2], Yasamanova A.N.[1], Shchukin I.A.[1, 2], Fidler M.S.[1], Boyko A.N.[1, 2]
[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[2]Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow
[1]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; [2]1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia

Endothelial dysfunction is a universal pathological mechanism underlying or contributing to the development/progression of many diseases, including cerebrovascular disease and multiple sclerosis. Von Willebrand factor is a multimeric glycoprotein synthesized by endothelial cells and megakaryocytes that participates in a range of physiological and pathological processes, including primary hemostasis and coagulation. It also regulates secretion and transport of a variety of molecules, exerts a proinflammatory effect, modulates angiogenesis and smooth muscle mitotic activity, influences atherogenesis. In this review, we discuss the synthesis, secretion, and regulation of the von Willebrand factor within the context of endothelial dysfunction and other common mechanisms that play a significant role in brain tissue damage in cerebrovascular diseases and multiple sclerosis.

Keywords: *von Willebrand factor; endothelial dysfunction; cerebrovascular diseases; stroke; multiple sclerosis.*
Contact: *Ivan Alekseevich Koltsov;* ***i-koltsov@mail.ru***
For reference: *Koltsov IA, Martynov MYu, Yasamanova AN, et al. Influence of von Willebrand factor on common pathophysiological mechanisms of cerebrovascular diseases and multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(Suppl. 1):62–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-62-68*

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – универсальный патологический механизм, лежащий в основе или вносящий вклад в развитие/прогрессирование множества заболеваний, включая цереброваскулярные болезни [1–3] и рассеянный склероз (РС) [4]. Одним из важных компонентов системы гемостаза и плазмы крови является фактор Виллебранда (ФВ), который взаимодействует с сосудистой стенкой, участвует в процессах тромбообразования, регулирует секрецию и транспортировку целого ряда соединений, влияет на воспаление, апоптоз, ангиогенез и атерогенез [5, 6]. Изменение его активности даже в пределах верхних и нижних границ нормальных значений может влиять на риски тромбозов, кровотечений и иных осложнений при различных заболеваниях, а сам ФВ является эндотелий-специфическим маркером ЭД [7]. В настоящем обзоре рассматриваются особенности образования, выделения, регуляции

активности ФВ во взаимосвязи с ЭД и другими общими механизмами, играющими важную роль в повреждении вещества головного мозга при цереброваскулярной патологии и РС.

Синтез, секреция и регуляция активности ФВ

ФВ – мультимерный гликопротеин, который синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами [6]. В эндотелиоцитах ФВ содержится в тельцах Вейбеля–Паладе [8]. Большая часть синтезируемого эндотелиоцитами ФВ непрерывно секретируется в кровоток и не обладает высокой активностью [6]. При стимуляции эндотелия тельца Вейбеля–Паладе сливаются в крупные гранулы, где происходит образование высокотромбогенного высокомолекулярного ФВ (ВМФВ), после чего происходит экзоцитоз этих гранул [9]. В мегакариоцитах синтезируется только ВМФВ, который совместно с молекулами адгезии, митогенами, некоторыми факторами свертывания, ингибиторами протеаз направляется в α-гранулы тромбоцитов [10, 11]. При активации тромбоцитов содержимое α-гранул попадает в плазму [12]. Поскольку секреция ФВ в значительной степени обеспечивается именно эндотелиоцитами, ФВ является одним из специфических биомаркеров ЭД [7].

В плазме существует несколько механизмов обратной связи, меняющих активность ФВ. Первым таким механизмом является воздействие гемодинамических параметров на конформацию ФВ. В участках сосудистой системы с высоким напряжением сдвига молекулы ФВ меняют форму: вытягиваются и становятся способны активно взаимодействовать с сосудистой стенкой и тромбоцитами [6]. Также от степени напряжения сдвига напрямую зависит и уровень секреции ФВ эндотелием [13]. Вторым механизмом регуляции является протеолитическое расщепление ФВ в плазме крови, укорачивающее его длину и ограничивающее его активность [14] за счет воздействия протеазы ADAMTS13 [15]. В физиологических условиях ADAMTS13 неактивна вследствие аутоингибирования, но при высоком напряжении сдвига происходит ее аллостерическая активация с последующим протеолизом ФВ [16, 17]. Взаимодействие ADAMTS13 с ФВ прямо зависит от таких немодифицируемых факторов, как группа крови, возраст, пол и расовая принадлежность, наибольшая активность ФВ наблюдается у пациентов с группами крови B и AB [18]. Не менее значимым фактором, влияющим на активность ФВ, является возраст: уровень ФВ в плазме крови повышается на 1–2% каждый год [19], а активность ADAMTS13, напротив, с возрастом снижается [20]. Кроме того, активность ФВ в определенной степени связана с индексом массы тела, курением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [18].

Роль ФВ в гемостазе и его взаимодействие с сосудистой стенкой

ФВ является соединением, участвующим в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, которое обеспечивает сохранение тонкого динамического равновесия между тромбозом и кровотечением. ФВ обеспечивает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке и дальнейшее формирование тромбоцитарного тромба [21, 22]. Также ФВ нековалентно связывает VIII фактор свертывания, стабилизируя и защищая его от протеолиза, а также ограничивает его тромбогенный потенциал за счет ингибирования взаимодействия с IX фактором свертывания [22], т. е. ФВ обеспечивает транспортировку VIII фактора свертывания непосредственно к месту повреждения сосудистой стенки [23].

Особой формой компонентов крови являются микрочастицы, участвующие в том числе в процессах активации эндотелия, тромбообразования, воспаления и способные связываться с коллагеном I типа, фибриногеном и ФВ [24]. Имеются данные, что прикрепление тромбоцитов к ФВ может приводить к формированию тромбоцитарных микрочастиц [25]. Описывается потенциальная связь повышенной концентрации тромбоцитарных микрочастиц с тяжестью состояния при ишемическом (ИИ) и геморрагическом (ГИ) инсульте [26, 27], различных формах РС и клинически изолированном синдроме [28]. Кроме того, на поверхности эндотелиальных $CD62E^{+}$ микрочастиц, обладающих проагрегантными и прокоагулянтными свойствами и выделяющихся при активации эндотелия, обнаруживаются молекулы ВМФВ, за счет которых агрегаты таких микрочастиц становятся резистентными к диссоциации [29].

Значимой особенностью ФВ является его опосредованное влияние на сосудистую стенку. Вместе с ФВ из телец Вейбеля–Паладе секретируется ангиопоэтин-2, участвующий в ремоделировании сосудов [30]; кроме того, молекулы ФВ способны связываться с этим соединением [5, 22]. Снижение синтеза ФВ или его концентрации в плазме приводит к усилению миграции и пролиферации эндотелиоцитов, повышению плотности капиллярной сети и повышению секреции ангиопоэтина-2; также известно, что у пациентов с болезнью Виллебранда чаще встречается ангиодисплазия [22, 31]. Ингибирование в эксперименте сигнального пути ангиопоэтина-2 приводило к уменьшению миграции лейкоцитов в центральную нервную систему [32], это может косвенно свидетельствовать о том, что в некоторых случаях низкая активность ФВ, приводящая к дестабилизации эндотелиальной выстилки сосудов, может быть опосредованно связана с воспалением. Влияние ФВ на сосудистую стенку не исчерпывается ограничением ангиогенного потенциала эндотелиоцитов: он способен самостоятельно проникать внутрь сосудистой стенки как в местах ее повреждения, так и в областях с интактным эндотелием и усиливать пролиферацию гладких миоцитов, вызывая утолщение комплекса интима–медиа [33, 34]. Некоторые исследователи связывают ФВ-зависимую пролиферацию миоцитов с возникновением синдрома CADASIL [5, 22].

Взаимосвязь ФВ с воспалением и окислительным стрессом

Такие патофизиологические механизмы, как нейровоспаление и окислительный стресс, являются важными звеньями патогенеза цереброваскулярной патологии и демиелинизирующих заболеваний, включая РС. Р-селектин, участвующий в прикреплении лейкоцитов к эндотелию, содержится в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля–Паладе, в которые он направляется в процессе внутриклеточной сортировки благодаря взаимодействию с ФВ [35]. При дефиците ФВ экспрессия Р-селектина на поверхности эндотелия становится недостаточной, что приводит к дефекту адгезии лейкоцитов и ограничению воспалительного ответа [36]. Возможно, ФВ также напрямую участвует в адгезии и экстравазации лейкоцитов [37]. Дополнительное влияние на этот механизм оказывает ADAMTS13: при сниже-

нии ее концентрации в плазме крови или уменьшении ее протеолитической активности отмечается повышение ФВ-опосредованной адгезии лейкоцитов в моделях ИИ [5, 38]. Кроме того, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты способны прикрепляться к ФВ так же эффективно, как и к фибриногену [39]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, образуемые нейтрофилами в процессе нетоза под воздействием множества соединений, в том числе свободных радикалов кислорода и интерлейкина 8 (ИЛ8), также способны связываться с ФВ [40] и ингибировать функцию ADAMTS13 [37].

Внутриклеточная сортировка ИЛ8 (фактора хемотаксиса нейтрофилов), выделяемого эндотелием из телец Вейбеля–Паладе [41], напрямую регулируется внутриклеточным ФВ [42], а сам ИЛ8 вызывает секрецию ВМФВ клетками эндотелия [43]. Аналогичным образом секрецию ВМФВ вызывает и фактор некроза опухоли α [43]. В небольших количествах в тельцах Вейбеля–Паладе также определяется ИЛ6, препятствующий ADAMTS13-опосредованному протеолизу ВМФВ и в комплексе с растворимым рецептором ИЛ6 стимулирующий секрецию ВМФВ эндотелием [43, 44].

Другой причиной воспалительной реакции в веществе головного мозга является активация системы комплемента. В связи с этим важным патогенетическим механизмом является взаимодействие ее компонентов с ФВ [45]. Компоненты альтернативного пути системы комплемента способны прикрепляться к нитям ВМФВ и, вероятно, активироваться на них [46]. Фактор Н системы комплемента усиливает протеолиз ФВ посредством ADAMTS13 [47], а ФВ плазмы способен выступать в качестве кофактора для фактора I, расщепляющего и инактивирующего комплекс C3b [48]. В ряде исследований была показана роль активации системы комплемента в патогенезе нейровоспаления при ИИ, ГИ [45], РС [49], церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии [45].

Окислительный стресс, также являющийся одним из ключевых механизмов вторичного повреждения вещества головного мозга, может нарушать регуляцию активности ФВ. Супероксид-анион, нарушающий ауторегуляцию мозгового кровотока [50], и тромбин, оказывающий нейротоксическое воздействие [51], вызывают Ca^{2+}-зависимый экзоцитоз ФВ, сопровождающийся увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [41].

ФВ как фактор риска острой и хронической сосудистой патологии

Влияние ФВ на риск возникновения цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии было изучено в нескольких крупных многоцентровых наблюдательных исследованиях. Была показана роль повышения активности ФВ как фактора риска впервые возникшего и повторного ИИ, инфаркта миокарда [1–3]. У участников Роттердамского исследования, имевших сниженный уровень ADAMTS13 или повышенный уровень ФВ, наблюдался более высокий риск летального исхода вследствие острой цереброваскулярной или сердечно-сосудистой патологии [52–54].

Изменение активности ФВ в динамике наблюдается при формировании и прогрессировании отдельных факторов риска ИИ и ГИ. Хроническое повышение систолического и диастолического артериального давления усиливает повреждение эндотелия и приводит к повышению активности ФВ и усилению ЭД [55, 56].

В субанализе данных 3799 пациентов Фрамингемского исследования, страдавших сахарным диабетом 2-го типа, изучалась связь концентрации ФВ в плазме крови с риском развития сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии напряжения и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и перемежающейся хромоты) [57]. Период наблюдения за пациентами составил 11 лет. Было выявлено, что более высокая концентрация ФВ при сахарном диабете 2-го типа связана с формированием ЭД и развитием сосудистых заболеваний, при этом взаимосвязь оставалась статистически значимой при коррекции моделей по демографическим характеристикам, сосудистым факторам риска и принимаемым препаратам.

У животных с дефицитом ФВ (в том числе у свиней с болезнью Виллебранда, у инбредной линии мышей RIIIS/J с болезнью Виллебранда 1-го типа и мышей линии C57BL/6J с выключенным геном ФВ) атеросклеротическое поражение артериального русла происходит в меньшей степени в сравнении со здоровыми животными [58], а дефицит ADAMTS13 приводит не только к увеличению уровня ФВ, но и к усилению атеросклеротического поражения [59]. У пациентов с повышенным уровнем ФВ отмечается более выраженное атеросклеротическое поражение дуги аорты и сонных артерий [60]. В норме высокое физиологическое напряжение сдвига оказывает на сосудистую стенку атеропротекторный эффект. В областях, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению из-за более низкого напряжения сдвига, эндотелиоциты теряют вытянутую форму [61], вследствие чего уменьшается экспрессия атеропротекторного фактора транскрипции KLF2, который в том числе ограничивает длину секретируемого ФВ и уменьшает содержание в тельцах Вейбеля–Паладе дестабилизирующих эндотелий соединений, включая ангиопоэтин-2 и провоспалительные агенты [62, 63]. Предполагаемый механизм участия ФВ в атеросклерозе заключается в постепенном ФВ-опосредованном усилении инфильтрации макрофагами атеросклеротических бляшек [59], а также в стимулировании пролиферации гладких миоцитов с гиперплазией интимы [33].

При фибрилляции предсердий отмечается повышение концентрации ФВ в плазме [64]. Увеличение активности ФВ у таких пациентов связано как с наличием других факторов риска и совокупным риском развития ишемического инсульта [65], так и со степенью выраженности ЭД; при этом наличие ЭД не зависит от формы фибрилляции предсердий, а лечение варфарином при неклапанной форме фибрилляции не уменьшало у больных активность ФВ [66]. Показано, что активность ФВ коррелирует с риском развития кардиоэмболического инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc [67].

Роль ФВ в остром и отдаленном периодах инсульта

При ИИ и ГИ наблюдается тенденция к увеличению активности ФВ в остром периоде заболевания [68], отмечается взаимосвязь между повышенной концентрацией ФВ и неблагоприятным исходом [69]. В остром периоде ИИ повышение уровня ФВ, как в сочетании с повышением уров-

ня VIII фактора свертывания, так и изолированно, было связано с возникновением более неблагоприятных исходов заболевания [70]. В исследованиях с учетом патогенетических подтипов ИИ было показано, что активность ФВ при лакунарном ИИ повышается в меньшей степени, чем при атеротромботическом или кардиоэмболическом ИИ [71–73]. Предполагается, что наряду с размерами очага и соматическими осложнениями вклад в тяжесть состояния при ИИ может вносить взаимодействие ФВ с коллагеном и гликопротеином GpIbα: у мышей с дефицитом ФВ размер ишемического очага при экспериментальном ИИ был на треть меньше, чем в контрольной группе, в очаге ИИ отмечалось меньшее количество фибрина, оказывающего нейротоксическое действие, а экспериментальное ингибирование взаимодействия GpIbα и ФВ защищало вещество головного мозга от фокальной ишемии, не увеличивая частоту геморрагических трансформаций [74]. Напротив, животные с дефицитом ADAMTS13 были более подвержены повреждению головного мозга в моделях ИИ [74]. При наблюдении в динамике за пациентами, перенесшими ИИ или транзиторную ишемическую атаку, было отмечено, что в течение первой недели заболевания выявляется падение уровня ADAMTS13 в сочетании с увеличением уровня ФВ, а к концу первого месяца отмечается частичное восстановление нормальных показателей активности этих двух соединений [75]. Кроме того, было показано, что дефицит ADAMTS13 у детей (в том числе связанный с наличием редких однонуклеотидных полиморфизмов rs2285489 и rs28793911 гена *ADAMTS13*) не только связан с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, но и является фактором риска возникновения ИИ и субарахноидального кровоизлияния в педиатрической практике [76, 77].

В экспериментальных и клинических исследованиях ГИ также отмечалось повышение активности ФВ [78, 79]. Введение экзогенного ФВ при экспериментальном ГИ приводило к усилению нейровоспаления, увеличению проницаемости ГЭБ, нарастанию перифокального отека [79]. У пациентов в остром периоде полушарного ГИ, возникшего на фоне артериальной гипертензии, отмечалась корреляция между повышением активности ФВ и неблагоприятным исходом заболевания [80]. При этом повышенная активность ФВ и ЭД сохранялись даже к концу первого года после ГИ. Оценка уровня ФВ нашла свое применение и при субарахноидальном кровоизлиянии, при котором отмечалось повышение активности ФВ, коррелировавшее с выраженностью отсроченного ишемического повреждения [81]. Кроме того, ФВ в сочетании с другими биомаркерами может служить предиктором церебрального вазоспазма [82].

Взаимосвязь ФВ и РС

В ранней работе G. Giovannoni и соавт. [83] изначально не была найдена взаимосвязь между системной концентрацией ФВ и клиническим обострением или активностью РС по данным МРТ. При этом авторы отметили, что уровень ФВ был несколько более высоким при вторично-прогрессирующем течении РС по сравнению с другими подгруппами пациентов, хотя различия не были статистически значимыми.

В настоящее время, напротив, усиление ЭД при РС, включая повышение концентрации ФВ, рассматривается как один из важных элементов патогенеза обострения РС [4]. Так, на модели РС у мышей (экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите) была показана роль ФВ и телец Вейбеля–Паладе как фактора, усиливающего проницаемость ГЭБ [84]. У пациентов, которые не получали препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), или же принимали ПИТРС в течение короткого срока, содержание ФВ в крови было выше, чем у пациентов, которые получали терапию ПИТРС более 1 года. Это потенциально позволяет использовать оценку активности ФВ в качестве непрямого маркера эффективности патогенетической терапии РС [85]. Кроме того, при обострении РС по сравнению с ремиссией отмечается повышение содержания $CD62E^+$ эндотелиальных микрочастиц, несущих на своей поверхности нити ВМФВ, что потенциально позволяет применять данную субпопуляцию эндотелиальных микрочастиц при верификации обострения заболевания [86].

При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите было отмечено угнетение активности ADAMTS13 и значительное увеличение концентрации ВМФВ в плазме крови, а введение ADAMTS13 приводило не только к ограничению активности ФВ, но и к уменьшению проницаемости ГЭБ, уменьшению инфильтрации спинного мозга Т-лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, формированию очагов демиелинизации меньшего объема с менее тяжелой клинической симптоматикой по сравнению с контрольной группой [87]. В работе N. Ziliotto и соавт. [88] были изучены данные 138 больных различными формами РС (из них 85 – с ремиттирующе-рецидивирующим РС) и 42 условно здоровых подобранных по полу и возрасту добровольцев. Было показано, что системная концентрация ADAMTS13 у больных РС была ниже, чем в группе контроля. Кроме того, у больных РС, имевших церебральные микрокровоизлияния, концентрация ADAMTS13 также была ниже, чем у больных РС без церебральных микрокровоизлияний. Уровень ADAMTS13 в группе контроля с наличием церебральных микрокровоизлияний связан не был.

Заключение

ФВ напрямую и косвенно участвует в широком спектре физиологических и патологических процессов, в частности, в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе, а также регулирует секрецию и транспортировку множества веществ, оказывает провоспалительный эффект, модулирует ангиогенез и митогенную активность гладкой мускулатуры сосудов, влияет на течение атеросклероза. Его секреция зависит от функционирования как эндотелиоцитов и мегакариоцитов, так и соединений, секретируемых клетками различных органов и тканей. Его активность в плазме крови регулируется комплексом сбалансированных взаимодействий, в которых участвуют гемодинамические параметры крови, протеолитические ферменты и некоторые лиганды ФВ. В исследованиях, проводившихся как в лабораторных, так и в клинических условиях, была показана роль ФВ как соединения, являющегося клинически значимым при цереброваскулярной патологии и РС. Как при РС, так и при сосудистых заболеваниях головного мозга в большинстве случаев отмечаются сходные изменения в системе «ФВ – ADAMTS13». Кроме того, в некоторых случаях не только высокая, но и низкая активность ФВ может оказывать отрицательное влияние на течение заболевания.

Однако до сих пор нет общепринятой точки зрения на роль ФВ в этих заболеваниях. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что ФВ является лишь клинически значимым биомаркером ЭД, по уровню активности которого можно косвенно судить о тяжести состояния пациентов, другие считают, что его можно использовать в качестве терапевтической мишени. В настоящее время продолжается активное изучение ФВ, открываются новые аспекты его взаимодействий с рецепторами и белками, и его важность для практической медицины будет уточняться.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Fibrin D-Dimer, Tissue-Type Plasminogen Activator, von Willebrand Factor, and Risk of Incident Stroke in Older Men. *Stroke*. 2012;43(5):1206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636373

2. Williams SR, Hsu F-C, Keene KL, et al. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association With Risk for Recurrent Stroke. *Stroke*. 2017;48(6):1444-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015677

3. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke – The Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2007;115(16):2119-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029

4. Dubchenko E, Ivanov A, Spirina N, et al. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 2020;10(9):E637. doi: 10.3390/brainsci10090637

5. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost*. 2012;10(12):2428-37. doi: 10.1111/jth.12008

6. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395

7. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1186-93. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x

8. Wagner D, Olmsted J, Marder V. Immunolocalization of Von-Willebrand Protein in Weibel-Palade Bodies of Human-Endothelial Cells. *J Cell Biol*. 1982;95(1):355-60. doi: 10.1083/jcb.95.1.355

9. Romani de Wit T, Rondaij MG, Hordijk PL, et al. Real-time imaging of the dynamics and secretory behavior of Weibel-Palade bodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):755-61. doi: 10.1161/01.ATV.0000069847.72001.E8

10. Harrison P, Cramer E. Platelet Alpha-Granules. *Blood Rev*. 1993;7(1):52-62. doi: 10.1016/0268-960X(93)90024-X

11. Veljkovic DK, Cramer EM, Alimardani G, et al. Studies of alpha-granule proteins in cultured human megakaryocytes. *Thromb Haemost*. 2003;90(5):844-52. doi: 10.1160/TH03-02-0125

12. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019-28. doi: 10.1182/blood-2014-06-528406

13. Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, et al. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood*. 1997;90(4):1558-64.

14. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11-8. doi: 10.1182/blood-2008-02-078170

15. Zhou WH, Inada M, Lee TP, et al. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells. *Lab Invest*. 2005;85(6):780-8. doi: 10.1038/labinvest.3700275

16. Feys HB, Anderson PJ, Vanhoorelbeke K, et al. Multi-step binding of ADAMTS-13 to von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):2088-95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03620.x

17. Muia J, Zhu J, Gupta G, et al. Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52):18584-9. doi: 10.1073/pnas.1413282112

18. Song J, Chen F, Campos M, et al. Quantitative Influence of ABO Blood Groups on Factor VIII and Its Ratio to von Willebrand Factor, Novel Observations from an ARIC Study of 11,673 Subjects. *Plos One*. 2015;10(8):e0132626. doi: 10.1371/journal.pone.0132626

19. Konkle BA. Von Willebrand Factor and Aging. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(6):640-4. doi: 10.1055/s-0034-1389079

20. Kokame K, Sakata T, Kokubo Y, Miyata T. Von Willebrand factor-to-ADAMTS13 ratio increases with age in a Japanese population. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1426-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04333.x

21. Inoue O, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y. Redundant mechanism of platelet adhesion to laminin and collagen under flow – Involvement of von Willebrand factor and glycoprotein Ib-IX-V. *J Biol Chem*. 2008;283(24):16279-82. doi: 10.1074/jbc.C700241200

22. Rauch A, Wohner N, Christophe OD, et al. On the Versatility of von Willebrand Factor. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013046. doi: 10.4084/MJHID.2013.046

23. Bendetowicz AV, Wise RJ, Gilbert GE. Collagen-bound von Willebrand factor has reduced affinity for factor VIII. *J Biol Chem*. 1999;274(18):12300-7. doi: 10.1074/jbc.274.18.12300

24. Keuren JFW, Magdeleyns EJP, Bennaghmouch A, et al. Microparticles adhere to collagen type I, fibrinogen, von Willebrand factor and surface immobilised platelets at physiological shear rates. *Br J Haematol*. 2007;138(4):527-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06650.x

25. Reininger AJ. Platelet function under high shear conditions. *Hämostaseologie*. 2009;29(1):21-4. doi: 10.1055/s-0037-1616934

26. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, et al. The Role of Circulating Platelets Microparticles and Platelet Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2313-20. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.018

27. Huang M, Hu Y-Y, Dong X-Q. High concentrations of procoagulant microparticles in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage are associated with poor outcome. *Surg Neurol*. 2009;72(5):481-9. doi: 10.1016/j.surneu.2008.12.016

28. Marcos-Ramiro B, Oliva Nacarino P, Serrano-Pertierra E, et al. Microparticles in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: effect on endothelial barrier function. *BMC Neurosci*. 2014;15:110. doi: 10.1186/1471-2202-15-110

29. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1301-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01384.x

30. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y, Augustin HG. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci*. 2005;118(4):771-80. doi: 10.1242/jcs.01653

31. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117(3):1071-80. doi: 10.1182/blood-2010-01-264507

32. Li Z, Korhonen EA, Merlini A, et al. Angiopoietin-2 blockade ameliorates autoimmune neuroinflammation by inhibiting leukocyte recruitment into the CNS. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1977-90. doi: 10.1172/JCI130308

33. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: Preliminary studies. *J Vasc Surg*. 2003;37(2):433-9. doi: 10.1067/mva.2003.63

34. Zhang X, Meng H, Blaivas M, et al. Von Willebrand Factor Permeates Small Vessels in CADASIL and Inhibits Smooth Muscle Gene Expression. *Transl Stroke Res*. 2012;3(1):138-45. doi: 10.1007/s12975-011-0112-2

35. Michaux G, Pullen TJ, Haberichter SL, Cutler DF. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. *Blood*. 2006;107(10):3922-4. doi: 10.1182/blood-2005-09-3635

36. Denis CV, Andre P, Saffaripour S, Wagner DD. Defect in regulated secretion of P-selectin affects leukocyte recruitment in von Willebrand factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(7):4072-7. doi: 10.1073/pnas.061307098

37. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5620314. doi: 10.1155/2017/5620314

38. Khan MM, Motto DG, Lentz SR, Chauhan AK. ADAMTS13 reduces VWF-mediated acute inflammation following focal cerebral ischemia in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1665-71. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04822.x

39. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta 2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood*. 2006;108(12):3746-52. doi: 10.1182/blood-2006-03-010322

40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(36):15880-5. doi: 10.1073/pnas.1005743107

41. Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, et al. Dynamics and Plasticity of Weibel-Palade Bodies in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):1002-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000209501.56852.6c

42. Bierings R, van den Biggelaar M, Kragt A, et al. Efficiency of von Willebrand factor-mediated targeting of interleukin-8 into Weibel-Palade bodies. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2512-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02768.x

43. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004;104(1):100-6. doi: 10.1182/blood-2004-01-0107

44. Knipe L, Meli A, Hewlett L, et al. A revised model for the secretion of tPA and cytokines from cultured endothelial cells. *Blood*. 2010;116(12):2183-91. doi: 10.1182/blood-2010-03-276170

45. Arumugam TV, Woodruff TM, Lathia JD, et al. Neuroprotection in Stroke by Complement Inhibition and Immunoglobulin Therapy. *Neuroscience*. 2009;158(3):1074-89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.015

46. Turner NA, Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large Von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *Plos One*. 2013;8(3):e59372. doi: 10.1371/journal.pone.0059372

47. Feng S, Liang X, Cruz MA, et al. The Interaction between Factor H and Von Willebrand Factor. *Plos One*. 2013;8(8):e73715. doi: 10.1371/journal.pone.0073715

48. Feng S, Liang X, Kroll MH, et al. Von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation. *Blood*. 2015;125(6):1034-7. doi: 10.1182/blood-2014-06-585430

49. Ingram G, Hakobyan S, Robertson NP, Morgan BP. Complement in multiple sclerosis: its role in disease and potential as a biomarker. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):128-39. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03830.x

50. Zagorac D, Yamaura K, Zhang C, et al. The effect of superoxide anion on autoregulation of cerebral blood flow. *Stroke*. 2005;36(12):2589-94. doi: 10.1161/01.STR.0000189997.84161.95

51. Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin Mediates Severe Neurovascular Injury During Ischemia. *Stroke*. 2010;41(10):2348-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.584920

52. Sonneveld MAH, Franco OH, Ikram MA, et al. Von Willebrand Factor, ADAMTS13, and the Risk of Mortality – The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2446-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308225

53. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, et al. High von Willebrand Factor Levels Increase the Risk of Stroke – The Rotterdam Study. *Stroke*. 2010;41(10):2151-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.586289

54. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Portegies MLP, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015;126(25):2739-46. doi: 10.1182/blood-2015-05643338

55. Blann AD, Naqvi T, Waite M, Mccollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1993;7(2):107-11.

56. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):924-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575

57. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand Factor, Type 2 Diabetes and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2008;118(24):2533-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986

58. Van Galen KPM, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens REG. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev*. 2012;26(5):189-96. doi: 10.1016/j.blre.2012.05.002

59. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):255-60. doi: 10.1111/jth.12456

60. Sonneveld MAH, van Dijk AC, van den Herik EG, et al. Relationship of Von Willebrand Factor with carotid artery and aortic arch calcification in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):210-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.046

61. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama-J Am Med Assoc*. 1999;282(21):2035-42. doi: 10.1001/jama.282.21.2035

62. Van Agtmaal EL, Bierings R, Dragt BS, et al. The Shear Stress-Induced Transcription Factor KLF2 Affects Dynamics and Angiopoietin-2 Content of Weibel-Palade Bodies. *Plos One*. 2012;7(6):e38399. doi: 10.1371/journal.pone.0038399

63. Van Thienen JV, Fledderus JO, Dekker RJ, et al. Shear stress sustains atheroprotective endothelial KLF2 expression more potently than statins through mRNA stabilization. *Cardiovasc Res*. 2006;72(2):231-40. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.07.008

64. Scridon A, Girerd N, Rugeri L, et al. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients. *Europace*. 2013;15(11):1562-6. doi: 10.1093/europace/eut121

65. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation – Relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106(15):1962-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000033220.97592.9A

66. Cortes GM, Sandoval MEV, Martinez CAA, et al. Von Willebrand Factor plasma levels variability in nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(4):99-105. doi: 10.4022/jafib.1124

67. Rewiuk K, Grodzicki T. Correlations of C-reactive protein, von Willebrand factor, and carotid artery intima-media thickness with CHA2DS2-VASc in patients with acute atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(11):835-44. doi: 10.20452/pamw.3162

68. Kraft P, Drechsler C, Gunreben I, et al. Von Willebrand Factor Regulation in Patients with Acute and Chronic Cerebrovascular Disease: A Pilot, Case-Control Study. *Plos One*. 2014;9(6):e99851. doi: 10.1371/journal.pone.0099851

69. Lynch JR, Blessing R, White WD, et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*. 2004;35(1):57-63. doi: 10.1161/01.STR.0000105927.62344.4C

70. Samai A, Monlezun D, Shaban A, et al. Von Willebrand Factor Drives the Association Between Elevated Factor VIII and Poor Outcomes in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2789-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006394

71. Hanson E, Jood K, Karlsson S, et al. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):275-81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04134.x

72. Tobin WO, Kinsella JA, Kavanagh GF, et al. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci*. 2017;375:404-10. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.045

73. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):64-75. doi: 10.1159/000356789

74. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. Von Willebrand Factor an Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke*. 2012;43(2):599-606. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628867

75. McCabe DJH, Murphy SJX, Starke R, et al. Relationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor antigen levels and platelet function in the early and late phases after TIA or ischaemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015;348 (1-2):35-40. doi: 10.1016/j.jns.2014.10.035

76. Lambers M, Goldenberg NA, Kenet G, et al. Role of Reduced ADAMTS13 in Arterial Ischemic Stroke: A Pediatric Cohort Study. *Ann Neurol*. 2013;73(1):58-64. doi: 10.1002/ana.23735

77. Stoll M, Ruehle F, Witten A, et al. Rare Variants in the ADAMTS13 Von Willebrand Factor-Binding Domain Contribute to Pediatric Stroke. *Circ-Cardiovasc Genet*. 2016;9(4):357-67. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001184

78. Bath PMW, Blann A, Smith N, Butterworth RJ. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets*. 1998;9(3-4):155-9. doi: 10.1080/09537109876618

79. Zhu X, Cao Y, Wei L, et al. Von Willebrand factor contributes to poor outcome in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Sci Rep*. 2016;6:35901. doi: 10.1038/srep35901

80. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Кольцов ИА и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и фактора фон Виллебранда в остром и отдаленном периодах геморрагического инсульта полушарной локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):46-52. doi: 10.17116/jnevro201911908246 [Gusev EI, Martynov MYu, Koltsov IA, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction and von Willebrand factor in acute and chronic hemispheric intracerebral hemorrhage. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8-2):46-52. doi: 10.17116/jnevro201911908246 (In Russ.)].

81. Boluijt J, Meijers JCM, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Hemostasis and fibrinolysis in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):724-33. doi: 10.1038/jcbfm.2015.13

82. McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, et al. Serum von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1128-34. doi: 10.1227/01.NEU.0000031751.23324.38

83. Giovannoni G, Thorpe JW, Kidd D, et al. Soluble E-selectin in multiple sclerosis: raised concentrations in patients with primary progressive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):20-6. doi: 10.1136/jnnp.60.1.20

84. Noubade R, del Rio R, McElvany B, et al. Von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2008;173(3):892-900. doi: 10.2353/ajpath.2008.080001

85. Спирин НН, Спирина НН, Бойко АН. Фактор фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):35-9. [Spirin NN, Spirina NN, Boiko AN. Von Willebrand factor and adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2-2):35-9 (In Russ.)].

86. Saenz-Cuesta M, Osorio-Querejeta I, Otaegui D. Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis: What are They Telling Us? *Front Cell Neurosci*. 2014;8:100. doi: 10.3389/fncel.2014.00100

87. Lu K, Liu L, Xu X, et al. ADAMTS13 ameliorates inflammatory responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):67. doi: 10.1186/s12974-020-1713-z

88. Ziliotto N, Bernardi F, Jakimovski D, et al. Hemostasis biomarkers in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(9):1169-76. doi: 10.1111/ene.13681

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2021/20.08.2021/22.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кольцов И.А. https://orcid.org/0000-0002-9900-4073
Мартынов М.Ю. https://orcid.org/0000-0003-2797-7877
Ясаманова А.Н. https://orcid.org/0000-0002-4618-922X
Щукин И.А. https://orcid.org/0000-0002-6308-9706
Фидлер М.С. https://orcid.org/0000-0001-6464-521X
Бойко А.Н. https://orcid.org/0000-0002-2975-4151