

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-90; эл. почта: info@jrbis-4.ru.



Гемодинамическая активация фактора фон Виллебранда у детей с врожденными пороками сердца

К.А. Токмакова, Д.Н. Шилкин, А.А. Купряшов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Для корреспонденции: Ксения Александровна Токмакова, e-mail: TokmakovaKA@yandex.ru

Резюме

Клеточно-молекулярные механизмы изменений системы гемостаза у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) достаточно сложны и нелинейны. Патогенетическое значение имеет нарушение соотношения активности фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13). Высокая скорость экзоцитоза vWF, появление его мультимерных растворимых форм в плазме, высокая скорость протеолиза данного гликопротеина до малых форм с потреблением металлопротеиназы ADAMTS-13 приводят к изменению оси vWF/ADAMTS-13, обеспечивая протромбогенный потенциал системы гемостаза. Активность vWF зависит от гидродинамических характеристик внутрисосудистого кровотока. Величина напряжения сдвига при ВПС способствует высокой скорости конформационных изменений мультимера vWF; таким образом, гемодинамические условия способны предопределять наличие изменений системы гемостаза.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, vWF, врожденные пороки сердца, ВПС, тромбоз, гемостаз, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Токмакова К.А., Шилкин Д.Н., Купряшов А.А. Гемодинамическая активация фактора фон Виллебранда у детей с врожденными пороками сердца. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):693–705. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.502>.

Hemodynamic activation of von Willebrand factor in children with congenital heart diseases

Kseniya A. Tokmakova, Dmitry N. Shilkin, Aleksey A. Kupryashov

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Health Ministry of Russian Federation;
135 Rublevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

Corresponding author: Kseniya A. Tokmakova, e-mail: TokmakovaKA@yandex.ru

Abstract

Quite complex and non-linear cellular and molecular mechanisms underlie hemostasis changes in patients with congenital heart diseases (CHD). Altered activity ratio between von Willebrand factor (vWF) and metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) is of pathogenetic significance. The high rate of vWF exocytosis, emergence of its multimeric soluble plasma forms and high rate of proteolysis to small counterparts along with ADAMTS-13 consumption lead to a affected the vWF/ADAMTS-13 axis resulting in hemostasis-related prothrombotic potential. vWF activity depends on the hydrodynamic characteristics in intravascular blood flow. The magnitude of shear stress in CHD promotes a high rate of conformational changes in vWF multimer, thereby suggesting that hemodynamic conditions may determine developing hemostasis alterations.

Keywords: von Willebrand factor, vWF, congenital heart diseases, CHD, thrombosis, hemostasis, endothelial dysfunction

For citation: Tokmakova K.A., Shilkin D.N., Kupryashov A.A. Hemodynamic activation of von Willebrand factor in children with congenital heart diseases. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):693–705. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.502>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Фактор фон Виллебранда (vWF) является мультимерным гликопротеином, который синтезируется в эндотелиоцитах, длительно хранится в тельцах Вейбеля–Паладе и секретируется в плазму при активации и повреждении эндотелиоцита.
- ▶ Металлопротеиназа ADAMTS-13, синтезируемая печенью, осуществляет протеолиз гликопротеина фактора фон Виллебранда до малодоменных форм, снижая тем самым его протромботический потенциал.
- ▶ Высокая скорость кровотока способствует конформационным изменениям гликопротеина vWF с трансформацией глобулярной формы в линейную. Домены, доступные для взаимодействия с гликопротеиновыми рецепторами Gplb тромбоцитов, обуславливают адгезию и агрегацию тромбоцитов на эндотелии.

Что нового дает статья?

- ▶ Обзор демонстрирует современные сведения о доменной структуре vWF и металлопротеиназы ADAMTS-13, механизмы активации vWF при обструктивных формах врожденных пороков сердца (ВПС) и при унивентрикулярной гемодинамике у детей, субстратной специфичности.
- ▶ Впервые представлено обсуждение механизмов изменения оси vWF/ADAMTS-13 при обструктивных формах ВПС.
- ▶ Обоснована ценность оси ангиопоэтина 1/ангиопоэтина 2 в развитии периперационных кровотечений, а также оси vWF/ADAMTS-13 в развитии тромбозов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Снижение риска тромбозов при хирургическом лечении ВПС невозможно без понимания клеточно-молекулярных механизмов их возникновения. Обозначены механизмы изменения оси vWF/ADAMTS-13 при различных формах ВПС.
- ▶ Понимание клеточно-молекулярных механизмов, приводящих к изменению оси vWF/ADAMTS-13 при обструктивных формах ВПС, в клинической практике будет способствовать применению терапии, направленной не только на профилактику кровотечений, но и тромботических осложнений.
- ▶ Изучение клеточно-молекулярных механизмов изменений системы гемостаза должно носить персонализированный характер, поскольку нарушение соотношения активности vWF и ADAMTS-13 может происходить не только в условиях высокоскоростных потоков, но и у пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Von Willebrand factor (vWF) is a multimeric glycoprotein produced in endothelial cells, stored in Weibel–Palade bodies long-term and secreted into the plasma upon endothelial cell activation and damage.
- ▶ Metalloproteinase ADAMTS-13 produced in the liver cleaves vWF glycoprotein to low-domain forms, thereby reducing its prothrombotic potential.
- ▶ High blood flow velocity leads to vWF conformational changes and transformation of its globular form into a linear counterpart. Domains available for interaction with platelet glycoprotein Gplb receptors account for platelet adhesion and aggregation on the endothelium.

What are the new findings?

- ▶ This article demonstrates current data about the domain structure of vWF and metalloproteinase ADAMTS-13, mechanisms of vWF activation in pediatric obstructive congenital heart diseases (CHD) and in univentricular hemodynamics as well as relevant substrate specificity.
- ▶ For the first time, we provide a discussion on the mechanisms behind changes in the vWF/ADAMTS-13 axis during obstructive CHD.
- ▶ A significance of angiopoietin 1/angiopoietin 2 axis in developing perioperative bleeding as well as vWF/ADAMTS-13 axis in emerging thrombosis has been substantiated.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Lowering a thrombosis risk is impossible without understanding underlying mechanisms. We identify the mechanisms accounting for changes in vWF/ADAMTS-13 axis in various CHD forms.
- ▶ Understanding the cellular and molecular mechanisms leading to affected vWF/ADAMTS-13 axis in obstructive CHD forms may facilitate application of therapy aimed not only at preventing bleeding, but also thrombotic complications in clinical practice.
- ▶ Examining cellular and molecular mechanisms of hemostasis changes should be personalized, since an imbalance between vWF and ADAMTS-13 activity can occur not only in conditions of high-velocity blood flows, but also in patients with univentricular hemodynamics.

Введение / Introduction

Клеточно-молекулярные механизмы изменений системы гемостаза у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) достаточно сложны и нелинейны [1]. Определенное патогенетическое значение имеет эндотелий-зависимое нарушение соотношения активности фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13). [2]. Высокая скорость эритроцитоза vWF, появление его мультимерных растворимых форм в плазме, высокая скорость протеолиза

данного гликопротеина до малых форм с потреблением металлопротеиназы ADAMTS-13 приводят к изменению оси vWF/ADAMTS-13, обеспечивая протромбогенный потенциал системы гемостаза. Активация эндотелия обуславливает секрецию vWF в плазму, активность же мультимера обусловлена последующими конформационными изменениями, зависящими от гидродинамических характеристик внутрисосудистого кровотока. Одним из критериев, в наибольшей мере характеризующих внутрисосудистую гемодинамику, является величина напряжения сдвига. Напряжение сдвига – это сила воздействия потока движущейся крови на соответствующий отдел эндотелия.

Данная величина прямо пропорциональна скорости кровотока и вязкости крови и обратно пропорциональна функциональному радиусу просвета сосуда. Величина напряжения сдвига при ВПС способствует высокой скорости конформационных изменений мультимера vWF; таким образом, гемодинамические условия при ВПС способны предопределять наличие изменений системы гемостаза [3, 4].

Физиология и патофизиология оси vWF/ADAMTS-13 / Physiology and pathophysiology of vWF/ADAMTS-13 axis

Физиология и патофизиология фактора фон Виллебранда / Physiology and pathophysiology of von Willebrand factor

Фактор фон Виллебранда представляет собой самый крупный мультимерный гликопротеин плазмы человека, который синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах и кодируется геном, расположенным в 12-й хромосоме [5]. Посттрансляционное гликозилирование, сialiрование, сульфатирование происходят в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. Процесс гликозилирования vWF в эндоплазматическом ретикулуме заключается в присоединении крупных маннозных остатков. Далее гликозилированный мономер организуется в димерные структуры через С-концевые дисульфидные связи и перемещается в аппарат Гольджи, где происходит мультимеризация vWF и начало спирализации в мультимерную форму. Мультимеры vWF накапливаются в транспортных цистернах аппарата Гольджи, которые в процессе «отшнуровки» формируют тельца Вейбеля–Паладе [6]. В мегакариocyтах после завершения синтеза vWF транспортируется для хранения в α-гранулы [7]. В тельцах Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток и α-гранулах тромбоцитов осуществляются дальнейшие конформационные изменения для формирования глобулярной формы [8]. При этом эндотелиальный пул vWF является основным и составляет более 70 % общего количества мультимера, тромбоцитарный пул достаточно мал и составляет около 15 % от общего количества, растворимые формы являются результатом конститутивного базового экзоцитоза в плазму [9]. Поскольку пространство α-гранул тромбоцитов значимо меньше по отношению к тельцам Вейбеля–Паладе, конечный размер тромбоцитарного мультимера меньше эндотелиального, что отражается на протромботическом потенциале гликопротеина.

Исходно каждый мономерный компонент состоит из 2813 аминокислот и содержит D'-D4, A1-A3 домены, расположенные в N-концевом сегменте, и крупный цистеинсодержащий С-домен, расположенный в С-концевом сегменте гликопротеина. Домен A1 содержит сайт для связывания гликопротеинового ком-

плекса GPIb тромбоцитов, который является единственным рецептором, экспрессированным на неактивированных тромбоцитах. В случае активации клетки плотность экспрессируемых рецепторов на мембране увеличивается. Также домен A1 содержит сайты связывания коллагена I, IV, VI типов и гепарина. Домен A2 содержит сайты, доступные для протеолиза металлопротеиназой ADAMTS-13, а домен A3 осуществляет взаимодействие с коллагеном типа III [10]. Взаимодействие между доменом A3 и коллагеном типа VI имеет вспомогательную роль, которая приобретает физиологическое значение лишь в случае естественных мутаций, которые нарушают взаимодействие A3 с коллагеном типа III. Последний представлен в субэндотелии в большем объеме, чем коллаген типа VI, что делает его преобладающим связывающим субстратом для vWF [11]. Доменные участки D', D1, D2, D3 опосредуют димеризацию мономеров vWF в эндоплазматическом ретикулуме и формируют прочную дисульфидную связь в димере. Сборка димеров посредством концевой участка обеспечивает спирализацию гликопротеина, размещая домены D'D3 одного димера отдельно друг от друга и формируя связь домена D'D3 с доменом D'D3 соседнего димера [12]. Таким образом, каждая спиралевидная глобулярная структура состоит из двух субъединиц vWF, каждая из которых является димером. Дополнительные дисульфидные связи формируются также между доменами D1, D2, D3 соседствующих димеров при образовании спиралевидной модели. В случае значений pH плазмы менее 6,2 димеризация происходит также и на уровне домена A, обеспечивая большую стабильность димера vWF. Домены D' и D3 содержат сайты связывания фактора VIII (FVIII) [13], за счет чего данный кофактор сериновых протеаз системы свертывания оказывается локализованным в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля–Паладе [8].

Тельца Вейбеля–Паладе обнаруживаются в артериях, капиллярах, венах и клетках эндокарда, отсутствуют в лимфатических сосудах и выполняют 2 основные функции: служат для хранения Р-селектина и vWF [14]. Распределение телец Вейбеля–Паладе в сосудистой сети демонстрирует наличие малых количеств в эндотелии артерий и артериол по сравнению с капиллярами [15].

При активации клетки происходит слияние телец Вейбеля–Паладе с плазматической мембраной и последующий экзоцитоз vWF в плазму. Скорость экзоцитоза отчасти обусловлена плотностью белковой спирали [16, 17]. Деспирализация гликопротеина в плазме зависит от гидродинамических свойств потока: условия высокого напряжения сдвига способствуют переходу vWF из глобулярной спиралевидной формы в линейную, нитевидную [18]. Во время каждого цикла вращения vWF на 360° в потоке длина молекулы увеличивается вдвое [19].

В момент активации эндотелиальная клетка экспрессирует на своей поверхности Р-селектин, необходимый для фиксации домена D1-D3 N-концевого фрагмента vWF [20], малые количества которого, не успев вступить в данное взаимодействие, переходят в растворимую форму и обнаруживаются в плазме в концентрации 10 мкг/мл [21, 22]. Циркулирующий в плазме vWF, несмотря на меньшее количество связей между доменами полимера, обладает малой способностью к конформации и меньшей адгезивной способностью в отношении тромбоцитов, что обусловлено трудной доступностью домена A1 для GPIIb и малым размером самого гликопротеина. Мультимерные формы vWF, связанные с коллагеном, имеют меньшую вращательную энтропию по отношению к растворимой форме гликопротеина; таким образом, сила, направленная на конформационные изменения становится преобладающей. Мультимеры, вовлеченные в конформационные изменения за счет высокого напряжения сдвига, вслед за переходом из глобулярной в линейную форму под действием гидродинамических сил формируют удлиненную деформацию эндотелия, при которой становятся доступными сайты связывания лигандов [23]. Таким образом, предполагаемый механизм адгезии тромбоцитов к vWF заключается в исходном прикреплении мультимера к молекулам клеточной адгезии, экспрессируемым поверхностью эндотелиоцита, с последующим изменением его конформации [24]. Протеолиз металлопротеиназой ADAMTS-13 мультимерного гликопротеина, связанного с эндотелиальной поверхностью, в условиях ламинарного кровотока возможен только после преобразования глобулярной формы vWF в линейную, так как домен A2, доступный для протеолитической реакции, скрыт в глобулярной структуре экспонированного мультимера [25, 26].

Физиология и патофизиология металлопротеиназы ADAMTS-13 / Physiology and pathophysiology of metalloproteinase ADAMTS-13

Металлопротеиназа ADAMTS-13 продуцируется звездчатыми клетками печени, а также в малых количествах эндотелиальными клетками сосудов, глиальными клетками и нейронами. Данный фермент содержит 2 основных домена (metalloproteinase domain и disintegrin-like domain), обеспечивает протеолиз плазменного мультимера vWF до образования более мелких форм с меньшей способностью к тромбообразованию [27, 28]. Нарушение синтеза ADAMTS-13, образование аутоантител к данной металлопротеиназе, ее потребление в условиях высокой скорости секреции vWF является патогенным механизмом, лежащим в основе утраты должной протеолитической способности. Любая из форм низкой активности ADAMTS-13 сопровождается изменением соотношения vWF/ADAMTS-13, циркуляцией макромолекуляр-

ных форм vWF в плазме с последующей адгезией, агрегацией тромбоцитов, формированием тромбоцитарной микроангиопатии с тромбоцитопенией потребления. В 95 % случаев патология является приобретенной. Длительное время предполагалось, что металлопротеиназа синтезируется в исходно активной форме, минуя стадию профермента. Однако экспериментально было показано, что ADAMTS-13 претерпевает собственные конформационные изменения для достижения высокой степени плазменной активности [29]. Таким образом, исходная циркуляция металлопротеиназы ADAMTS-13 представлена неактивной конформационной формой, опосредованной связыванием ее реактивного центра с собственным цитохромсодержащим доменом. При связывании тем же доменом сайта мультимера vWF в плазме ADAMTS-13 вынуждено принимает активную конформацию, обнажая реактивные экзосайты. Данные конформационные изменения также обнажают сайт для формирования комплекса антиген-антитело и вследствие изменения пространственной структуры фермента способствуют возникновению феномена аутоагрессии посредством взаимодействия с аутоантителами. Таким образом, ADAMTS-13 секретируется как неактивный фермент, протеолитический потенциал которого возникает в процессе конформационных изменений.

В качестве субстрата в физиологическом состоянии выступает vWF. Основное свойство металлопротеиназы ADAMTS-13, такое как субстратная специфичность, обусловлена взаимодействием неактивной конформационной формы фермента только с единственным субстратом – vWF, в активной конформационной форме ADAMTS-13 приобретает способность протеолизировать иные белки [30]. Металлопротеиназа ADAMTS-13 не имеет известных физиологических ингибиторов, протеолитическая активность фермента находится в зависимости от ауторегуляции, период полувыведения фермента из плазмы после секреции составляет от 2 до 3 суток [31].

Активация эндотелия и формирование оси vWF/ADAMTS-13 / Endothelial activation and formation of vWF/ADAMTS-13 axis

Секреция мультимеров vWF в плазму осуществляется посредством трех основных механизмов: в результате незначительного конститутивного экзоцитоза, регулируемого экзоцитоза при активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов, а также в результате апоптоза [32]. Регулируемый экзоцитоз является основным механизмом, определяющим концентрацию vWF в плазме и наличие растворимых мультимерных форм [33].

Регулируемый экзоцитоз происходит преимущественно в апикальном направлении в отличие от конститутивного, для которого свойственна как апикальная, так и базальная секреция [34]. Таким образом,

концентрация vWF в плазме опосредована количеством гликопротеина в системе хранения и зависит от скорости его секреции [9]. Конститутивный тип секреции опосредован механизмом случайного перемещения запасящих органелл к плазматической мембране эндотелиоцита с последующим спонтанным слиянием и высвобождением vWF [35, 36].

Изначальное взаимодействие vWF с ADAMTS-13 в плазме происходит между С-концевым цистеинсодержащим доменом металлопротеиназы ADAMTS-13 и глобулярной структурой мультимера vWF [37]. Далее неконцевые богатые цистеином домены ADAMTS-13 взаимодействуют с сайтами связывания в домене A2 vWF, что облегчает позиционирование металлопротеиназного домена ADAMTS-13 для осуществления протеолиза целевой связи Tyr1605–Met1606 [38]. Активный металлопротеиназный домен ADAMTS-13 содержит цинкосодержащую основу и каталитическую структуру, фланкированную цистеинсодержащими фрагментами, специфически связывающими участок Tyr1605–Met1606 домена A2 vWF [39]. При деградации цистеинсодержащих фрагментов связь Tyr1605–Met1606 подвергается активному протеолизу. Домен A2 vWF стабилизирован гидрофобной цистеинсодержащей связью, утрата которой обеспечивает доступность сайта для ADAMTS-13. Гепарин конкурентно ингибирует связывание доменов A vWF [40, 41].

Высокое содержание vWF в плазме может быть обусловлено нарушением клиренса гликопротеина. Концентрация vWF продемонстрировала положительную корреляционную связь с плазменным содержанием трансмембранного рецептора, экспрессируемого синусоидальными эндотелиальными клетками печени стабилина-2. Утрата функции стабилина-2 снижает скорость клиренса vWF, что приводит к более длительному периоду полураспада гликопротеина в плазме. Также высокое содержание стабилина-2 косвенно отражает нарушение белково-синтетической функции печени, что приводит к относительному дефициту протеолитической активности металлопротеиназы ADAMTS-13 [42].

Тромбоцитарно-эндотелиальное взаимодействие / Platelet-endothelial interaction

Адгезия тромбоцитов к vWF происходит в первую минуту после секреции гликопротеина из телец Вейбеля–Паладе, в то время как доступность сайтов для протеолиза металлопротеиназой ADAMTS-13 изначально мала и прогрессивно увеличивается в течение полутора часов в зависимости от конформационных превращений [43]. Адгезия тромбоцитов к vWF сильно зависит от величины гематокрита и гемодинамических характеристик потока, включающих как скорость магистрального кровотока, так и морфометрические характеристики сосуда [44].

Взаимодействие тромбоцита с vWF возможно при величине напряжения сдвига от 400 до 10000 с⁻¹ [45]. В отсутствие последующего взаимодействия с фибрином комплекс vWF с тромбоцитом удерживается вблизи сосудистой стенки при максимальной величине напряжения сдвига 5000 с⁻¹, в то время как тромбоцитарно-фибриновые взаимодействия с vWF возможны при большей величине напряжения сдвига. Дополнительным условием белково-клеточных взаимодействий является высокая плотность рецепторов и лигандов на мембранной поверхности. Нитевидная структура мультимера в отсутствие подкрепления фибрином формирует максимальный адгезированный слой тромбоцитов на поверхности эндотелия величиной 10 мкм [46]. Взаимодействие vWF с тромбоцитом на удалении от триггерной поверхности возможно только благодаря фибрину плазмы [47].

Клеточно-эндотелиальное взаимодействие обусловлено количеством клеточных элементов крови, их соотношением и функциональным внутренним диаметром сосуда. Для артерий диаметром более 150 мкм при референсных значениях гематокрита динамическая вязкость крови является постоянной как возле эндотелиальной поверхности, так и в объеме плазмы [58]. В сосудах меньшего диаметра происходит формирование радиально-направленного транспорта тромбоцитов, миграции эритроцитов в потоке, что приводит к образованию безэритроцитарного слоя, примыкающего к эндотелию сосудистой стенки, в котором концентрируются исключительно тромбоциты. Данное явление носит название маргинализации [59, 60]. Относительно безэритроцитарный слой плазмы составляет порядка 2–5 мкм [61]. С увеличением гематокрита повышается динамическая вязкость крови ввиду увеличения концентрации эритроцитов, определяется пристеночный избыток тромбоцитов, что в совокупности увеличивает гидродинамическую силу на эндотелий сосудистой стенки и на иммобилизованные тромбоциты. При столкновении эритроцитов и тромбоцитов в потоке ось вращения тромбоцитов выходит из плоскости сдвига, что приводит к радиальному движению, которое возникает тем чаще, чем выше показатель гематокрита. При ориентированном движении миграция тромбоцитов представляет собой прерывистый процесс, состоящий из трех фаз: медленное латеральное диффузионное движение, при котором тромбоциты все еще находятся внутри богатой эритроцитами срединной области сосуда; далее тромбоциты следуют продольно вдоль направления потока с небольшим боковым дрейфом; и лишь в третью фазу мигрируют перпендикулярно эндотелиальной поверхности к сосудистой стенке [62]. Активация клеток косвенно определяется числом Пекле (Pe) – количественный критерий, определяющий возможность переноса энергии турбулентного потока на молекулярные реакции, и величиной

Прандтля (Pr) – количественный критерий, определяющий гидродинамические характеристики плазмы, а именно, ее динамическую вязкость, в зависимости от ее термодинамического состояния; в то время как соотношение vWF/ADAMTS-13 частично зависит от величины числа Дамкёлера (Da) – количественный критерий, определяющий отношение скорости протеолитической реакции к скорости сопряженных интеркуррентных реакций, определяющей скорость реакции протеолиза [63, 64]. Адгезированные тромбоциты оказывают негативное влияние на динамику маргинализации циркулирующих тромбоцитов, что связано с изменением геометрии потока объемом пристеночного агрегата [58].

Деформация эритроцитов в условиях высокоскоростного потока снижает силу эритроцит/тромбоцитарных взаимодействий. Если при малой скорости кровотока коэффициент деформации эритроцита является невысоким, то при высокой скорости форма эритроцита становится фиксированной, веретенообразной, ввиду чего динамическая вязкость крови снижается, что отражается на увеличении числа Рейнольдса [65].

Динамика тромбоцита в цельной крови существенно отличается от динамики изолированного тромбоцита. В отсутствие эритроцитов изолированный тромбоцит вблизи сосудистой стенки совершает скользящее движение. Вращательные движения характерны для турбулентного потока, содержащего эритроциты, и описываются теорией Джеффери; в соответствии с данной теорией динамическая вязкость плазмы способствует движению тромбоцита в нескольких плоскостях [66]. При вращении в потоке поверхность тромбоцитов оказывается более доступной для взаимодействия с vWF, чем при ламинарном «скольжении».

Экстремальные потоки обуславливают явление самоассоциации vWF в сетчатую структуру за счет поперечных связей между волокон гликопротеина. Сетчатая структура vWF при этом устойчива к протеолизу ADAMTS-13, так как данные процессы контролируются в том числе и на уровне домена A2. Помимо этого, сетчатая структура vWF является дополнительным субстратом для образования фибрина за счет иммобилизации FXIIa [56]. В зависимости от гемодинамических характеристик кровотока вблизи поверхности эндотелия определены различные типы связей самоассоциации vWF, такие как скользящая и гибкая. Гибкая связь возникает при связывании домена A1A2, снижая степень адгезии и агрегации клеточных элементов. Гибкость данной связи обусловлена возможностью быть дополненной иными молекулярно-клеточными взаимодействиями, что способствует повышению прочности связи между гликопротеинами. Скользящий тип связи возникает при связывании доменов D'D3, однако является малоустойчивой, снижая плотность взаимодействия vWF с коллагеном. При увеличении напря-

жения сдвига скользящий тип связи обуславливает диссоциацию сетчатой структуры [57].

Вспомогательная роль фактора фон Виллебранда / Supportive role of von Willebrand factor

Фактор свертывания крови VIII представляет собой гликопротеин, синтезируемый в гепатоцитах, почках, эндотелиальных клетках и лимфатической ткани. При молекулярной массе 293 кДа FVIII присутствует в кровотоке в сочетании с vWF в виде нековалентного комплекса; vWF обеспечивает максимальное содержание FVIII вблизи места повреждения эндотелия [48]. В отсутствие vWF период полувыведения FVIII составляет около 2 ч в отличие от стандартного периода полувыведения 12–20 ч при образовании комплекса с vWF [49]. При активации системы коагуляционного гемостаза vWF служит кофактором, ускоряющим катализируемую тромбином активацию FVIII, которая приводит к диссоциации комплекса FVIII/vWF и является необходимым для активации FX. FVIII в комплексе с vWF защищен от протеолиза активированным протеином C [50].

Плотную связь с vWF имеет галектин-3. Физиологическое значение этих взаимодействий состоит в участии галектина в консолидации нитей vWF на поверхности эндотелия между собой с формированием сетчатой структуры [51, 52]. Также вероятно участие в процессе ремоделирования миокарда за счет формирования фиброза при базальном экзоцитозе vWF, связанного с галектином-3.

Врожденные пороки сердца и фактор фон Виллебранда / Congenital heart diseases and von Willebrand factor

Ряд клинических исследований при клапанных пороках сердца отражают связь величины напряжения сдвига со скоростью конформационных изменений vWF [7].

Для активации эндотелиальной клетки и высокой активности vWF имеет значение величина напряжения сдвига, напрямую зависящая от трех основных критериев: диаметра сосуда, динамической вязкости крови и градиента давления в области стеноза. Помимо основных, величину напряжения сдвига определяет также резистентность сосудистой стенки, способность сосудистого эндотелия индуцировать вазодилатацию, геометрия потока вблизи сосудистой поверхности [53]. Физиологический поток является ламинарным при числе Рейнольдса ниже порогового, при величине более 2000 поток является турбулентным [54, 55].

В отношении развития как венозных, так и артериальных периоперационных тромботических осложнений прогностическую роль играет увеличение соотношения активности vWF/ADAMTS-13 и увеличение плазменной концентрации FVIII [67–69].

Модель № 1: врожденные пороки сердца с обструктивными формами поражений магистральных артерий / Model No. 1: congenital heart diseases with main artery obstruction

Приобретенный синдром фон Виллебранда, характеризующийся высокой частотой желудочно-кишечных кровотечений у детей с врожденным/приобретенным пороком сердца обструктивного типа, описан с частотой встречаемости 5 % [70]. Лабораторно данный феномен характеризуется малым количеством FVIII/vWF в плазме. Исходно возникновение желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стенозом клапана аорты было ассоциировано с относительным приобретенным дефицитом мультимерных форм при высокой скорости протеолиза последних и описано Е.С. Heyde [71]. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали достаточную концентрацию как самого vWF, так и растворимых мультимерных форм в плазме, а в качестве основного патогенетического механизма геморрагического синдрома был установлен ангиотензин II-зависимый ангиогенез [72]. Относительно низкие количества vWF были продемонстрированы у иных форм ВПС, не сопряженных с обструкцией кровотока, таких как открытый артериальный проток, атрезия трикуспидального клапана, тетрада Фалло.

В соответствии с современной теорией Бартоли, изменение активности vWF при высокой скорости его потребления является двухэтапным, включает кратковременную стадию дегградации мультимерного гликопротеина, приводящую к приобретенному дефициту vWF, вторую длительную фазу, при которой клинические эпизоды кровотечений обусловлены высокой экспрессией vWF и ангиопоэтина-2, дисрегуляцией ангиогенеза [73]. На этапе посттрансляционного преобразования vWF в эндоплазматическом ретикулуме, кроме зрелой мультимерной молекулы vWF формируется пропептид, связанный с ангиопоэтином-2, что играет важную роль в активации неспецифического воспаления и развитии ангиодисплазии [74, 75].

Малое количество vWF может быть обусловлено тремя ведущими причинами: низкой скоростью синтеза гликопротеина; ускоренным клиренсом в результате синтеза аномальных форм vWF; формированием аутоантител к мультимерным формам гликопротеина [76–78].

Особое значение при клапанной патологии сердца имеет базальная (субэндотелиальная) секреция vWF. Гликопротеин в данном случае взаимодействует с белками внеклеточного матрикса эндотелия и рецепторами мембранной поверхности гладкомышечных клеток, вследствие чего развивается патологический ангиогенез, галектин-3-зависимый фиброз, как следствие – прогрессирование структурных клапанных морфологических изменений, влекущих нарастание степени стеноза, неоангиогенез. На модели искусственного

левого желудочка сердца было продемонстрировано, что ангиодисплазия может быть определена через 11 дней после имплантации устройства [73].

В тельцах Вейлеба–Паладе содержание таких компонентов, как ангиопоэтин-2 и Р-селектин является взаимоисключающим. Распределение телец Вейлеба–Паладе, содержащих vWF в комплексе с ангиопоэтином-2, vs. телец Вейлеба–Паладе, содержащих vWF в комплексе с Р-селектином, в стандартных гемодинамических условиях является равномерным. Гетерогенное распределение телец Вейлеба–Паладе различных типов в эндотелиоцитах формируется вследствие измененных характеристик потока [79]. Таким образом, высокое плазменное содержание ангиопоэтина-2 может отражать низкое содержание Р-селектина, и следовательно, низкую способность фиксации мультимеров vWF на поверхности эндотелиоцита при экзцитозе [80]. В условиях активации эндотелиоцита высокая степень экспрессии рецепторов VEGFR-2 (англ. vascular endothelial growth factor receptor-2) к фактору роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) вызывает дисфункциональный ангиогенез, приводящий к ангиодисплазии. Таким образом, в условиях высокого напряжения сдвига потребление vWF приводит к высокому риску геморрагических событий не за счет дефицита мультимерных форм, а за счет многокомпонентного влияния на ангиогенез. Поскольку тромбоциты являются одним из основных источников ангиотензина I, их активация может влиять на баланс ангиотензин I/ангиотензин II.

Достаточно частым является формирование тромботических осложнений у пациентов с пороками обструктивного типа. Ведущим пусковым фактором является турбулентный характер кровотока в области стеноза. Условия высокого напряжения сдвига обуславливают активацию и повреждение эндотелия, изменение соотношения vWF/ADAMTS-13 в пользу повышения активности мультимера. Низкая активность металлопротеиназы ADAMTS-13 при высоком содержании vWF является причиной высокой скорости потребления тромбоцитов и способствует развитию приобретенной тромботической тромбоцитопенической микроангиопатии.

На модели клапанного стеноза аорты можно предполагать, что измененный характер кровотока на уровне обструкции приводит к образованию участков с относительно низкой скоростью кровотока в синусах аорты, что способствует сладж-синдрому тромбоцитов. Кровоток в синусе аорты в постстенотической области является ретроградным, низкоскоростным, что приводит к топической активации коагуляционного гемостаза, формированию инициальных концентраций тромбина в плазме, активации тромбоцитов тромбином, последующей активации сериновых протеаз коагуляционного и фибринолитического каскадов [69]. Протекция фактором фон Виллебранда FVIII

коагуляционного гемостаза обуславливает высокий прокоагулянтный потенциал плазмы в зоне экспрессии vWF. Вторичные изменения в системе гемостаза наступают в результате утраты гликокаликса и низкой эндогенной антитромботической способности эндотелиоцитов. Дополнительным тромбогенным механизмом при наличии обструктивных форм ВПС может являться активация иных клеточных элементов крови, последующие явления нетоза, эритроптоза. При образовании инициальных концентраций тромбина в области обструкции имеет место низкая скорость фибринолиза в условиях высокой активности тромбин-зависимых ингибиторов (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; англ. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) [81].

Кровоток дистальнее аортального клапана существенно зависит от морфологии корня аорты. Для гидродинамической активации эндотелиальной поверхности имеет значение соотношение диаметра турбулентного потока в центральной части аорты по отношению к ее диаметру. При повышении данного количественного показателя риск тромботических событий у пациентов с обструктивными формами ВПС значимо выше [82].

Модель № 2: врожденные пороки сердца с низкой скоростью кровотока / Model No. 2: congenital heart diseases with low blood flow velocity

Операция Фонтена является заключительным этапом в стратегии паллиативного лечения ряда различных форм ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой. Несмотря на высокие показатели выживаемости в данной когорте, частота тромбозов в отдаленном послеоперационном периоде остается высокой, достигает 40 % даже при соблюдении облигатной тромбопрофилактики [83–85]. Клеточно-молекулярные механизмы тромботических осложнений достаточно сложны, являются эндотелий-зависимыми [86]. Риск тромбозов обусловлен низкой скоростью кровотока в системе магистральных сосудов, отсутствием пульсирующего характера кровотока в системе малого круга кровообращения, хронической системной гипоксемией, венозной гипертензией, энтеропатией с последующей гипопроотеинемией, нарушением белково-синтетической функции печени, наличием имплантируемого материала, нарушениями ритма сердца с формированием зон турбулентных потоков, наличием обструктивных поражений магистральных сосудов/кондуита, наличием дополнительных источников легочного кровотока [87–89]. Данные гемодинамические особенности формируют протромботическую активацию эндотелия, включающую экзоцитоз vWF из телец Вейбеля–Паладе, повышение плотности мультимерных форм на поверхности эндотелия, количественное увеличение растворимых форм vWF, FVIII и растворимого тромбомодулина в плазме, локальное

истощение протеинов С и S. Низкая белково-синтетическая функция печени при этом обуславливает относительный дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13, что в условиях высокой скорости потребления фермента приводит к абсолютной количественной недостаточности, низкой скорости протеолиза мультимера vWF. Несмотря на низкие гидродинамические скорости в области анастомоза, активация эндотелия и последующее нарушение соотношения активности vWF/ADAMTS-13 обусловлены турбулентным характером потока вблизи сосудистой стенки. Для пациентов с двунаправленным кавопульмональным анастомозом и субмаксимальным давлением в системе верхней поллой вены была показана роль ангиопоэтиновой оси в формировании ангиодисплазии легочных артерий в виде артериовенозных мальформаций. Клиническое значение имеет соотношение ангиопоэтина-1, ингибирующего пролиферацию сосудов, и ангиопоэтина-2 [90].

Исследования тканей человека продемонстрировали гетерогенное распределение количества vWF в эндотелиальных клетках различных тканей, а также в артериальном, венозном и капиллярном эндотелии [91–93]. Экспрессия информационной РНК представлена на более высоком уровне в венозном эндотелии по отношению к артериям и артериолам [94, 95]. Таким образом, «стереотипный» подход к ассоциации высокого соотношения активности vWF/ADAMTS-13 с развитием тромбозов артериального сосудистого русла может способствовать недооценке значимости участия vWF в формировании тромботических осложнений у пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой.

Заключение / Conclusion

Частота тромботических осложнений у пациентов с ВПС остается достаточно высокой, несмотря на проведение тромбопрофилактики, и в отдельных нозологических группах может достигать 40 %. Причины и клеточно-молекулярные механизмы тромбозов не всегда очевидны. Одним из ведущих патогенетических механизмов формирования тромбоцитопении потребления является нарушение соотношения активности vWF/ADAMTS-13, проявляющееся высокой активностью vWF, появлением его мультимерных растворимых форм в плазме, высокой адгезией и агрегацией тромбоцитов к эндотелиальной поверхности. Данные процессы ассоциированы с активацией и повреждением эндотелия. Нарушение характера кровотока как на уровне магистральных сосудов, так и периферических артерий является основным предиктором развития эндотелиальной дисфункции и нарушения соотношения vWF/ADAMTS-13. Гемодинамическая активация vWF у детей с ВПС осуществляется при изменении напряжения сдвига вблизи эндотелиальной поверхности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.03.2024. В доработанном виде: 28.03.2024. Принята к печати: 03.04.2024. Опубликована: 30.10.2024.	Received: 11.03.2024. Revision received: 28.03.2024. Accepted: 03.04.2024. Published: 30.10.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Erdoes G., Ahmed A., Kurz S.D. et al. Perioperative hemostatic management of patients with type A aortic dissection. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1294505. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1294505>.

2. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016;117(suppl 3):iii31–iii43. <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>.

3. Choi H., Aboulfatova K., Pownall H.J. et al. Shear-induced disulfide bond formation regulates adhesion activity of von Willebrand factor. *J Biol Chem.* 2007;282(49):35604–11. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704047200>.

4. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г. и др. Фактор фон Виллебранда и ADAMTS13 как предикторы тромбоза у онкогинекологических пациенток на фоне химиотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(4):39–47. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-39-47>.

5. Rauch A., Susen S., Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device. *Front Med.* 2019;6:7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00007>.

6. Hassan M.I., Saxena A., Ahmad F. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(1):11–22. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834cb35d>.

7. Lancellotti S., Sacco M., Basso M., De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts.* 2019;10(1):194–208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>.

8. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019–28. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>.

9. Kanaji S., Fahs S.A., Shi Q. et al. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1646–52. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04797.x>.

10. Wang Y., Nguyen K.T., Ismail E. et al. Effect of pulsatility on shear-induced extensional behavior of Von Willebrand factor. *Artif Organs.* 2022;46(5):887–98. <https://doi.org/10.1111/aor.14133>.

11. Heilmann C., Geisen U., Beyersdorf F. et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012;38(1):62–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2370-6>.

12. Tauber H., Ott H., Streif W. et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesth Analg.* 2015;120(4):730–6. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000554>.

13. Takahashi Y., Kalafatis M., Girma J.P. et al. Localization of a factor VIII binding domain on a 34 kilodalton fragment of the N-terminal portion of von Willebrand factor. *Blood.* 1987;70(5):1679–82.

14. Kaufman D.P., Sanvictores T., Costanza M. Weibel-Palade bodies. In: StatPearls. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,* 2024 Jan.

15. Simionescu M. The morphologic basis for normal endothelial permeability; intercellular pathways. *Adv Exp Med Biol.* 1977;82:965–8. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_188.

16. Romani de Wit T., Rondaij M.G., Hordijk P.L. et al. Real-time imaging of the dynamics and secretory behavior of Weibel-Palade bodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):755–61. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000069847.72001.E8>.

17. Michaux G., Abbitt K.B., Collinson L.M. et al. The unique shape of endothelial Weibel-Palade bodies is essential to the physiological function of von Willebrand's factor. *Dev Cell.* 2006;10(2):223–32. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.12.012>.

18. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(2):221–30. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.

19. Haberichter S.L., Jacobi P., Montgomery R.R. Critical independent regions in the VWF propeptide and mature VWF that enable normal VWF storage. *Blood.* 2003;101(4):1384–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2281>.

20. Michaux G., Pullen T.J., Haberichter S.L., Cutler D.F. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2006;15;107(10):3922–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3635>.

21. Dayananda K.M., Singh I., Mondal N., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association on platelet GpIb-alpha under hydrodynamic shear: effect on shear-induced platelet activation. *Blood.* 2010 11;116(19):3990–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-269266>.

22. Ng C., Motto D., Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(13):2029–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-528398>.

23. Barg A., Ossig R., Goerge T. et al. Soluble plasma-derived von Willebrand factor assembles to a haemostatically active filamentous network. *Thromb Haemost.* 2007;97(4):514–26.

24. Rack K., Huck V., Hoore M. et al. Margination and stretching of von Willebrand factor in the blood stream enable adhesion. *Sci Rep.* 2017;7(1):14278. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14346-4>.

25. Kalagara T., Moutsis T., Yang Y. et al. The endothelial glycocalyx anchors von Willebrand factor fibers to the vascular endothelium. *Blood Adv.* 2018;2(18):2347–57. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017013995>.

26. Dong J.F., Moake J.L., Nolasco L. et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood*. 2002;100(12):4033–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1401>.
27. Porter S., Clark I.M., Kevorkian L., Edwards D.R. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J*. 2005;386(Pt 1):15–27. <https://doi.org/10.1042/BJ20040424>.
28. Waldow H.C., Westhoff-Bleck M., Widera C. et al. Acquired von Willebrand syndrome in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):739–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.104>.
29. Sadler J.E. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med*. 2003;349(4):323–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp030055>.
30. Loeffelbein F., Funk D., Nakamura L. et al. Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(6):926–32. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu305>.
31. Nightingale T., Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 1):192–201. <https://doi.org/10.1111/jth.12225>.
32. Li Y., Li L., Dong F. et al. Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2015;10(5):1743–9. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2721>.
33. Metcalf D.J., Nightingale T.D., Zenner H.L. et al. Formation and function of Weibel-Palade bodies. *J Cell Sci*. 2008;121(Pt 1):19–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.03494>.
34. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В. и др. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. *Биологические мембраны*. 2021;38(4):237–56.
35. de Wit T.R., van Mourik J.A. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(2):241–55. <https://doi.org/10.1053/beha.2001.0132>.
36. Pawelzik S.C., Bäck M. von Willebrand factor's vascular crossroad. *Cardiovasc Res*. 2022; 29;118(2):353–4. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab253>.
37. Matsunari Y., Sugimoto M., Doi M. et al. Functional characterization of tissue factor in von Willebrand factor-dependent thrombus formation under whole blood flow conditions. *Int J Hematol*. 2016;104(6):661–8. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2086-z>.
38. Lin J., Ding X., Yang P. et al. Force-induced biphasic regulation of VWF cleavage by ADAMTS13. *Thromb Res*. 2023;229:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.06.024>.
39. Lippok S., Radtke M., Obser T. et al. Shear-induced unfolding and enzymatic cleavage of full-length VWF multimers. *Biophys J*. 2016;110(3):545–54. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.12.023>.
40. Sixma J.J., Schiphorst M.E., Verweij C.L., Pannekoek H. Effect of deletion of the A1 domain of von Willebrand factor on its binding to heparin, collagen and platelets in the presence of ristocetin. *Eur J Biochem*. 1991;196(2):369–75. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb15826.x>.
41. Adachi T., Matsushita T., Dong Z. et al. Identification of amino acid residues essential for heparin binding by the A1 domain of human von Willebrand factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(4):1178–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.126>.
42. Huffman J.E., de Vries P.S., Morrison A.C. et al. Rare and low-frequency variants and their association with plasma levels of fibrinogen, FVII, FVIII, and vWF. *Blood*. 2015;126(11):19–29. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-624551>.
43. Brass L.F., Diamond S.L. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):906–17. <https://doi.org/10.1111/jth.13280>.
44. Fogarty H., Ahmad A., Atiq F. et al. VWF-ADAMTS13 axis dysfunction in children with sickle cell disease treated with hydroxycarbamide vs blood transfusion. *Blood Adv*. 2023;7(22):6974–89. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010824>.
45. Michels A., Lillicrap D., Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease. *JVS Vasc Sci*. 2021;3:17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.08.002>.
46. Receveur N., Nechipurenko D., Knapp Y. et al. Shear rate gradients promote a bi-phasic thrombus formation on weak adhesive proteins, such as fibrinogen in a VWF-dependent manner. *Haematologica*. 2020;105(10):2471–83. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.235754>.
47. Seth R., McKinnon T.A., Zhang X.F. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(1):H87–H93. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00204.2021>.
48. Mazurkiewicz-Pisarek A., Plucienniczak G., Ciach T., Plucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(1):11–6. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1056.
49. James P., Rydz N. Structure, biology, and genetics of von Willebrand factor In: Hematology: Basic Principles and Practice. Eds. R. Hoffman, E.J. Benz, L.E. Silberstein. Elsevier, 2018. Chapter 138. 2051–63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00138-4>.
50. Cao W., Trask A.R., Bignotti A.I. et al. Coagulation factor VIII regulates von Willebrand factor homeostasis in vivo. *J Thromb Haemost*. 2023;21(12):3477–89. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.09.004>.
51. Lenting P.J., Pegon J.N., Christophe O.D., Denis C.V. Factor VIII and von Willebrand factor – too sweet for their own good. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:194–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02320.x>.
52. Fan M., Wang X., Peng X. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7>.
53. Schneider S.W., Nuschele S., Wixforth A. et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(19):7899–903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608422104>.
54. Goldsmith H.L., Turitto V.T. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH-Report – Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1986;55(3):415–35.
55. Kania S., Oztekin A., Cheng X. et al. Predicting pathological von Willebrand factor unbinding in elongational flow. *Biophys J*. 2021;120(10):1903–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.03.008>.
56. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of vWF (von Willebrand factor) in inflammatory thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(11):1307–20. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318179>.
57. Zhao Y.C., Li Z., Ju L.A. The soluble N-terminal autoinhibitory module of the A1 domain in von Willebrand factor partially suppresses its catch bond with glycoprotein Iba in a sandwich complex. *Phys Chem Chem Phys*. 2022;24(24):14857–65. <https://doi.org/10.1039/d2cp01581a>.
58. Li L., Wang S., Han K. et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J Mol Biol*. 2023;15;435(1):167824. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167824>.
59. Stalker T.J., Traxler E.A., Wu J. et al. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet signaling network. *Blood*. 2013;121(10):1875–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457739>.
60. Stalker T.J., Welsh J.D., Tomaiuolo M. et al. A systems approach to hemostasis: thrombus consolidation regulates intrathrombus solute transport and local thrombin activity. *Blood*. 2014;124(11):1824–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550319>.
61. Arisz R.A., de Vries J.J., Schols S.E. et al. Interaction of von Willebrand factor with blood cells in flow models: a systematic review. *Blood Adv*. 2022;6(13):3979–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006405>.
62. Vahidkhan K., Diamond S.L., Bagchi P. Platelet dynamics in three-dimensional simulation of whole blood. *Biophys J*. 2014;106(11):2529–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.04.028>.
63. Modry N.A., King M.R. Influence of Brownian motion on blood platelet flow behavior and adhesive dynamics near a planar wall. *Langmuir*. 2007;23(11):6321–8. <https://doi.org/10.1021/la0701475>.
64. Khrapak S., Khrapak A. Prandtl number in classical hard-sphere and one-component plasma fluids. *Molecules*. 2021;26(4):821. <https://doi.org/10.3390/molecules26040821>.
65. Chen H., Angerer J.I., Napoleone M. et al. Hematocrit and flow rate regulate the adhesion of platelets to von Willebrand factor. *Biomechanics*. 2013;7(6):64113. <https://doi.org/10.1063/1.4833975>.
66. Janoschek F., Mancini F., Harting J., Toschi F. Rotational behaviour of red blood cells in suspension: a mesoscale simulation study. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1944):2337–44. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0086>.
67. Mehta R., Athar M., Girgis S. et al. Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):14–26. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01849-2>.
68. Jensen A.S., Johansson P.I., Bochsén L. et al. Fibrinogen function is impaired in whole blood from patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2210–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.019>.
69. Horigome H., Hiramatsu Y., Shigeta O. et al. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia.

- J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1072–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01718-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01718-7).
70. Federici A.B., Mannucci P.M. Diagnosis and management of acquired von Willebrand syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(3):169–75.
 71. Heyde E. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1958;259(4):196. <https://doi.org/10.1056/NEJM195807242590416>.
 72. Reinecke I.R., Weber C.F., Budde U. et al. Prospective evaluation of ADAMTS-13 and von Willebrand factor multimers in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(8):886–91. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000510>.
 73. Bartoli C.R., Restle D.J., Zhang D.M. et al. Pathologic von Willebrand factor degradation with a left ventricular assist device occurs via two distinct mechanisms: mechanical demolition and enzymatic cleavage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):281–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.031>.
 74. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1335–42. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x>.
 75. Ruggeri Z.M. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14(2):257–79. <https://doi.org/10.1053/beha.2001.013>.
 76. Onimoe G., Grooms L., Perdue K., Ruymann F. Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease: does it promote an increased bleeding risk? *Br J Haematol.* 2011;155(5):622–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08732.x>.
 77. Ластовка В.А. Препараты тромботических осложнений у детей после искусственного кровообращения: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2021. 24 с.
 78. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res.* 2018;170:20–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.028>.
 79. Fiedler U., Scharpfenecker M., Koidl S. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2004;103(11):4150–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3685>.
 80. McCormack J.J., Lopes da Silva M., Ferraro F. et al. Weibel-Palade bodies at a glance. *J Cell Sci.* 2017;130(21):3611–3. <https://doi.org/10.1242/jcs.208033>.
 81. Selim J., Hamzaoui M., Boukhalfa I. et al. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model. *J Cardiothorac Surg.* 2021;59(5):1037–47. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa412>.
 82. Campbell M.J., Quartermain M.D., Cohen M.S. et al. Longitudinal changes in echocardiographic measures of ventricular function after Fontan operation. *Echocardiography.* 2020;37(9):1443–8. <https://doi.org/10.1111/echo.14826>.
 83. Jahren S.E., Heinisch P.P., Hasler D. et al. Can bioprosthetic valve thrombosis be promoted by aortic root morphology? An in vitro study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(1):108–15. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy039>.
 84. McGrindle B.W., Michelson A.D., Van Bergen A.H. et al. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e020766. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021765>.
 85. Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S. et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(24):2622–70. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a>.
 86. Goldberg D.J., Dodds K., Rychik J. Rare problems associated with the Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2010;20 Suppl 3:113–9. <https://doi.org/10.1017/S1047951110001162>.
 87. Elder R.W., McCabe N.M., Veledar E. et al. Risk factors for major adverse events late after Fontan palliation. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(2):159–68. <https://doi.org/10.1111/chd.12212>.
 88. Mery C.M., De León L.E., Trujillo-Díaz D. et al. Contemporary outcomes of the Fontan operation: a large single-institution cohort. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(5):1439–46. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.039>.
 89. Grewal J., Al Hussein M., Feldstein J. et al. Evaluation of silent thrombus after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(1):40–7. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00699>.
 90. Alsaied T., Ashfaq A. From other journals: a review of recent articles by our editorial team. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(7):1483–7. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02682-2>.
 91. Rondaij M.G., 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. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000209501.56852.6c>.
 92. Wu Q.Y., Drouet L., Carrier J.L. et al. Differential distribution of von Willebrand factor in endothelial cells. Comparison between normal pigs and pigs with von Willebrand disease. *Arteriosclerosis.* 1987;7(1):47–54. <https://doi.org/10.1161/01.atv.7.1.47>.
 93. Page C., Rose M., Yacoub M., Pigott R. Antigenic heterogeneity of vascular endothelium. *Am J Pathol.* 1992;141(3):673–83.
 94. Yuan L., Janes L., Beeler D. et al. Role of RNA splicing in mediating lineage-specific expression of the von Willebrand factor gene in the endothelium. *Blood.* 2013;121(21):4404–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473785>.
 95. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E. et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011;117(3):1071–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264507>.

References:

1. Erdoes G., Ahmed A., Kurz S.D. et al. Perioperative hemostatic management of patients with type A aortic dissection. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1294505. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1294505>.
2. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *Br J Anaesth.* 2016;117(suppl 3):iii31–iii43. <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>.
3. Choi H., Aboulfatova K., Pownall H.J. et al. Shear-induced disulfide bond formation regulates adhesion activity of von Willebrand factor. *J Biol Chem.* 2007;282(49):35604–11. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704047200>.
4. Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Solopova A.G. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 as predictors of thrombosis in gynecologic cancer patients undergoing chemotherapy. [Faktor von Willebrand i ADAMTS13 kak prediktory tromboza u onkoginekologicheskikh pacientok na fone himioterapii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2023;22(4):39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-39-47>.
5. Rauch A., Susen S., Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with ventricular assist device. *Front Med.* 2019;6:7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00007>.
6. Hassan M.I., Saxena A., Ahmad F. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(1):11–22. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834cb35d>.
7. Lancellotti S., Sacco M., Basso M., De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts.* 2019;10(1):194–208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>.
8. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019–28. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>.
9. Kanaji S., Fahs S.A., Shi Q. et al. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1646–52. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04797.x>.
10. Wang Y., Nguyen K.T., Ismail E. et al. Effect of pulsatility on shear-induced extensional behavior of Von Willebrand factor. *Artif Organs.* 2022;46(5):887–98. <https://doi.org/10.1111/aor.14133>.
11. Heilmann C., Geisen U., Beyersdorf F. et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012;38(1):62–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2370-6>.
12. Tauber H., Ott H., Streif W. et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesth Analg.* 2015;120(4):730–6. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000554>.
13. Takahashi Y., Kalafatis M., Girma J.P. et al. Localization of a factor VIII binding domain on a 34 kilodalton fragment of the N-terminal portion of von Willebrand factor. *Blood.* 1987;70(5):1679–82.
14. Kaufman D.P., Sanvictores T., Costanza M. Weibel-Palade bodies. In: StatPearls. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2024 Jan.
15. Simionescu M. The morphologic basis for normal endothelial permeability: intercellular pathways. *Adv Exp Med Biol.* 1977;82:965–8. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4220-5_188.
16. Romani de Wit T., Rondaij M.G., Hordijk P.L. et al. Real-time imaging

- of the dynamics and secretory behavior of Weibel-Palade bodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):755–61. <https://doi.org/doi:10.1161/01.ATV.0000069847.72001.E8>.
17. Michaux G., Abbitt K.B., Collinson L.M. et al. The unique shape of endothelial Weibel-Palade bodies is essential to the physiological function of von Willebrand's factor. *Dev Cell.* 2006;10(2):223–32. <https://doi.org/doi:10.1016/j.devcel.2005.12.012>.
 18. Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O. et al. Clinical significance of ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women at different trimesters of gestation. [Klinicheskoe znachenie sostoyaniya osi ADAMTS-13/vWF u beremennyh v razlichnyye trimestry gestatsii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(2):221–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.
 19. Haberichter S.L., Jacobi P., Montgomery R.R. Critical independent regions in the VWF propeptide and mature VWF that enable normal VWF storage. *Blood.* 2003;101(4):1384–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2281>.
 20. Michaux G., Pullen T.J., Haberichter S.L., Cutler D.F. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2006;15;107(10):3922–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3635>.
 21. Dayananda K.M., Singh I., Mondal N., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association on platelet GPIb-alpha under hydrodynamic shear: effect on shear-induced platelet activation. *Blood.* 2010 11;116(19):3990–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-269266>.
 22. Ng C., Motto D., Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(13):2029–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-528398>.
 23. Barg A., Ossig R., Goerge T. et al. Soluble plasma-derived von Willebrand factor assembles to a haemostatically active filamentous network. *Thromb Haemost.* 2007;97(4):514–26.
 24. Rack K., Huck V., Hoore M. et al. Margination and stretching of von Willebrand factor in the blood stream enable adhesion. *Sci Rep.* 2017;7(1):14278. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14346-4>.
 25. Kalagara T., Moutsis T., Yang Y. et al. The endothelial glycocalyx anchors von Willebrand factor fibers to the vascular endothelium. *Blood Adv.* 2018;2(18):2347–57. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017013995>.
 26. Dong J.F., Moake J.L., Nolasco L. et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood.* 2002;100(12):4033–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1401>.
 27. Porter S., Clark I.M., Kevorkian L., Edwards D.R. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J.* 2005;386(Pt 1):15–27. <https://doi.org/10.1042/BJ20040424>.
 28. Waldow H.C., Westhoff-Bleck M., Wiedera C. et al. Acquired von Willebrand syndrome in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):739–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.104>.
 29. Sadler J.E. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med.* 2003;349(4):323–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp030055>.
 30. Loeffelbein F., Funk D., Nakamura L. et al. Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(6):926–32. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu305>.
 31. Nightingale T., Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):192–201. <https://doi.org/10.1111/jth.12225>.
 32. Li Y., Li L., Dong F. et al. Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2015;10(5):1743–9. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2721>.
 33. Metcalf D.J., Nightingale T.D., Zenner H.L. et al. Formation and function of Weibel-Palade bodies. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 1):19–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.03494>.
 34. Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V. et al. Von Willebrand factor in health and disease. [Faktor Villebranda v norme i pri patologii]. *Biologicheskie membrany.* 2021;38(4):237–56. (In Russ.).
 35. de Wit T.R., van Mourik J.A. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14(2):241–55. <https://doi.org/10.1053/beha.2001.0132>.
 36. Pawelzik S.C., Bäck M. von Willebrand factor's vascular crossroad. *Cardiovasc Res.* 2022; 29;118(2):353–4. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab253>.
 37. Matsunari Y., Sugimoto M., Doi M. et al. Functional characterization of tissue factor in von Willebrand factor-dependent thrombus formation under whole blood flow conditions. *Int J Hematol.* 2016;104(6):661–8. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2086-z>.
 38. Lin J., Ding X., Yang P. et al. Force-induced biphasic regulation of VWF cleavage by ADAMTS13. *Thromb Res.* 2023;229:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.06.024>.
 39. Lippok S., Radtke M., Obser T. et al. Shear-induced unfolding and enzymatic cleavage of full-length vWF multimers. *Biophys J.* 2016;110(3):545–54. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.12.023>.
 40. Sixma J.J., Schiphorst M.E., Verweij C.L., Pannekoek H. Effect of deletion of the A1 domain of von Willebrand factor on its binding to heparin, collagen and platelets in the presence of ristocetin. *Eur J Biochem.* 1991;196(2):369–75. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb15826.x>.
 41. Adachi T., Matsushita T., Dong Z. et al. Identification of amino acid residues essential for heparin binding by the A1 domain of human von Willebrand factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339(4):1178–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.126>.
 42. Huffman J.E., de Vries P.S., Morrison A.C. et al. Rare and low-frequency variants and their association with plasma levels of fibrinogen, FVII, FVIII, and vWF. *Blood.* 2015;126(11):19–29. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-624551>.
 43. Brass L.F., Diamond S.L. Transport physics and biorheology in the setting of hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):906–17. <https://doi.org/10.1111/jth.13280>.
 44. Fogarty H., Ahmad A., Atiq F. et al. VWF-ADAMTS13 axis dysfunction in children with sickle cell disease treated with hydroxycarbamide vs blood transfusion. *Blood Adv.* 2023;7(22):6974–89. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010824>.
 45. Michels A., Lillipicr D., Yacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease. *JVS Vasc Sci.* 2021;3:17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.08.002>.
 46. Receveur N., Nechipurenko D., Knapp Y. et al. Shear rate gradients promote a bi-phasic thrombus formation on weak adhesive proteins, such as fibrinogen in a VWF-dependent manner. *Haematologica.* 2020;105(10):2471–83. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.235754>.
 47. Seth R., McKinnon T.A., Zhang X.F. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;322(1):H87–H93. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00204.2021>.
 48. Mazurkiewicz-Pisarek A., Plucienniczak G., Ciach T., Plucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol.* 2016;63(1):11–6. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1056.
 49. James P., Rydz N. Structure, biology, and genetics of von Willebrand factor In: Hematology: Basic Principles and Practice. Eds. R. Hoffman, E.J. Benz, L.E. Silberstein. Elsevier, 2018. Chapter 138. 2051–63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00138-4>.
 50. Cao W., Trask A.R., Bignotti A.I. et al. Coagulation factor VIII regulates von Willebrand factor homeostasis in vivo. *J Thromb Haemost.* 2023;21(12):3477–89. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.09.004>.
 51. Lenting P.J., Pegon J.N., Christophe O.D., Denis C.V. Factor VIII and von Willebrand factor – too sweet for their own good. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:194–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02320.x>.
 52. Fan M., Wang X., Peng X. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7>.
 53. Schneider S.W., Nuschele S., Wixforth A. et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(19):7899–903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608422104>.
 54. Goldsmith H.L., Turitto V.T. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICH-Report – Subcommittee on Rheology of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1986;55(3):415–35.
 55. Kania S., Oztekin A., Cheng X. et al. Predicting pathological von Willebrand factor unraveling in elongational flow. *Biophys J.* 2021;120(10):1903–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.03.008>.
 56. Manz X.D., Bogaard H.J., Aman J. Regulation of vWF (von Willebrand factor) in inflammatory thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(11):1307–20. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318179>.
 57. Zhao Y.C., Li Z., Ju L.A. The soluble N-terminal autoinhibitory module of the A1 domain in von Willebrand factor partially suppresses its catch bond with glycoprotein Iba in a sandwich complex. *Phys Chem Chem Phys.* 2022;24(24):14857–65. <https://doi.org/10.1039/d2cp01581a>.

58. Li L., Wang S., Han K. et al. Quantifying shear-induced margination and adhesion of platelets in microvascular blood flow. *J Mol Biol.* 2023;15:435(1):167824. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167824>.
59. Stalker T.J., Traxler E.A., Wu J. et al. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet signaling network. *Blood.* 2013;121(10):1875–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457739>.
60. Stalker T.J., Welsh J.D., Tomaiuolo M. et al. A systems approach to hemostasis: thrombus consolidation regulates intrathrombus solute transport and local thrombin activity. *Blood.* 2014;124(11):1824–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550319>.
61. Arisz R.A., de Vries J.J., Schols S.E. et al. Interaction of von Willebrand factor with blood cells in flow models: a systematic review. *Blood Adv.* 2022;6(13):3979–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006405>.
62. Vahidkhan K., Diamond S.L., Bagchi P. Platelet dynamics in three-dimensional simulation of whole blood. *Biophys J.* 2014;106(11):2529–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.04.028>.
63. Mody N.A., King M.R. Influence of Brownian motion on blood platelet flow behavior and adhesive dynamics near a planar wall. *Langmuir.* 2007;23(11):6321–8. <https://doi.org/10.1021/la0701475>.
64. Khrapak S., Khrapak A. Prandtl number in classical hard-sphere and one-component plasma fluids. *Molecules.* 2021;26(4):821. <https://doi.org/10.3390/molecules26040821>.
65. Chen H., Angerer J.I., Napoleone M. et al. Hematocrit and flow rate regulate the adhesion of platelets to von Willebrand factor. *Biomicrofluidics.* 2013;7(6):64113. <https://doi.org/10.1063/1.4833975>.
66. Janoschek F., Mancini F., Harting J., Toschi F. Rotational behaviour of red blood cells in suspension: a mesoscale simulation study. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2011;369(1944):2337–44. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0086>.
67. Mehta R., Athar M., Girgis S. et al. Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):14–26. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01849-2>.
68. Jensen A.S., Johansson P.I., Bochsén L. et al. Fibrinogen function is impaired in whole blood from patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2210–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.019>.
69. Horigome H., Hiramatsu Y., Shigeta O. et al. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1072–7. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01718-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01718-7).
70. Federici A.B., Mannucci P.M. Diagnosis and management of acquired von Willebrand syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2003;1(3):169–75.
71. Heyde E. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1958;259(4):196. <https://doi.org/10.1056/NEJM195807242590416>.
72. Reinecke I.R., Weber C.F., Budde U. et al. Prospective evaluation of ADAMTS-13 and von Willebrand factor multimers in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(8):886–91. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000510>.
73. Bartoli C.R., Restle D.J., Zhang D.M. et al. Pathologic von Willebrand factor degradation with a left ventricular assist device occurs via two distinct mechanisms: mechanical demolition and enzymatic cleavage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):281–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.031>.
74. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1335–42. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x>.
75. Ruggeri Z.M. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14(2):257–79. <https://doi.org/10.1053/beha.2001.013>.
76. Onimoe G., Grooms L., Perdue K., Ruymann F. Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease: does it promote an increased bleeding risk? *Br J Haematol.* 2011;155(5):622–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08732.x>.
77. Lastovka V.A. Predictors of thrombotic complications in children after cardiopulmonary bypass. [Prediktory tromboticheskikh oslozhenij u detej posle iskusstvennogo krovoobrashcheniya: Avtoref. diss... kand. med. nauk]. Moscow, 2021. 24 p. (In Russ.).
78. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res.* 2018;170:20–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.028>.
79. Fiedler U., Scharpfenecker M., Koidl S. et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2004;103(11):4150–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3685>.
80. McCormack J.J., Lopes da Silva M., Ferraro F. et al. Weibel-Palade bodies at a glance. *J Cell Sci.* 2017;130(21):3611–3. <https://doi.org/10.1242/jcs.208033>.
81. Selim J., Hamzaoui M., Boukhalfa I. et al. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model. *J Cardiothorac Surg.* 2021;59(5):1037–47. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa412>.
82. Campbell M.J., Quartermain M.D., Cohen M.S. et al. Longitudinal changes in echocardiographic measures of ventricular function after Fontan operation. *Echocardiography.* 2020;37(9):1443–8. <https://doi.org/10.1111/echo.14826>.
83. Jahren S.E., Heinisch P.P., Hasler D. et al. Can bioprosthetic valve thrombosis be promoted by aortic root morphology? An in vitro study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(1):108–15. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy039>.
84. McCrindle B.W., Michelson A.D., Van Bergen A.H. et al. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(24):e020766. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021765>.
85. Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S. et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(24):2622–70. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a>.
86. Goldberg D.J., Dodds K., Rychik J. Rare problems associated with the Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2010;20 Suppl 3:113–9. <https://doi.org/10.1017/S1047951110001162>.
87. Elder R.W., McCabe N.M., Veledar E. et al. Risk factors for major adverse events late after Fontan palliation. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(2):159–68. <https://doi.org/10.1111/chd.12212>.
88. Mery C.M., De León L.E., Trujillo-Díaz D. et al. Contemporary outcomes of the Fontan operation: a large single-institution cohort. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(5):1439–46. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.039>.
89. Grewal J., Al Hussein M., Feldstein J. et al. Evaluation of silent thrombus after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(1):40–7. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00699>.
90. Alsaied T., Ashfaq A. From other journals: a review of recent articles by our editorial team. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(7):1483–7. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02682-2>.
91. Rondaij M.G., 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. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000209501.56852.6c>.
92. Wu Q.Y., Drouet L., Carrier J.L. et al. Differential distribution of von Willebrand factor in endothelial cells. Comparison between normal pigs and pigs with von Willebrand disease. *Arteriosclerosis.* 1987;7(1):47–54. <https://doi.org/10.1161/01.atv.7.1.47>.
93. Page C., Rose M., Yacoub M., Pigott R. Antigenic heterogeneity of vascular endothelium. *Am J Pathol.* 1992;141(3):673–83.
94. Yuan L., Janes L., Beeler D. et al. Role of RNA splicing in mediating lineage-specific expression of the von Willebrand factor gene in the endothelium. *Blood.* 2013;121(21):4404–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473785>.
95. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E. et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011;117(3):1071–80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264507>.

Сведения об авторах / About the authors:

Токмакова Ксения Александровна, К.М.Н. / Kseniya A. Tokmakova, MD, PhD. E-mail: TokmakovaKA@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>.

Шилкин Дмитрий Николаевич / Dmitriy N. Shilkin, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>.

Купряшов Алексей Анатольевич, д.м.н. / Aleksey A. Kupryashov, MD, Dr Med Sci. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>.