

УДК: 612.1/.8

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ПЛАЗМЕННОЕ ЗВЕНО СВЕРТЫВАНИЯ, ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2025 г. С. С. Шахиджанов^{а, б, *}, А. Е. Филиппова^{а, б, **},
Ф. И. Атауллаханов^{а, ***}, А. Г. Румянцев^{б, ****}

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии РАН, Москва, 109029 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, 117198 Россия

*E-mail: shakhidzhanov.s@yandex.ru

**E-mail: ae.zadorozhnaya@physics.msu.ru

***E-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com

****E-mail: alexrum47@mail.ru

Поступила в редакцию 4.10.2024 г.

После доработки 13.11.2024 г.

Принята к публикации 15.11.2024 г.

Взаимодействие плазменного свертывания и комплемента является темой активных исследований, но оно пока остается плохо изученным. Однако оно могло играть значимую роль в патогенезе коронавирусной инфекции. В обзоре описаны система комплемента, плазменное звено свертывания, включая внешний и внутренний (контактный) пути активации, кинин-калликреиновая система, их роль в защите организма, а также исследования на тему непосредственного взаимодействия между этими системами. Также описана схема и роль этих взаимодействий при коронавирусной инфекции. Имеющиеся данные указывают на то, что непосредственное взаимодействие плазменного свертывания с системой, скорее всего, реализуется активацией комплемента калликреином. Это может иметь важное значение для защиты организма от инфекций и подчеркивает роль контактного пути как части системы врожденного иммунитета. При коронавирусной инфекции активация системы комплемента может усиливаться активацией контактного пути и кинин-калликреиновой системы, которая, в свою очередь, может усиливать активность комплемента, образуя протеолитическую положительную обратную связь, важным элементом которой являются нейтрофилы. Неконтролируемая активация этой положительной обратной связи может быть одной из причин тяжести заболевания коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: Система комплемента, плазменное звено гемостаза, кинин-калликреиновая система, коронавирусная инфекция.

DOI: 10.31857/S0301179825010011 EDN: VFVFC

Сокращения: АПФ – ангиотензин превращающий фермент, КИК – коронавирус-индуцированная коагулопатия, МАК – мембраноатакующий комплекс, ТФ – тканевой фактор, С1INH – С1 ингибитор, С4BP – С4-связывающий белок (C4 binding protein), CD59 – кластер дифференцировки 59 (cluster of differentiation 59), DAF – фактор ускорения распада (decay acceleration factor), EPCR – эндотелиальный рецептор протеина С (endothelial protein C receptor), MASP – маннан-связывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы (mannan-binding lectin-associated serine proteases), MBL – маннозо-связывающий лектин (mannose-binding lectin), MCP – мембранный кофакторный белок (membrane cofactor protein), NLRP3 – белок 3, содержащий домены NOD, LRR и пирина (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), SCR – короткие консенсусные повторяющиеся единицы (short consensus repeat units), TFPI – ингибитор пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor).

1. ВВЕДЕНИЕ

Систематическое исследование системы комплемента и гемостаза было начато в прошлом веке [102, 109], и на сегодняшний день мы очень много о них знаем. Система комплемента является частью врожденного иммунитета, которая способна предотвратить взаимодействие патогенов с клетками организма посредством опсонизации поверхности патогенов, сигнализировать об инфекции и приводить к лизису и гибели патогена [41]. Гемостаз предназначен для остановки кровотечения, возникшего при повреждении тканей организма. Его разделяют на клеточное и плазменное звено. Плазменное звено ответственно за образование плотного геля, способного закрыть рану и остановить кровотечение [127]. Клеточный гемостаз ответственен за формирование тромбоцитарного агрегата, закрывающего место повреждения сосуда и предотвращающего кровотечение [127].

До недавнего времени считалось, что комплемент и гемостаз выполняют совершенно разные задачи. Но сейчас понятно, что гемостаз играет также важную роль в защите организма от инфекций [30].

Сегодня проводятся активные исследования на тему взаимодействия иммунитета и воспаления, в частности, системы комплемента и плазменного гемостаза [80]. Несмотря на большое количество работ в этой области, остается много вопросов. В этом обзоре мы опишем систему комплемента, плазменный гемостаз и проанализируем имеющиеся в литературе данные по взаимодействию этих систем. Кроме того, мы обсудим, как это взаимодействие могло осуществляться при коронавирусной инфекции и почему оно могло быть причиной ее тяжести.

Мы не будем касаться клеточного гемостаза. Проведенные клинические испытания указывают на, вероятно, второстепенную роль клеточного звена гемостаза в развитии коронавирус-индуцированной коагулопатии и тяжелого течения заболевания: антиагреганты не приводили к улучшению состояния пациентов и не снижали частоту тромбозов и смертельных исходов [94]. Кроме того, его взаимодействие с иммунитетом и, в частности, системой комплемента, является темой большого числа исследований, с которыми можно ознакомиться в обзорах [47, 68].

2. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента служит для защиты организма от инфекций и представляет собой группу белков, которые присутствуют в плазме крови и на поверхности клеток [41]. Инфекция может активировать комплемент по одному из трех путей: классическому, лектиновому и альтернативному.

Независимо от пути активации, это приводит к запуску каскада протеолитических реакций, образованию анафилатоксинов, опсонизации патогена белками комплемента и формированию мембраноатакующего комплекса (МАК). Эти комплексы представляют собой трансмембранные поры, которые встраиваются в мембрану клетки и приводят к ее лизису. При этом крайне важно не допустить повреждения клеток организма при активации системы комплемента, для чего в ней имеется большое число регуляторов. Схема реакций системы комплемента приведена на рис. 1. Мы кратко опишем основные реакции системы комплемента, более подробно с ними можно ознакомиться в обзорах [4, 6].

2.1. Пути активации комплемента

Классический путь активируется антителами IgG или IgM, связанными с антигенами на поверхности патогена, к которым присоединяется первый компонент комплемента — белковый комплекс C1 [41]. Связывание с антителами приводит к конформационным изменениям и активации эстераз C1g и C1s, входящих в состав комплекса C1. Активированный C1 подвергает ограниченному протеолизу белки C4 и C2, из фрагментов которых образуется протеаза C4b2a. Она расщепляет белок C3 на фрагменты C3a и C3b и называется C3-конвертазой классического пути.

Лектиновый путь активируется при связывании белка MBL с углеводами на поверхности бактерий, например, маннозой [41]. Это приводит к активации сериновых протеаз MASP-1 и MASP-2, находящихся с ним в комплексе, которые расщепляют белки C4 и C2, из фрагментов которых образуется C3-конвертаза C4b2a.

Активация классического и лектинового путей комплемента ингибируется C1INH, принадлежащего семейству серпинов — необратимых ингибиторов сериновых протеаз. Он ингибирует активированные C1g и C1s классического пути, и MASP-1 и MASP-2 лектинового пути [51].

Активация по альтернативному пути запускается гидролизованной формой белка C3 — C3(H₂O), малые концентрации которого постоянно присутствуют в крови [84]. Фактор В, связываясь с C3(H₂O) и подвергаясь расщеплению фактором D, образует C3-конвертазу C3(H₂O)Bb, которая также расщепляет белок C3 на фрагменты C3a и C3b.

2.2. Протеолитическая положительная обратная связь в системе комплемента

Активация комплемента по классическому, лектиновому и альтернативному путям приводит к включению протеолитической положительной обратной связи в системе комплемента — важнейшего элемента, позволяющего комплементу решать

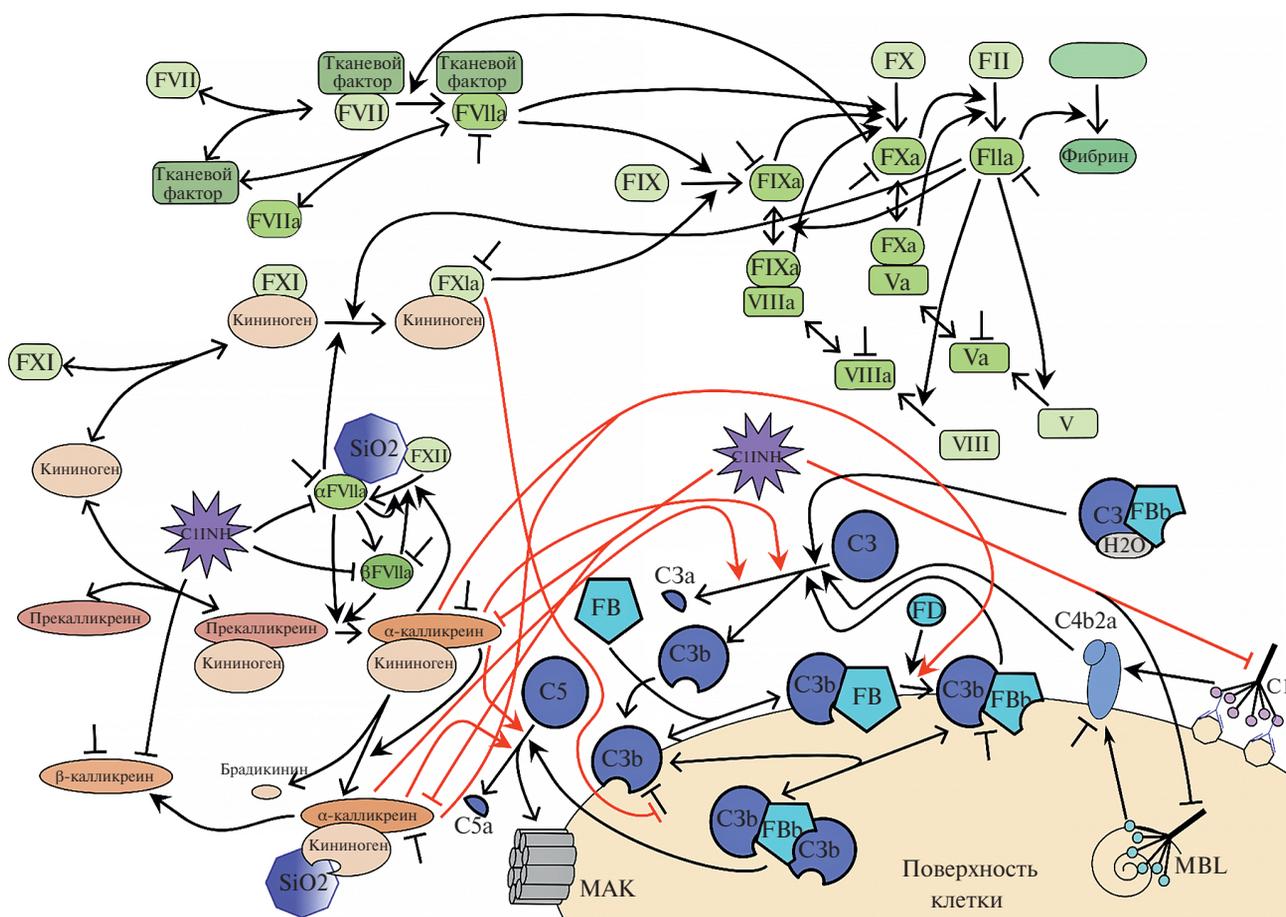


Рис. 1. Схема реакций системы комплемента, плазменного свертывания и непосредственных взаимодействий между ними. “Кининоген” обозначает высокомолекулярный кининоген. FII и FIIa – протромбин и тромбин соответственно. МАК – мембраноатакующий комплекс. Знак “I” обозначает ингибирование. Белки системы комплемента показаны оттенками *синего*, плазменного свертывания – оттенками *зеленого*, кинин-калликреиновой системы – оттенками *коричневого*. Красными линиями показаны реакция взаимодействия между кинин-калликреиновой системой и комплементом. Активация комплемента происходит при связывании C1 с антителами или связывании MBL с углеводами на поверхности патогена (показаны в правой нижней части рисунка). Это приводит к образованию C3-конвертазы классического пути C4b2a, которая может активировать C3. Также C3 может активировать конвертазу C3(H₂O)Bb. В результате образуется C3b и C3-конвертаза альтернативного пути C3bBb (на рисунке C3bFBb). Она может активировать C3 и может образовать комплекс с C3b, формируя C5-конвертазу (C3bFBbC3b на рисунке). Плазменное свертывание может быть активировано связыванием тканевого фактора с фактором VIIa, что приведет к активации фактора X и фактора II, которые запустят протеолитический каскад свертывания и приведут к формированию фибринового геля. Важную роль в свертывании играют положительные обратные связи, которые запускаются активацией факторов V, VIII, XI. Активация контактного пути свертывания (фактора XII на рисунке) происходит при его связывании с частицами, содержащими SiO₂. Это приводит к образованию αFXIIa и βFXIIa, которые активируют прекалликреин, связанный с высокомолекулярным кининогеном. Это приводит к образованию α- и β-калликреина и образованию брадикинина. C1INH может ингибировать αFXIIa, βFXIIa, α- и β-калликреин. Высокомолекулярный кининоген, у которого был вырезан брадикинин, может связаться с частицами, содержащими SiO₂. Также с высокомолекулярным кининогеном может связываться фактор XI. Фактор XIa может препятствовать ингибированию комплемента.

свою физиологическую задачу: уничтожить попавшие в организм патогены. Ее включение обеспечивает стремительное образование больших концентраций активных форм белков, благодаря чему происходит быстрая опсонизация поверхности патогена белками комплемента и становится возможным его лизис. Активность положительной

обратной связи комплемента строго регулируется, что позволяет избежать повреждения клеток собственного организма.

Образовавшийся в ходе активации комплемента фрагмент C3b присоединяется к фактору В, образуя комплекс C3bВ. Затем фактор В расщепляется фактором D на фрагменты Va и Vb, при этом Vb

остаётся связанным с C3b, приобретая протеолитическую активность. Комплекс C3bBb может расщеплять другие молекулы C3 на фрагменты C3a и C3b. Это создает механизм положительной обратной связи, при котором C3bBb способен производить больше новых молекул C3b и C3bBb, усиливая активацию комплемента [6]. Если при этом активация комплемента не будет ингибироваться, то рост концентрации C3b и C3bBb будет взрывообразным.

Важной особенностью белка C3b является его способность образовывать ковалентную связь с гидроксильными группами или аминоклассами на мембране патогена [110]. Благодаря ей при активации комплемента значительное число молекул C3b “пришивается” к мембране патогена, что в дальнейшем препятствует его взаимодействию с клетками организма и является маркером для фагоцитов. Аналогичной способностью “пришиваться” к мембране патогена обладает белок C4b.

При достаточной опсонизации патогена молекулами C3b на его поверхности появляются C5-конвертазы, которые формируются путем присоединения молекулы C3b к C3bBb, образуя комплекс C3bBb3b [15]. Он расщепляет белок C5 на фрагменты C5a и C5b. Помимо этого, C5-конвертазы могут образовываться путем присоединения C3b к C4b2a, формируя комплекс C4b2a3b. Образующийся фрагмент C5a является анафилотоксином, а C5b связывается с белками C6, C7, C8 и C9, формируя мембраноатакующий комплекс C5b-9, который встраивается в мембрану патогена и вызывает его лизис.

2.3. Ингибиторы положительной обратной связи в системе комплемента

Как уже было описано выше, наличие положительной обратной связи в системе комплемента требует сложной системы регуляции его активности, поскольку ее неконтролируемая активация может привести к повреждению собственных клеток организма, в том числе клеток эндотелия [97]. Кроме того, такая регуляция предотвращает полное истощение C3 в результате любой спонтанной активации.

Одним из ключевых ингибиторов комплемента является фактор Н. Он состоит из 20 последовательно соединенных доменов SCR, благодаря чему по своей структуре напоминает гибкий шнур [57]. Этот ингибитор связывается с C3b, препятствуя присоединению фактора В. Помимо этого, фактор Н выступает кофактором фактора I, который расщепляет C3b, удаляя фрагмент его цепи, что приводит к утрате способности C3b связываться с фактором В. Недостаточная активность факторов Н или I может привести к развитию атипичного гемолитико-уремического синдрома [53] — тяжелого

заболевания, которое может привести к тяжелой почечной недостаточности и летальному исходу.

Фактор Н обладает важной способностью различать свои и чужеродные поверхности [104]: на клетках организма присутствуют сиаловые кислоты, с которыми связываются 19 и 20-й домены фактора Н. Благодаря этому фактор Н предотвращает активацию комплемента на поверхности клеток организма.

В то же время большинство патогенных микроорганизмов не имеют сиаловых кислот на своей поверхности, что лишает фактор Н способности ингибировать C3bBb на их поверхности, что приведет к активации положительной обратной связи и лавинообразной опсонизации поверхности белками C3b. В дальнейшем это приведет к образованию анафилотоксина C5a и встраиванию МАК в мембрану патогена.

Отметим, что некоторые микроорганизмы научились обманывать систему комплемента, связывая фактор Н на свою поверхность и, тем самым, предотвращая активацию комплемента, что позволяет им избегать лизиса [74].

Клетки организма также имеют дополнительную защиту в виде мембранных белков, например DAF, MCP и CD59, препятствующих опасной активации комплемента на клетках организма. Функции DAF и MCP сходны с функцией фактора Н, а CD59 предотвращает встраивание МАК в мембрану клетки организма [41]. Недостаточная активность мембранных ингибиторов может привести к развитию атипичного гемолитико-уремического синдрома [53] и пароксизмальной ночной гемоглобинурии [17] — тяжелого заболевания, которое также может приводить к почечной недостаточности и летальному исходу.

3. ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЙ КАСКАД ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА СВЕРТЫВАНИЯ

Плазменное звено свертывания представлено группой белков плазмы, которые образуют протеолитический каскад. Главным звеном каскада является тромбин, расщепляющий фибриноген, что способствует образованию фибринового сгустка, который закрывает место повреждения, останавливает кровопотерю и предотвращает распространение инфекции по организму [117]. Схема реакции плазменного свертывания приведена на рис. 1. Мы кратко опишем основные реакции плазменного звена гемостаза, более подробно с ними можно ознакомиться в обзоре [127].

Свертывание может быть активировано двумя способами, одним из которых является активация по внешнему пути. Внешний путь запускается тканевым фактором (ТФ) — трансмембранным гликопротеином, который экспрессируется

большинством клеток организма, за исключением клеток эндотелия и крови. Благодаря этому ТФ не контактирует с кровью, пока не произойдет повреждение сосудов и/или активация эндотелия. При повреждении ТФ образует комплекс с фактором VIIa, называемым внешней теназой, который активирует факторы X и IX, участвующие в дальнейшей активации каскада [127]. В свертывании принято обозначать активные формы факторов добавлением буквы “а” к его номеру, например, Xa и IXa.

3.2. Протеолитический каскад свертывания

Сложный каскад свертывания необходим для быстрой наработки большой концентрации тромбина, которой будет достаточно для образования прочного фибринового сгустка. В каскаде свертывания есть несколько протеолитических положительных обратных связей, активация которых обеспечивает лавинообразный рост концентрации тромбина.

Одной из них является активация внешней теназой комплекса ТФ и фактора VII: после связывания с тканевым фактором фактор VII может быть активирован фактором Xa, образуя новую молекулу внешней теназы [127]. Помимо этого, фактор IXa активирует фактор X, дополнительно увеличивая образование новых молекул внешней теназы. Другой ключевой реакцией является активация протромбина фактором Xa, приводящая к образованию тромбина [127] – ключевого фермента каскада свертывания.

Реакции активации фактора X фактором IXa и протромбина фактором Xa протекают медленно, но благодаря положительным обратным связям, в которых тромбин играет ведущую роль, они могут быть ускорены в 1000–100000 раз [3]. Тромбин активирует факторы VIII и V, а их активные формы (VIIIa и Va) являются кофакторами факторов IXa и Xa соответственно. Комплекс IXa-VIIIa, называемый внутренней теназой, и комплекс Xa-Va, называемый протромбиназой, образуются в присутствии ионов кальция на отрицательно заряженных поверхностях, в том числе поврежденных и мертвых клеток (в том числе на мертвых тромбоцитах), микровезикулах и липопротеинах плазмы крови [75, 100, 111]. Эти комплексы имеют на 3–5 порядков большую ферментативную активность, чем исходные компоненты, что обеспечивает взрывообразный рост концентрации тромбина. Еще одним механизмом увеличения концентрации тромбина является активация тромбином фактора XI, который, в свою очередь, активирует фактор IX [32].

Однако функция положительных обратных связей не сводится лишь к наращиванию концентрации тромбина. При участии ингибиторов плазменного свертывания они обеспечивают точную

регуляцию процессов гемостаза, что позволяет ему решать свои физиологические задачи [86].

3.3. Ингибиторы плазменного свертывания

Ингибирование свертывания также происходит с участием тромбина. Одним из важных ингибиторов является протеин С – зимоген, находящийся в плазме крови. После активации тромбином, он ингибирует факторы Va и VIIIa, блокируя активность комплексов внутренней теназы и протромбиназы [127]. Существенную роль в ингибировании свертывания протеином С играют белки тромбомодулин и EPCR, экспрессируемые на мембране здорового эндотелия. Тромбомодулин, связывая тромбин, ускоряет активацию протеина С на несколько порядков, а EPCR связывает как неактивный, так и активный протеин С, повышая его концентрацию возле поверхности клеток эндотелия. Благодаря этому рост фибринового сгустка начинает останавливаться в области неповрежденного эндотелия, предотвращая перекрытие сосуда [3].

Другим важным ингибитором свертывания является антитромбин III, который может ингибировать почти все активные факторы свертывания, но наиболее эффективно ингибирует тромбин и фактор Xa. Значимую роль в этом процессе играют глипикан, являющийся компонентом гликокаликса эндотелия, и гепарин, секретируемый тучными клетками и базофилами [62, 73]. Эти молекулы значительно усиливают связывание антитромбина III с тромбином или фактором Xa, тем самым увеличивая активность этого ингибитора.

Еще одним важным ингибитором является TFPI, который обратимо связывается с фактором Xa и ингибирует его и внешнюю теназу [127].

3.4. Роль протеолитических положительных обратных связей в свертывании

Для нормального функционирования система свертывания сталкивается с необходимостью решения задач, которые в определенной степени противоречат друг другу. Во-первых, свертывание должно обладать механизмом, предотвращающим его спонтанную активацию в неподходящем месте, например, при попадании небольшого количества молекул ТФ в кровоток. Одним из способов избежать такой активации могло бы быть замедление всех реакций и исключение механизмов положительной обратной связи. Однако это привело бы к неспособности системы быстро и эффективно останавливать кровотечение и представляло бы угрозу для организма.

Протеолитическая петля положительной обратной связи через тромбин, фактор Va и фактор Xa обеспечивает быстрый, но тщательно регулируемый ответ свертывания на повреждение. При концентрации ТФ меньше чем 5000 молекул

на микролитр плазмы активация свертывания по внешнему пути подавляется ингибиторами, предотвращая спонтанную активацию [13, 48, 52, 85]. Когда концентрация ТФ превышает пороговую концентрацию в 5000 молекул на микролитр, ингибиторы оказываются неспособными подавить активацию и благодаря этому концентрация тромбина лавинообразно нарастает [48], приводя к росту фибринового сгустка.

Во-вторых, образующийся фибриновый сгусток должен плотно закрывать место повреждения. Для этого он должен находиться не только в области с тканевым фактором, но и распространяться на несколько десятков микрометров от него, что позволит сформировать достаточно толстые тромбы. Это достигается с помощью положительных обратных связей через факторы IXa и XIa. Основой механизма является достаточно медленное ингибирование факторов IXa и XIa [81–83, 87], благодаря чему они могут диффундировать на значительные расстояния от места повреждения и активировать тромбин. Из-за этого полимеризация фибрина происходит не только вблизи тканевого фактора, но распространяется на несколько десятков микрометров от него. Это позволяет формировать достаточно толстые фибриновые тромбы, прочно закрывающие место повреждения. Важность этих механизмов подчеркивается гемофилией – заболеванием, развивающимся при дефиците активности фактора VIII, фактора IX или фактора XI [35, 44, 82]. Гемофилия характеризуется повышенной кровоточивостью, в тяжелых случаях может привести к летальному исходу.

4. ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА СВЕРТЫВАНИЯ И КИНИН-КАЛЛИКРЕИНОВАЯ СИСТЕМА

4.1. Внутренний (контактный) путь активации плазменного звена свертывания

Вторым путем активации свертывания является внутренний путь, также называемый контактными путем. Главным белком, осуществляющим активацию по контактному пути, является фактор XII – фермент, который иногда называют фактором Хагемана. Он является зимогеном, который адсорбируется на отрицательно заряженные поверхности, например, стекло и каолин, что меняет его конформацию и приводит к активации [65]. В активном состоянии фактор XIIa остается связанным с поверхностью и представляет собой сериновую протеазу. Этот фермент обозначается как α FXIIa. Фактор α FXIIa может активировать каскад свертывания благодаря активации фактора XI [59], который активирует каскад свертывания, приводя к образованию тромбина и фибринового сгустка. Это свойство контактного пути активно используется

для диагностики некоторых нарушений свертывания крови с помощью теста АЧТВ (тест активированного частичного тромбопластинового времени).

Фактор XII обладает важной способностью автоактивироваться: фермент α FXIIa может активировать соседние неактивные молекулы фактора XII [122], обеспечивая резкое увеличение концентрации α FXIIa. Кроме того, α FXIIa может подвергаться ограниченному автопротеолизу: фермент способен отщеплять от себя или соседних α FXIIa часть полипептидной цепи, содержащей активный центр. Образующийся фрагмент, β FXIIa, сохраняет некоторую протеазную активность, но уже не связан с поверхностью [96].

Непросто объяснить, зачем организму понадобился отдельный путь активации свертывания, запускаемый при контакте крови со стеклом или каолином. Стекло и каолин объединяют входящий в их состав SiO_2 , являющийся главным компонентом почвы (земли), и, скорее всего, земля является важным физиологическим активатором свертывания [23, 50]. До развития цивилизации люди контактировали с землей гораздо чаще наших современников, и попадание диоксида кремния в организм могло служить маркером внешнего повреждения. В пользу этого также указывает тот факт, что из всех позвоночных только у птиц исчез ген фактора XII [92].

Вместе с землей в организм могут попасть патогенные микроорганизмы. По этой причине активация свертывания по контактному пути может быть важной составляющей иммунного ответа организма, благодаря которой образуются более плотные фибриновые сгустки, затрудняющие диссеминацию бактерий [70]. В пользу этого также указывает тесная связь контактного пути с кинин-калликреиновой системой – группой белков, играющих важную роль в развитии воспаления [108].

Помимо диоксида кремния контактный путь могут активировать компоненты мембраны некоторых бактерий, например, *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* [39]. Другим важным активатором фактора XII является ДНК и гистоны, выбрасываемые в составе нейтрофильных внеклеточных ловушек [78].

4.2. Кинин-калликреиновая система

Кинин-калликреиновая система является важной частью системы иммунитета и представляет собой группу белков, находящихся преимущественно в плазме крови. Активация этой системы приводит к увеличению межклеточных просветов в эндотелии и вазодилатации, способствуя развитию воспаления. Ключевыми белками этой системы являются прекалликреин и высокомолекулярный кининоген, которые образуют нековалентный комплекс [67]. За место связывания высокомолекулярного кининогена с прекалликреином конкурирует

фактор XI [118]. Схема реакций кинин-калликреиновой системы приведена на рис. 1.

Прекалликреин представляет собой зимоген, активируемый α FXIIa и β FXIIa, что приводит к образованию сериновой протеазы — плазменного α -калликреина [19]. Субстратом α -калликреина является высокомолекулярный кининоген, из которого он вырезает брадикинин — полипептид, являющийся вазоактивным медиатором воспаления [72]. Высокомолекулярный кининоген, утративший брадикинин, может адгезировать к отрицательно заряженным поверхностям [106]. Кроме того, высокомолекулярный кининоген может связываться с поверхностью некоторых бактерий [14].

Брадикинин, связываясь с рецептором B2R на мембранах клеток, приводит к увеличению межклеточных просветов в эндотелии и вазодилатации [29]. Помимо этого, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) отрезает от брадикинина C-конец, приводя к образованию des-Arg⁹ брадикинина [114], который взаимодействует с рецепторами B1R, что также приводит к увеличению межклеточных просветов в эндотелии и вазодилатации. Des-Arg⁹ брадикинин инактивируется с помощью АПФ2 [114].

Помимо образования брадикинина, α -калликреин может подвергаться ограниченному аутопротеолизу, который приведет к образованию β -калликреина [19].

Другим важным субстратом калликреина является фактор XII. Калликреин может его активировать, образуя α FXIIa [27]. Таким образом, возникает механизм положительной обратной связи: активный фактор XIIa может активировать прекалликреин, а калликреин может активировать фактор XII.

4.3. Ингибиторы контактного пути и кинин-калликреиновой системы

Ингибитор C1INH также является важным ингибитором контактного пути: его вклад в ингибирование фактора XIIa составляет 74—92% [90]. Следующим по потенциалу ингибирования фактора XIIa считается ингибитор сериновых протеаз α 2-макроглобулин. C1INH и α 2-макроглобулин также ингибируют калликреин, причем примерно с одинаковой эффективностью [37]. Недостаточная активность C1INH может быть причиной развития наследственного ангионевротического отека [51], который в случае тяжелых эпизодов может окончиться летальным исходом.

4.4. Роль положительных обратных связей контактного пути и кинин-калликреиновой системы

Наличие положительных обратных связей в контактном пути и кинин-калликреиновой системе приводит к тому, что включение этих систем

происходит подобно переключателю [91]. При небольших концентрациях FXIIa активации контактного пути происходить не будет, поскольку она будет купирована ингибиторами [120], не приводя к образованию сгустков и развитию воспаления. Однако при появлении отрицательно заряженной поверхности и достижении некоторой пороговой концентрации фактора XIIa ингибиторов станет недостаточно для остановки реакции, что приведет к лавинообразному нарастанию концентраций FXIIa, калликреина, активации свертывания и воспалительных процессов.

5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

В настоящее время проводятся активные исследования взаимодействия свертывания с иммунитетом, в том числе в области “тромбовоспаления”, объектом исследования которой является влияние клеточного и плазменного гемостаза на воспаление [105]. Несмотря на то, что наши знания о тромбовоспалении все еще ограничены, эта сфера исследований стремительно развивается. Полученные результаты уже сейчас позволяют разрабатывать многообещающие подходы в лечении пациентов [42, 60, 126].

Одной из тем исследований тромбовоспаления является влияние плазменного гемостаза и кинин-калликреиновой системы на систему комплемента. Взаимодействия между ними показаны на рис. 1 красными линиями. Наиболее очевидным связующим звеном между этими системами является C1INH, который может необратимо ингибировать активацию комплекса C1, фактора XII и калликреина. Эта связь явно проявляется при наследственном ангионевротическом отеке, который вызван дефицитом активности C1INH. Во время приступов происходит автоактивация фактора XII, что приводит к значительному повышению концентрации брадикинина и отекам [24]. Они сопровождаются дополнительным снижением уровня активности C1INH и C4 [128].

Калликреин может быть одним из активаторов комплемента [26, 46]. В этих работах было показано, что он может активировать C3 и фактор B, что будет приводить к образованию C3-конвертазы альтернативного пути. Это может играть огромную роль в активации комплемента, поскольку такая реакция приведет к увеличению активности положительной обратной связи комплемента. Также калликреин может расщеплять C5, что может приводить к образованию МАК и развитию воспалительных реакции, благодаря анафилотоксину C5a [36, 56].

Фактор β FXIIa может активировать эстеразы C1r и C1s [33, 34]. Это будет приводить к

формированию C3-конвертазы C4b2a и расщеплению C3. Заранее трудно сказать, будет ли это приводить к усилению активации комплемента по классическому пути. Если эта реакция будет происходить далеко от поверхности патогена, то она может истощить концентрации C4 и C2, но при этом не произойдет опсонизации поверхности патогена молекулами C3b и сборки МАК.

Взаимодействие между комплементом и плазменным звеном свертывания может осуществляться посредством фактора XIa. В работе [93] было показано, что фактор XIa может подвергать протеолизу фактор H, благодаря чему фактор H утратит способность ингибировать систему комплемента. Этот механизм может быть важным для защиты организма от инфекций: выше было упомянуто, что некоторые бактерии могут связывать фактор H на своей поверхности [74]. Если при попадании патогенов в организм произойдет активация по контактному пути и высокомолекулярный кининоген свяжется с поверхностью бактерий [14], то активация фактора XI может привести к протеолизу фактора H, последующей активации комплемента и лизису даже тех бактерий, которые умеют связывать фактор H. Однако следует отметить, что в этой работе [93] результаты были получены в не физиологических условиях: эксперименты проводились в буфере на выделенных белках, продолжительность экспериментов была больше часа, в течение всего этого времени концентрации фактора XIa были близки к максимально возможному теоретическому максимуму в 30 нМ [71].

Другим возможным путем активации комплемента свертыванием считается тромбин [9, 58]. В этих работах было показано, что тромбин способен расщеплять белок C5, приводя к образованию МАК. У обеих работ имеются недостатки: 1) эффект есть только при 250–400 нМ тромбина (при активации свертывания они редко превышают 200 нМ, [88]), 2) эксперимент проводился более часа, а в некоторых случаях 20 часов, 3) работа велась на выделенных белках, а неправильное выделение может приводить к получению неверного результата [76]. В работе [45] также был показан протеолиз C5 с помощью тромбина, но оценить концентрацию использованного тромбина невозможно, скорее всего, она была выше физиологической. Таким образом, полученные результаты по тромбину являются сомнительными. Это подтверждается работой, в которой бабуинам делали инфузию фактора Ха [55]: у них повышался уровень маркеров свертывания, но при этом уровни C5a и C5b-9 не возрастали. Эти данные показывают, что фактор Ха и тромбин, скорее всего, не активируют систему комплемента. Так что в этом направлении необходимы дополнительные исследования.

Другим регулятором активации комплемента может быть тромбомодулин, который ускоряет

инактивацию C3b [40]. Это может иметь большое значение для регуляции комплемента на поверхности клеток организма. Но мы полагаем, что роль тромбомодулина в регуляции комплемента в плазме и на поверхности патогенов будет минимальной: концентрации растворимого тромбомодулина в норме незначительны – 0.3 нМ [98], а в упомянутой ранее работе эффект начинается с 30 нМ.

Несмотря на наличие большого числа исследований в этой области, они противоречат друг другу, и пока нельзя утверждать, что механизмы непосредственного взаимодействия системы комплемента и свертывания установлены. Наиболее достоверными кажутся результаты касательно активации комплемента калликреином, тем не менее они получены на выделенных белках, и пока нет полной уверенности в том, что эти реакции воспроизводятся *in vivo*.

Так или иначе, даже по имеющимся данным уже можно делать некоторые выводы о вероятной физиологической роли их взаимодействия. Они показывают, что функция контактного пути и кинин-калликреиновой системы, скорее всего, заключается в защите организма от распространения патогенов по организму путем формирования тромба в области появления патогенов. Вполне логично при этом активировать систему комплемента. Вместе с этим у фактора XI появляется дополнительная роль: при попадании инфекции в организм он может связываться с поверхностью патогена посредством высокомолекулярного кининогена и усиливать активацию комплемента. Это означает, что фактор XI нужен не только для роста фибринового сгустка в пространстве, но и для защиты от чужеродных организмов. Например, было показано, что ингибирование фактора XI снижает активацию комплемента, предотвращает развитие цитокинового шторма и значительно улучшает выживаемость бабуинов при внутривенной инфузии летальной дозы инактивированных *S. aureus* [107].

6. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для систем здравоохранения всего мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, к моменту окончания пандемии было зарегистрировано более 750 млн подтвержденных случаев заражений вирусом SARS-CoV-2, а число смертей достигло 7 млн.

6.1. Коронавирус-индуцированная коагулопатия (КИК)

Тяжелое течение заболевания часто сопровождалось развитием острого респираторного дистресс-синдрома и коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК), которая, как было показано коллективом авторов обзора, сдвигала плазменное

звено гемостаза в сторону гиперкоагуляции [1, 2, 5, 18] и часто проявлялась в виде тромбоемболий [119].

Эндотелий играл важную роль в развитии КИК [130]. Было установлено, что компоненты вируса способны активировать и повреждать эндотелий [16, 115], увеличивать экспрессию ТФ [101], стимулировать секрецию цитокинов [79] и увеличивать проницаемость эндотелия [49].

Сильная воспалительная реакция, приводящая к цитокиновому шторму, являлась одной из причин высоких концентраций циркулирующих внеклеточных везикул, несущих на себе тканевой фактор [11]. Уровень циркулирующих ТФ⁺ внеклеточных везикул коррелировал с тяжестью заболевания и частотой тромботических осложнений, подчеркивая их роль в развитии КИК.

Коронавирусная инфекция значимым образом влияла на активность ингибиторов плазменного свертывания. Было показано, что плазма тяжелобольных снижает экспрессию эндотелиальными клетками тромбомодулина, EPCR, TFPI и приводит к увеличению прокоагулянтной активности их поверхности [103]. Также плазма пациентов содержала повышенные уровни растворимых форм тромбомодулина и EPCR, которые при воспалении могли быть удалены протеазами с поверхности эндотелия, тем самым ослабляя активность этих ингибиторов на его поверхности [31]. Помимо этого, у пациентов наблюдалось снижение уровня протеина С, которое коррелировало с тяжестью и рисками смертельного исхода [116].

6.2. Система комплемента при коронавирусной инфекции

Полученные в ходе пандемии данные указывают на важную роль системы комплемента в патогенезе этого заболевания. Посмертные вскрытия выявили отложения в микрососудах легких, кожи и почек молекул комплемента C5b-9, MASP-2 и продуктов гидролиза белков C3 и C4 – C3d и C4d [66, 89]. Это свидетельствует о комплемент-опосредованном повреждении тканей при тяжелом течении заболевания.

Механизм возникновения комплемент-опосредованного повреждения ясен не до конца, однако предложено несколько вариантов, которые могут дополнять друг друга. Спайк-белок SARS-CoV-2 может связываться с гепаран-сульфатом на поверхности клеток и препятствовать активности фактора Н, приводя к повреждению эндотелия и развитию сопутствующих осложнений [131]. При тяжелом течении болезни у пациентов может появляться большое количество циркулирующих в плазме иммунных комплексов, приводящих к активации комплемента [21]. В результате у них возрастает уровень анафилатоксинов C3а и C5а, что

усиливает воспаление. В случае продолжительного заболевания у пациентов могут образовываться ауто-антитела IgM к АПФ2, приводя к активации комплемента на поверхности эндотелия и его гибели [20]. Также оказалось, что вирус SARS-CoV-2 мог самостоятельно активировать систему комплемента по лектиновому пути [8].

В многочисленных работах было обнаружено повышение маркеров активации комплемента C3а, C5а и C5b-9 у пациентов с COVID-19, особенно у тяжелобольных [43, 61, 77, 112, 132], а риски наступления летального исхода коррелировали с их уровнями. Эти исследования еще раз подчеркивают важную роль гиперактивности системы комплемента в патогенезе коронавирусной инфекции.

Предварительные клинические исследования эффективности экулизумаба – ингибитора белка C5 системы комплемента – показали его высокую эффективность в снижении рисков летального исхода и уровня гипоксии у тяжелобольных [10]. Но крупных рандомизированных клинических исследований его эффективности проведено не было.

6.3. Контактный путь свертывания и кинин-калликреиновая система при коронавирусной инфекции

Проведенные исследования выявили активацию контактного пути и кинин-калликреиновой системы у пациентов с коронавирусной инфекцией. У них наблюдалось умеренное снижение концентрации прекалликреина и фактора XII [63], в то время как активность калликреина и факторов XIIa и XIa, а также уровень высокомолекулярного кининогена были увеличены [7, 38, 69].

Также наблюдалось повышение уровня des-Arg⁹ брадикинина [7, 69], вызванное снижением уровня АПФ2 из-за связывания вируса SARS-CoV-2 с этим рецептором. Это могло быть причиной кининового шторма, приводящего к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [125]. Было установлено, что значимое повышение уровня des-Arg⁹ брадикинина являлось фактором риска госпитализации в отделение реанимации [7].

Предварительные испытания показали, что прием икатибанта – ингибитора рецепторов B2R – приводило к снижению дыхательной недостаточности у пациентов [124].

6.4 Взаимная активация комплемента, контактного пути и нейтрофилов могла приводить к тяжелому течению коронавирусной инфекции

Полученные результаты показывают, что в ходе заболевания комплемент, контактный путь и кинин-калликреиновая система принимали важное участие, а их гиперактивность являлась фактором тяжести коронавирусной инфекции. Однако можно предположить, что именно взаимодействие

этих систем было главным драйвером их активации и приводило к развитию цитокинового шторма и КИК. Такое взаимодействие между системами, скорее всего, происходило с участием нейтрофилов.

Тяжелые формы заболевания сопровождались нейтрофилезом, нетозом и повышением концентрации циркулирующих в крови нейтрофильных внеклеточных ловушек [12]. Посмертные вскрытия выявили высокую степень инфильтрации нейтрофилов в легочную ткань и наличие в ней внеклеточных ловушек. Помимо этого, сыворотка пациентов вызывала нетоз у нейтрофилов здоровых доноров [113].

У пациентов были выявлены высокие уровни IL-1 β , IL-18, которые коррелировали с тяжестью течения заболевания [99]. Кроме того, была обнаружена активация инфламмасом NLRP3 в тканях легких, моноцитах и макрофагах. Считается, что избыточная активация NLRP3 могла быть одной из причин тяжелого течения заболевания [129]. Подробнее с механизмом сборки и ролью инфламмасы NLRP3 при коронавирусной инфекции можно ознакомиться в обзоре [129].

Еще до начала пандемии было установлено, что секретированные IL-1 β и IL-18 вызывают активацию нейтрофилов и приводят к нетозу [54], а внеклеточные ловушки нейтрофилов активируют контактный путь свертывания [78]. Исследования роли нейтрофилов при коронавирусной инфекции выявили колокализацию клеточных ловушек и фактора XII, а в тканях легких и плазме наблюдалось увеличение активности фактора XII, что позволяет говорить об активации контактного пути нейтрофильными клеточными ловушками у пациентов с этим заболеванием [28]. В другой работе продемонстрировали FXII-опосредованную активацию калликреина клеточными ловушками нейтрофилов у пациентов с коронавирусом. Это позволяет утверждать, что у пациентов на фоне нейтрофилии нетоз мог приводить к мощной активации контактного пути и кинин-калликреиновой системы.

Активированный нейтрофильными внеклеточными ловушками калликреин мог, в свою очередь, активировать комплемент [26, 46], расщепляя C3 и C5 и приводя к повышению уровня C5a и C5b-9 у пациентов. Исследования показали, что C5a и C5b-9 являются активаторами нейтрофилов, которые могут привести к нетозу. Так, анафилотоксин C5a является важным хемоаттрактантом нейтрофилов [25], и увеличение его концентрации могло приводить к увеличению их числа в зоне воспаления. Помимо этого, связывание C5a с рецепторами C5aR1 на поверхности нейтрофилов стимулирует у них экспрессию тканевого фактора и нетоз [113]. Кроме того, недавняя работа показала, что C5b-9, связываясь с мембраной нейтрофила, может сам

индуцировать нетоз [64]. Также C5b-9 может активировать инфламмасому NLRP3 в некоторых типах клеток [123], что приведет к секреции интерлейкинов, активации нейтрофилов и нетозу.

Выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек, индуцированный активацией комплемента, мог, в свою очередь, активировать калликреин. Следовательно, получается механизм положительной обратной связи: комплемент \rightarrow нейтрофилы \rightarrow контактный путь \rightarrow комплемент. Схема приведена на рис. 2.

Данная положительная обратная связь является интересным примером взаимодействия систем свертывания и иммунитета. Пока что полученных данных недостаточно для количественной оценки ее роли в патогенезе коронавирусной инфекции, но предварительные исследования косвенно

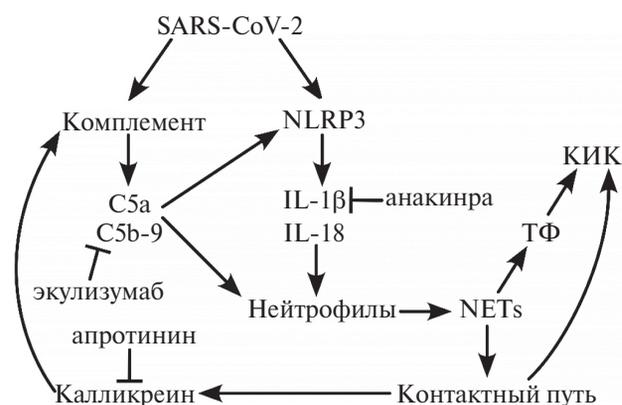


Рис. 2. Схема взаимодействия системы комплемента, контактного пути, кинин-калликреиновой системы и нейтрофилов при коронавирусной инфекции. ТФ – тканевой фактор, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, КИК – коронавирус-индуцированная коагулопатия. Вирус SARS-CoV-2 приводит к активации системы комплемента по лектиновому или классическому пути (циркулирующими иммунными комплексами), или из-за активации альтернативного пути. Также он приводит к активации инфламмасы NLRP3. Активация комплемента приводит к образованию анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса C5b-9. C5a и C5b-9 могут приводить к активации NLRP3, приводящей к образованию интерлейкинов IL-1 β и IL-18 или к активации нейтрофилов. Активация нейтрофилов интерлейкинами или C5b-9 приводит к выбросу внеклеточных ловушек нейтрофилов. Они активируют контактный путь и кинин-калликреиновую систему. Кроме того, они несут на себе тканевой фактор, который усиливает коронавирус-индуцированную коагулопатию. В результате образуется положительная обратная связь: комплемент \rightarrow нейтрофилов \rightarrow контактный путь \rightarrow комплемент. Препарат экулизумаб может ингибировать C5, что предотвращает образование C5a и C5b-9. Анакинра ингибирует рецепторы IL-1. Апротинин ингибирует калликреин.

указывают на то, что она могла быть значительной. Клинические исследования эффективности экулизумаба показали его высокую эффективность в снижении рисков летального исхода и уровня гипоксии у тяжелобольных коронавирусной инфекцией [10]. Клинические испытания апротинина – ингибитора протеаз широкого спектра, который в том числе ингибирует калликреин – показали, что его использование сокращает продолжительность госпитализации пациентов на пять суток [95]. Клинические испытания анакинры – ингибитора рецепторов IL-1 – показали ее высокую эффективность в снижении летальности и уровня воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией [22].

Помимо развития воспаления, эта положительная обратная связь могла играть важную роль в развитии КИК. Активация комплемента могла приводить к повреждению эндотелия и экспрессии тканевого фактора [121], что, в свою очередь, могло активировать свертывание по внешнему пути и приводить к развитию плазменной гиперкоагуляции. Другим важным фактором развития гиперкоагуляции могли быть нейтрофилы. Было показано, что нейтрофильные внеклеточные ловушки пациентов с COVID-19 имеют тканевой фактор, а увеличение количества внеклеточных ловушек коррелировало с увеличением числа комплексов тромбин-антитромбин у пациентов [113]. Помимо этого, активация контактного пути свертывания нейтрофильными внеклеточными ловушками тоже могла вносить вклад в развитие гиперкоагуляционного синдрома у пациентов.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие свертывания и системы комплемента является темой активных исследований. Имеющиеся данные показывают, что функция контактного пути и кинин-калликреиновой системы, скорее всего, заключается в защите организма от распространения патогенов по организму, и их взаимодействие обеспечивает решение этой задачи. Конкретные реакции, отвечающие за это взаимодействие, пока изучены недостаточно подробно, но одной из них может быть активация белков C3 и C5 комплемента калликреином.

Важную роль во взаимодействии этих систем могут играть нейтрофилы, которые могут активироваться системой комплемента, что будет приводить к нетозу. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, в свою очередь, могут активировать контактный путь и кинин-калликреиновую систему. Далее кинин-калликреиновая система может активировать систему комплемента. В результате получается положительная обратная связь: комплемент → нейтрофилы → контактный путь → комплемент. Система комплемента, кинин-калликреиновая

система, контактный путь и нейтрофилы играют ключевую роль в патогенезе коронавирусной инфекции. В связи с этим, наряду с прямыми нарушениями, вызываемыми вирусом, взаимодействие этих систем и их взаимное усиление (положительная обратная связь) также могут быть одним из важных механизмов патогенеза этой болезни. Взаимодействие комплемента, нейтрофилов и кинин-калликреиновой системы может быть дополнительным фактором сдвига плазменного звена гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции и развития коронавирус, индуцированной коагулопатии у больных. Более глубокое понимание механизмов взаимодействия плазменного звена гемостаза, кинин-калликреиновой системы и комплемента может помочь в разработке новых подходов лечения пациентов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00164).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю. и др.* Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 // Педиатрия. Журнал Им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 6. № 99. С. 62–73. <https://doi.org/20201127003353976>.
2. *Бовт Е.А., Шахиджанов С.С., Филиппова А.Е. и др.* Роль D-димера и других коагулологических показателей в диагностике нарушений системы гемостаза у пациентов с COVID-19 // Тромбоз, гемостаз и реология. 2023. Т. 3. С. 63–70. <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1070>.
3. *Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И.* Пространственная динамика свертывания крови // Российский химический журнал. 2007. Т. 1. № 51. С. 45–50.
4. *Бутылин А.А., Филиппова А.Е., Шахиджанов С.С., Атауллаханов Ф.И.* Патологии системы комплемента // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 1. № 19. С. 131–138. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-131-138>.
5. *Калинская А.И., Духин О.А., Молодцов И.А. и др.* Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией // Терапевтический архив. 2022. Т. 7. № 94. С. 876–883. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201754>.
6. *Шахиджанов С.С., Филиппова А.Е., Бутылин А.А., Атауллаханов Ф.И.* Современное представление о системе комплемента // Вопросы

- гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 3. № 18. С. 130–144. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144>.
7. *Alfaro E., Díaz-García E., García-Tovar S. et al.* Impaired Kallikrein-Kinin System in COVID-19 Patients' Severity // *Frontiers in Immunology*. 2022. № 13. P. 909342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.909342>.
 8. *Ali Y.M., Ferrari M., Lynch N.J. et al.* Lectin Pathway Mediates Complement Activation by SARS-CoV-2 Proteins // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 714511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714511>.
 9. *Amara U., Flierl M.A., Rittirsch D. et al.* Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems // *Journal of Immunology*. 2010. V. 9. № 185. P. 5628–5636. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903678>.
 10. *Annane D., Heming N., Grimaldi-Bensouda L. et al.* Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study // *EClinicalMedicine*. 2020. № 28. P. 100590. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100590>.
 11. *Balbi C., Burrello J., Bolis S. et al.* Circulating extracellular vesicles are endowed with enhanced procoagulant activity in SARS-CoV-2 infection // *EBioMedicine*. 2021. № 67. P. 103369. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103369>.
 12. *Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps // *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. V. 6. № 217. P. e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
 13. *Beltrami E., Jesty J.* The role of membrane patch size and flow in regulating a proteolytic feedback threshold on a membrane: possible application in blood coagulation // *Mathematical Biosciences*. 2001. V. 1. № 172. P. 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(01\)00064-5](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(01)00064-5).
 14. *Ben Nasr A.B., Herwald H., Müller-Esterl W., Björck L.* Human kininogens interact with M protein, a bacterial surface protein and virulence determinant // *The Biochemical Journal*. 1995. V. 305. № 1. P. 173–180. <https://doi.org/10.1042/bj3050173>.
 15. *Berends E.T.M., Gorham R.D., Ruyken M. et al.* Molecular insights into the surface-specific arrangement of complement C5 convertase enzymes // *BMC biology*. 2015. № 13. P. 93. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0203-8>.
 16. *Bhargavan B., Kanmogne G.D.* SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Induce P-Selectin and Markers of Endothelial Injury, NETosis, and Inflammation in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. V. 16. № 24. P. 12585. <https://doi.org/10.3390/ijms241612585>.
 17. *Brodsky R.A.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2014. V. 18. № 124. P. 2804–2811. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>.
 18. *Bulanov A.Y., Bulanova E.L., Simarova I.B. et al.* Integral assays of hemostasis in hospitalized patients with COVID-19 on admission and during heparin thromboprophylaxis // *PloS One*. 2023. V. 6. № 18. P. e0282939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282939>.
 19. *Burger D., Schleuning W.D., Schapira M.* Human plasma prekallikrein. Immunoaffinity purification and activation to alpha- and beta-kallikrein // *The Journal of Biological Chemistry*. 1986. V. 1. № 261. P. 324–327.
 20. *Casciola-Rosen L., Thiemann D.R., Andrade F. et al.* IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function // *JCI insight*. 2022. V. 9. № 7. P. e158362. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158362>.
 21. *Castanha P.M.S., Tuttle D.J., Kitsios G.D. et al.* Contribution of Coronavirus-Specific Immunoglobulin G Responses to Complement Overactivation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2022. V. 5. № 226. P. 766–777. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac091>.
 22. *Cavalli G., Larcher A., Tomelleri A. et al.* Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study // *The Lancet. Rheumatology*. 2021. V. 4. № 3. P. e253–e261. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6).
 23. *Cooley B.C.* The dirty side of the intrinsic pathway of coagulation // *Thrombosis Research*. 2016. № 145. P. 159–160. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.028>.

24. *Craig T., Magerl M., Levy D.S. et al.* Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet*. 2022. V. 10328. № 399. P. 945–955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02225-X).
25. *Denk S., Taylor R.P., Wiegner R. et al.* Complement C5a-Induced Changes in Neutrophil Morphology During Inflammation // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017. V. 3. № 86. P. 143–155. <https://doi.org/10.1111/sji.12580>.
26. *DiScipio R.G.* The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein // *Immunology*. 1982. V. 3. № 45. P. 587–595.
27. *Dunn J.T., Silverberg M., Kaplan A.P.* The cleavage and formation of activated human Hageman factor by autodigestion and by kallikrein // *The Journal of Biological Chemistry*. 1982. V. 4. № 257. P. 1779–1784.
28. *Englert H., Rangaswamy C., Deppermann C. et al.* Defective NET clearance contributes to sustained FXII activation in COVID-19-associated pulmonary thrombo-inflammation // *EBioMedicine*. 2021. № 67. P. 103382. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103382>.
29. *Farmer P.J., Bernier S.G., Lepage A. et al.* Permeability of endothelial monolayers to albumin is increased by bradykinin and inhibited by prostaglandins // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001. V. 4. № 280. P. L732–738. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.4.L732>.
30. *Foley J.H., Conway E.M.* Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation // *Circulation Research*. 2016. V. 9. № 118. P. 1392–1408. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>.
31. *Francischetti I.M.B., Toomer K., Zhang Y. et al.* Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in SARS-CoV-2 infection // *EClinicalMedicine*. 2021. № 39. P. 101069. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101069>.
32. *Gailani D., Broze G.J.* Factor XI activation in a revised model of blood coagulation // *Science*. 1991. V. 5022. № 253. P. 909–912. <https://doi.org/10.1126/science.1652157>.
33. *Ghebrehiwet B., Randazzo B.P., Dunn J.T., Silverberg M., Kaplan A.P.* Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment // *The Journal of Clinical Investigation*. 1983. V. 5. № 71. P. 1450–1456. <https://doi.org/10.1172/jci110898>.
34. *Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P.* Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment // *The Journal of Experimental Medicine*. 1981. V. 3. № 153. P. 665–676. <https://doi.org/10.1084/jem.153.3.665>.
35. *Goodeve A.C.* Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2015. V. 7. № 13. P. 1184–1195. <https://doi.org/10.1111/jth.12958>.
36. *Governa M., Fenoglio I., Amati M. et al.* Cleavage of the fifth component of human complement and release of a split product with C5a-like activity by crystalline silica through free radical generation and kallikrein activation // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2002. V. 3. № 179. P. 129–136. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9351>.
37. *Harpel P.C., Lewin M.F., Kaplan A.P.* Distribution of plasma kallikrein between C-1 inactivator and alpha 2-macroglobulin in plasma utilizing a new assay for alpha 2-macroglobulin-kallikrein complexes // *The Journal of Biological Chemistry*. 1985. V. 7. № 260. P. 4257–4263.
38. *Henderson M.W., Lima F., Moraes C.R.P. et al.* Contact and intrinsic coagulation pathways are activated and associated with adverse clinical outcomes in COVID-19 // *Blood Advances*. 2022. V. 11. № 6. P. 3367–3377. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006620>.
39. *Herwald H., Mörgelin M., Olsén A., et al.* Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces- a clue to serious complications in infectious diseases // *Nature Medicine*. 1998. V. 3. № 4. P. 298–302. <https://doi.org/10.1038/nm0398-298>.
40. *Heurich M., Preston R.J.S., O'Donnell V.B., et al.* Thrombomodulin enhances complement regulation through strong affinity interactions with factor H and C3b-Factor H complex // *Thrombosis Research*. 2016. № 145. P. 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.017>.

41. *Holers V.M.* Complement and its receptors: new insights into human disease // *Annual Review of Immunology*. 2014. № 32. P. 433–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120154>.
42. *Holliday Z.M., Earhart A.P., Alnijoumi M.M. et al.* Non-Randomized Trial of Dornase Alfa for Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Covid-19 // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 714833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714833>.
43. *Holter J.C., Pischke S.E., de Boer E. et al.* Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. V. 40. № 117. P. 25018–25025. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010540117>.
44. *Hoyer L.W.* Hemophilia A // *The New England Journal of Medicine*. 1994. V. 1. № 330. P. 38–47. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401063300108>.
45. *Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S. et al.* Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway // *Nature Medicine*. 2006. V. 6. № 12. P. 682–687. <https://doi.org/10.1038/nm1419>.
46. *Irmscher S., Döring N., Halder L.D. et al.* Kallikrein Cleaves C3 and Activates Complement // *Journal of Innate Immunity*. 2018. V. 2. № 10. P. 94–105. <https://doi.org/10.1159/000484257>.
47. *Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M.* Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms // *Blood*. 2019. V. 9. № 133. P. 906–918. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>.
48. *Jesty J., Beltrami E.* Positive feedbacks of coagulation: their role in threshold regulation // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005. V. 12. № 25. P. 2463–2469. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000187463.91403.b2>.
49. *Joffre J., Rodriguez L., Matthay Z.A. et al.* COVID-19-associated Lung Microvascular Endotheliopathy: A “From the Bench” Perspective // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022. V. 8. № 206. P. 961–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1774OC>.
50. *Juang L.J., Mazinani N., Novakowski S.K. et al.* Coagulation factor XII contributes to hemostasis when activated by soil in wounds // *Blood Advances*. 2020. V. 8. № 4. P. 1737–1745. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000425>.
51. *Kajdácsi E., Jandrasics Z., Veszeli N. et al.* Patterns of C1-Inhibitor/Plasma Serine Protease Complexes in Healthy Humans and in Hereditary Angioedema Patients // *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. P. 794. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00794>.
52. *Kastrup C.J., Runyon M.K., Shen F., Ismagilov R.F.* Modular chemical mechanism predicts spatiotemporal dynamics of initiation in the complex network of hemostasis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. V. 43. № 103. P. 15747–15752. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605560103>.
53. *Kavanagh D., Goodship T.H., Richards A.* Atypical hemolytic uremic syndrome // *Seminars in Nephrology*. 2013. V. 6. № 33. P. 508–530. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.003>.
54. *Keshari R.S., Jyoti A., Dubey M. et al.* Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition // *PloS One*. 2012. V. 10. № 7. P. e48111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048111>.
55. *Keshari R.S., Silasi R., Lupu C., Taylor F.B. Jr, Lupu F.* In vivo-generated thrombin and plasmin do not activate the complement system in baboons // *Blood*. 2017. V. 24. № 130. P. 2678–2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788216>.
56. *Kishimoto T.K., Viswanathan K., Ganguly T. et al.* Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system // *The New England Journal of Medicine*. 2008. V. 23. № 358. P. 2457–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803200>.
57. *Kopp A., Hebecker M., Svobodová E., Józsi M.* Factor h: a complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions // *Biomolecules*. 2012. V. 1. № 2. P. 46–75. <https://doi.org/10.3390/biom2010046>.
58. *Krisinger M.J., Goebeler V., Lu Z. et al.* Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway // *Blood*. 2012. V. 8. № 120. P. 1717–1725. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-412080>.

59. *Kurachi K., Davie E.W.* Activation of human factor XI (plasma thromboplastin antecedent) by factor XIIa (activated Hageman factor) // *Biochemistry*. 1977. V. 26. № 16. P. 5831–5839. <https://doi.org/10.1021/bi00645a030>.
60. *Labberton L., Kenne E., Long A.T. et al.* Neutralizing blood-borne polyphosphate in vivo provides safe thromboprotection // *Nature Communications*. 2016. № 7. P. 12616. <https://doi.org/10.1038/ncomms12616>.
61. *Leatherdale A., Stukas S., Lei V. et al.* Persistently elevated complement alternative pathway biomarkers in COVID-19 correlate with hypoxemia and predict in-hospital mortality // *Medical Microbiology and Immunology*. 2022. V. 1. № 211. P. 37–48. <https://doi.org/10.1007/s00430-021-00725-2>.
62. *Lim G.B.* Milestone 1: Discovery and purification of heparin // *Nature Reviews. Cardiology*. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.171>.
63. *Lipcsey M., Persson B., Eriksson O. et al.* The Outcome of Critically Ill COVID-19 Patients Is Linked to Thromboinflammation Dominated by the Kallikrein/Kinin System // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 627579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627579>.
64. *Liu X., Wang Y., Bauer A.T. et al.* Neutrophils activated by membrane attack complexes increase the permeability of melanoma blood vessels // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2022. V. 33. № 119. P. e2122716119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122716119>.
65. *Maas C., Oschatz C., Renné T.* The plasma contact system 2.0 // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2011. V. 4. № 37. P. 375–381. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1276586>.
66. *Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2020. № 220. P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
67. *Mandle R.J., Colman R.W., Kaplan A.P.* Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1976. V. 11. № 73. P. 4179–4183. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.4179>.
68. *Mannes M., Pechtl V., Hafner S. et al.* Complement and platelets: prothrombotic cell activation requires membrane attack complex-induced release of danger signals // *Blood Advances*. 2023. V. 20. № 7. P. 6367–6380. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010817>.
69. *Martens C.P., Van Mol P., Wauters J. et al.* Dysregulation of the kallikrein-kinin system in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe COVID-19 // *EBioMedicine*. 2022. № 83. P. 104195. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104195>.
70. *Matafonov A., Leung P.Y., Gailani A.E. et al.* Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model // *Blood*. 2014. V. 11. № 123. P. 1739–1746. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499111>.
71. *Mohammed B.M., Matafonov A., Ivanov I. et al.* An update on factor XI structure and function // *Thrombosis Research*. 2018. № 161. P. 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.008>.
72. *Mombouli J.V., Vanhoutte P.M.* Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1995. № 35. P. 679–705. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.35.040195.003335>.
73. *Moore K.H., Murphy H.A., George E.M.* The glycocalyx: a central regulator of vascular function // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2021. V. 4. № 320. P. R508–R518. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00340.2020>.
74. *Moore S.R., Menon S.S., Cortes C., Ferreira V.P.* Hijacking Factor H for Complement Immune Evasion // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 602277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.602277>.
75. *Moyer M.P., Tracy R.P., Tracy P.B. et al.* Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998. V. 3. № 18. P. 458–465. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.3.458>.
76. *Nilsson P.H., Johnson C., Quach Q.H. et al.* A Conformational Change of Complement C5 Is Required for Thrombin-Mediated Cleavage, Revealed by a Novel Ex Vivo Human Whole Blood Model Preserving Full Thrombin Activity // *Journal of Immunology*. 2021. V. 6. № 207. P. 1641–1651. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001471>.

77. *de Nooijer A.H., Grondman I., Janssen N.A.F. et al.* Complement Activation in the Disease Course of Coronavirus Disease 2019 and Its Effects on Clinical Outcomes // *The Journal of Infectious Diseases*. 2021. V. 2. № 223. P. 214–224. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa646>.
78. *Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al.* In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps // *Blood*. 2017. V. 8. № 129. P. 1021–1029. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722298>.
79. *Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T. et al.* Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021. № 51. P. 151682. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151682>.
80. *Oncul S., Afshar-Kharghan V.* The interaction between the complement system and hemostatic factors // *Current Opinion in Hematology*. 2020. V. 5. № 27. P. 341–352. <https://doi.org/10.1097/МОH.0000000000000605>.
81. *Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I., Saenko E.L.* Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2005. V. 2. № 3. P. 321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01128.x>.
82. *Ovanesov M.V., Krasotkina J.V., Ul'yanova L.I. et al.* Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth // *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2002. V. 1. № 1572. P. 45–57. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00278-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00278-7).
83. *Ovanesov M.V., Lopatina E.G., Saenko E.L. et al.* Effect of factor VIII on tissue factor-initiated spatial clot growth // *Thrombosis and Haemostasis*. 2003. V. 2. № 89. P. 235–242.
84. *Pangburn M.K., Müller-Eberhard H.J.* Initiation of the alternative complement pathway due to spontaneous hydrolysis of the thioester of C3 // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1983. № 421. P. 291–298. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb18116.x>.
85. *Panteleev M.A., Balandina A.N., Lipets E.N., Ovanesov M.V., Ataullakhanov F.I.* Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation // *Biophysical Journal*. 2010. V. 9. № 98. P. 1751–1761. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.01.027>.
86. *Panteleev M.A., Dashkevich N.M., Ataullakhanov F.I.* Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion // *Thrombosis Research*. 2015. V. 4. № 136. P. 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.025>.
87. *Panteleev M.A., Ovanesov M.V., Kireev D.A. et al.* Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively // *Biophysical Journal*. 2006. V. 5. № 90. P. 1489–1500. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.069062>.
88. *Parunov L.A., Liang Y., Lu Q. et al.* Thrombogenic potential of picomolar coagulation factor XIa is mediated by thrombin wave propagation // *Blood Advances*. 2023. V. 11. № 7. P. 2622–2631. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008743>.
89. *Pfister F., Vonbrunn E., Ries T. et al.* Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19 // *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. P. 594849. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594849>.
90. *Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W.* The regulation of human factor XIIa by plasma proteinase inhibitors // *The Journal of Biological Chemistry*. 1985. V. 3. № 260. P. 1723–1729.
91. *Pokhilko A.V., Ataullakhanov F.I.* Contact activation of blood coagulation: trigger properties and hysteresis. Kinetic recognition of foreign surfaces upon contact activation of blood coagulation: a hypothesis // *Journal of Theoretical Biology*. 1998. V. 2. № 191. P. 213–219. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1997.0584>.
92. *Ponczek M.B., Gailani D., Doolittle R.F.* Evolution of the contact phase of vertebrate blood coagulation // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008. V. 11. № 6. P. 1876–1883. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03143.x>.
93. *Puy C., Pang J., Reitsma S.E. et al.* Cross-Talk between the Complement Pathway and the Contact Activation System of Coagulation: Activated Factor XI Neutralizes Complement Factor H // *Journal of Immunology*. 2021. V. 8. № 206. P. 1784–1792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000398>.

94. *RECOVERY Collaborative Group*. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. 2022. V. 10320. № 399. P. 143–151.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0).
95. *Redondo-Calvo F.J., Padín J.F., Muñoz-Rodríguez J.R. et al.* Aprotinin treatment against SARS-CoV-2: A randomized phase III study to evaluate the safety and efficacy of a pan-protease inhibitor for moderate COVID-19 // *European Journal of Clinical Investigation*. 2022. V. 6. № 52. P. e13776.
<https://doi.org/10.1111/eci.13776>.
96. *Revak S.D., Cochrane C.G., Johnston A.R., Hugli T.E.* Structural changes accompanying enzymatic activation of human Hageman factor // *The Journal of Clinical Investigation*. 1974. V. 3. № 54. P. 619–627.
<https://doi.org/10.1172/JCI107799>.
97. *Ricklin D., Reis E.S., Lambris J.D.* Complement in disease: a defence system turning offensive // *Nature Reviews. Nephrology*. 2016. V. 7. № 12. P. 383–401.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>.
98. *Riewald M., Himmelreich G., Breindl P., Neuhaus P., Riess H.* Soluble thrombomodulin levels during orthotopic liver transplantation // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1993. V. 3. № 19. P. 246–249.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-994034>.
99. *Rodrigues T.S., de Sá K.S.G., Ishimoto A.Y. et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients // *The Journal of Experimental Medicine*. 2021. V. 3. № 218. P. e20201707.
<https://doi.org/10.1084/jem.20201707>.
100. *Rosing J., Tans G., Govers-Riemslog J.W., Zwaal R.F., Hemker H.C.* The role of phospholipids and factor Va in the prothrombinase complex // *The Journal of Biological Chemistry*. 1980. V. 1. № 255. P. 274–283.
101. *Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta V.* Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 9. P. 1220.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9091220>.
102. *Saito H., Matsushita T., Kojima T.* Historical perspective and future direction of coagulation research // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011. № 9 Suppl 1. P. 352–363.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04362.x>.
103. *Schmaier A.A., Pajares Hurtado G.M., Manickas-Hill Z.J. et al.* Tie2 activation protects against prothrombotic endothelial dysfunction in COVID-19 // *JCI insight*. 2021. V. 20. № 6. P. e151527.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.151527>.
104. *Schmidt C.Q., Herbert A.P., Kavanagh D. et al.* A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H // *Journal of Immunology*. 2008. V. 4. № 181. P. 2610–2619.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2610>.
105. *Schrottmaier W.C., Assinger A.* The Concept of Thromboinflammation // *Hamostaseologie*. 2024. V. 1. № 44. P. 21–30.
<https://doi.org/10.1055/a-2178-6491>.
106. *Scott C.F., Silver L.D., Schapira M., Colman R.W.* Cleavage of human high molecular weight kininogen markedly enhances its coagulant activity. Evidence that this molecule exists as a procofactor // *The Journal of Clinical Investigation*. 1984. V. 4. № 73. P. 954–962.
<https://doi.org/10.1172/JCI111319>.
107. *Silasi R., Keshari R.S., Lupu C. et al.* Inhibition of contact-mediated activation of factor XI protects baboons against *S aureus*-induced organ damage and death // *Blood Advances*. 2019. V. 4. № 3. P. 658–669.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018029983>.
108. *Silasi R., Keshari R.S., Regmi G. et al.* Factor XII plays a pathogenic role in organ failure and death in baboons challenged with *Staphylococcus aureus* // *Blood*. 2021. V. 2. № 138. P. 178–189.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020009345>.
109. *Sim R.B., Schwaeble W., Fujita T.* Complement research in the 18th–21st centuries: Progress comes with new technology // *Immunobiology*. 2016. V. 10. № 221. P. 1037–1045.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.06.011>.
110. *Sim R.B., Twose T.M., Paterson D.S., Sim E.* The covalent-binding reaction of complement component C3 // *The Biochemical Journal*. 1981. V. 1. № 193. P. 115–127.
<https://doi.org/10.1042/bj1930115>.
111. *Sinauridze E.I., Kireev D.A., Popenko N.Y. et al.* Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets // *Thrombosis and Haemostasis*. 2007. V. 3. № 97. P. 425–434.

112. *Sinkovits G., Mező B., Réti M. et al.* Complement Overactivation and Consumption Predicts In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Infection // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 663187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663187>.
113. *Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A. et al.* Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. V. 11. № 130. P. 6151–6157. <https://doi.org/10.1172/JCI141374>.
114. *Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. et al.* Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration // *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2018. V. 1. № 314. P. L17–L31. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>.
115. *Spadaro S., Fogagnolo A., Campo G. et al.* Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients // *Critical Care*. 2021. V. 1. № 25. P. 74. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03499-4>.
116. *Stanne T.M., Pedersen A., Gisslén M., Jern C.* Low admission protein C levels are a risk factor for disease worsening and mortality in hospitalized patients with COVID-19 // *Thrombosis Research*. 2021. № 204. P. 13–15. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.016>.
117. *Sun H., Wang X., Degen J.L., Ginsburg D.* Reduced thrombin generation increases host susceptibility to group A streptococcal infection // *Blood*. 2009. V. 6. № 113. P. 1358–1364. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170506>.
118. *Tait J.F., Fujikawa K.* Primary structure requirements for the binding of human high molecular weight kininogen to plasma prekallikrein and factor XI // *The Journal of Biological Chemistry*. 1987. V. 24. № 262. P. 11651–11656.
119. *Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al.* Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. V. 10. № 76. P. 970–979. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>.
120. *Tankersley D.L., Finlayson J.S.* Kinetics of activation and autoactivation of human factor XII // *Biochemistry*. 1984. V. 2. № 23. P. 273–279. <https://doi.org/10.1021/bi00297a016>.
121. *Tedesco F., Pausa M., Nardon E. et al.* The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity // *The Journal of Experimental Medicine*. 1997. V. 9. № 185. P. 1619–1627. <https://doi.org/10.1084/jem.185.9.1619>.
122. *Terentyeva V.A., Sveshnikova A.N., Panteleev M.A.* Kinetics and mechanisms of surface-dependent coagulation factor XII activation // *Journal of Theoretical Biology*. 2015. № 382. P. 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.07.001>.
123. *Triantafyllou K., Hughes T.R., Triantafyllou M., Morgan B.P.* The complement membrane attack complex triggers intracellular Ca²⁺ fluxes leading to NLRP3 inflammasome activation // *Journal of Cell Science*. 2013. V. Pt 13. № 126. P. 2903–2913. <https://doi.org/10.1242/jcs.124388>.
124. *Van de Veerdonk F.L., Kouijzer I.J.E., de Nooijer A.H. et al.* Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19 // *JAMA network open*. 2020. V. 8. № 3. P. e2017708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17708>.
125. *Van de Veerdonk F.L., Netea M.G., Van Deuren M. et al.* Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome // *eLife*. 2020. № 9. P. e57555. <https://doi.org/10.7554/eLife.57555>.
126. *Verhamme P., Yi B.A., Segers A. et al.* Abrelcimab for Prevention of Venous Thromboembolism // *The New England Journal of Medicine*. 2021. V. 7. № 385. P. 609–617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105872>.
127. *Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M., Reitsma P.H.* New fundamentals in hemostasis // *Physiological Reviews*. 2013. V. 1. № 93. P. 327–358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>.
128. *Veszeli N., Kőhalmi K.V., Kajdácsi E. et al.* Complete kinetic follow-up of symptoms and complement parameters during a hereditary angioedema attack // *Allergy*. 2018. V. 2. № 73. P. 516–520. <https://doi.org/10.1111/all.13327>.
129. *Vora S.M., Lieberman J., Wu H.* Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19 // *Nature Reviews. Immunology*. 2021. V. 11.

- № 21. P. 694–703.
<https://doi.org/10.1038/s41577-021-00588-x>.
130. Xu S.-W., Ilyas I., Weng J.-P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023. V. 4. № 44. P. 695–709.
<https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.
131. Yu J., Yuan X., Chen H. et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition // *Blood*. 2020. V. 18. № 136. P. 2080–2089.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020008248>.
132. Zinellu A., Mangoni A.A. Serum Complement C3 and C4 and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression // *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. P. 696085.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696085>.

Complement System, Plasma Coagulation, Their Interaction and Role in the Pathogenesis of Coronavirus Infection

S. S. Shakhidzhanov^{1, 2, *}, A. E. Filippova^{1, 2, **}, F. I. Ataulakhanov^{1, ***}, A. G. Rumyantsev^{2, ****}

¹*Federal State Budgetary Institution of Science, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 109029 Russia*

²*Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 117198 Russia*

Abstract – The interaction between plasma coagulation and the complement system is a topic of active research, but it remains poorly understood. Nevertheless, it may have played a significant role in the pathogenesis of coronavirus infection. This review describes the complement system, the plasma coagulation pathway, including the extrinsic and intrinsic (contact) activation pathways, the kallikrein-kinin system, their role in protecting the body, as well as studies on the direct interaction between these systems. The review also outlines the scheme and role of these interactions in coronavirus infection. Available data suggest that the direct interaction between plasma coagulation and the complement system is extremely limited and is most likely mediated by complement activation through kallikrein. This may be important for protecting the body and highlights the role of the contact pathway as part of the innate immune system. During coronavirus infection, complement system activation could be enhanced by the activation of the contact pathway and the kallikrein-kinin system, which, in turn, may amplify complement activity. Neutrophils played an important role in this interaction. Mutual activation of these systems could have been one of the reasons for the severity of coronavirus disease.

Keywords: Complement system, plasma hemostasis, kallikrein-kinin system, coronavirus infection.