



Обзор

Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение

Литвинов Р.И.^{1,2} • Пешкова А.Д.²

Литвинов Рустем Игоревич – д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета¹; профессор кафедры биохимии и биотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Белково-клеточные взаимодействия»²

Пешкова Алина Дмитриевна – аспирант кафедры биохимии и биотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Белково-клеточные взаимодействия»²

✉ 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 885 97 87.
E-mail: alinapeshkova@list.ru

Обзор представляет собой первое систематическое описание самопроизвольного сжатия сгустков крови, известного под названием ретракции, или контракции. Движущая сила этого процесса – сокращение актомиозинового комплекса внутри активированных тромбоцитов. Сократительная сила тромбоцитов передается через фокальные контакты на волокна фибрина, вызывая компактизацию трехмерной фибриновой сети и заключенных в ней эритроцитов. Главными структурными последствиями контракции сгустков крови считаются перераспределение фибрино-тромбоцитарных агрегатов на поверхность сгустка и компрессия эритроцитов в центре сгустка, их деформация с образованием многогранников (полиэдров), названных полиэдротитами. Наличие морфологических признаков контракции в *ex vivo* тромбах и тромботических эмболах разной локализации свидетельствует о том, что они претерпевают прижизненную внутрисосудистую контракцию *in vivo*. Патогенетические последствия контракции тромбов могут быть разными. Так, степень контракции тромба изменяет просвет сосуда и тем самым модулирует локальную гемодинамику в области тромботической окклюзии; сжатие тромба меняет его порозность и проницаемость для фибринолитических ферментов; степень уплотнения может определять риск эмболизации, то есть отрыва тромба. Клинические исследования показали, что в крови больных с (про)тромботическими состояниями, такими как ишемический инсульт, венозный тромбоз, системная красная волчанка, контрактильная способность сгустков существенно угнетена вследствие дисфункции тромбоцитов, обусловленной их хронической гиперактивацией и энергетическим

истощением. Контракция сгустков существенно зависит от белкового и клеточного состава крови, в частности, высокий гематокрит и гиперфибриногенемия угнетают контракцию, а активированные моноциты усиливают сокращение тромбоцитов путем экспрессии тканевого фактора и усиления генерации тромбина. Степень нарушения контракции сгустков крови при тромботических состояниях в целом коррелирует с тяжестью заболевания, что указывает на патогенетическое значение контракции. Достоверное снижение степени контракции у пациентов с легочной тромбоэмболией по сравнению с изолированным венозным тромбозом косвенно подтверждает, что менее сжатый тромб более склонен к эмболизации. Это говорит о потенциальном диагностическом и прогностическом значении лабораторного теста на контракцию сгустков крови как признака текущей или угрожающей тромбоэмболии. По совокупности имеющихся данных, контракция сгустков крови и тромбов представляет собой недооцененный и малоизученный процесс, который имеет большое патогенетическое и клиническое значение при тромбозах и предтромботических состояниях различной этиологии.

Ключевые слова: контракция сгустка крови, ретракция сгустков, тромбоциты, свертывание крови, фибрин, тромбоз

Для цитирования: Литвинов РИ, Пешкова АД. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):662–71. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.

Поступила 04.03.2018;
принята к публикации 18.04.2018

¹ Пенсильванский университет; 19104, Пенсильвания, Филадельфия, бульвар Кюри, 421, Соединенные Штаты Америки

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация



Механобиология гемостаза и тромбоза относится к новым и перспективным направлениям гемостазиологии – учения о свертывании крови. Внутри этой бурно развивающейся области есть проблема, которая по ряду причин незаслуженно выпала из поля зрения клиницистов. Это проблема спонтанного сжатия сгустков крови и тромбов – последней стадии гемокоагуляции. Цель обзора – дать современное представление о механическом ремоделировании сгустков крови и тромбов и показать важность этого процесса для клинической медицины.

Контракция (ретракция) сгустков крови и ее потенциальное клиническое значение

Известно, что сгусток крови вскоре после образования выделяет сыворотку и начинает уменьшаться в объеме; этот процесс получил название ретракции, или контракции (рис. 1). Действительно, эти два термина близки по значению, при этом чаще используется выражение «ретракция сгустка». Тем не менее мы считаем, что слово «контракция» (сокращение, стягивание, сжимание) более точно отражает уменьшение объема сгустка крови под действием контрактильных, то есть сократительных, белков активированных тромбоцитов [1].

Феномен контракции сгустка используется почти исключительно как способ получения сыворотки крови для клиничко-биохимических исследований. Между тем, есть веские основания полагать, что контракция происходит не только в пробирке, но также в ране и внутри кровеносных сосудов, если там образовался гемостатический сгусток или тромб. Если это так, то контракция сгустка крови или тромба может иметь важное патогенетическое и клиническое значение.

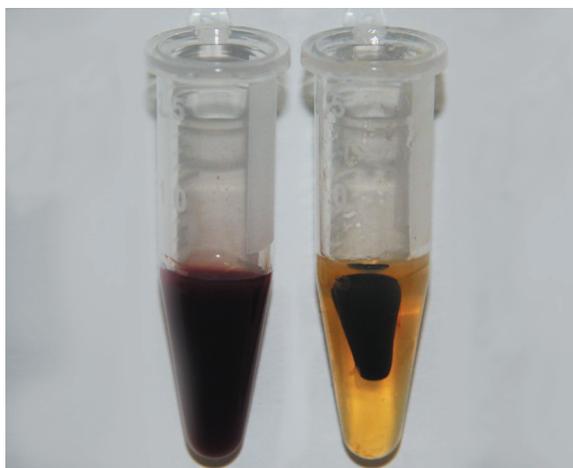


Рис. 1. Сгусток крови до (слева) и после контракции

Вот несколько гипотетических последствий контракции, которые *a priori* могут повлиять на исход тромбоза или кровотечения:

- стягивание краев раны и, как следствие, улучшение гемостаза и препятствие раневой инфекции;
- уменьшение тромботической обтурации сосуда и восстановление кровотока в обход тромба;
- вероятность эмболизации тромба в зависимости от степени его контракции, то есть уплотнения и обусловленной этим целостности и устойчивости к разрыву;
- изменение чувствительности сжатого (компактного) сгустка к фибринолизу и тромболитической терапии;
- возможность и полнота механической тромбэктомии в зависимости от плотности тромба.

Несмотря на потенциальную важность этого явления, систематическое изучение контракции сгустков крови до последнего времени не проводилось, отчасти из-за несовершенства существующих методов регистрации и количественной оценки этого процесса, а главное – вследствие недооценки его патогенетической и клинической роли.

Активированные тромбоциты как движущая сила контракции сгустков крови

Контракция происходит благодаря активированным тромбоцитам, прилипшим к волокнам фибрина, которые образуют вязкоэластический каркас сгустка или тромба. В тромбоцитах миозин II взаимодействует с актином, что приводит к сокращению клеток по механизму, похожему на мышечное сокращение [2]. Сила, которую развивает единичный тромбоцит, составляет ~29 нН [2], а в сгустке давление может достигать 23–30 дин/см² [3]. Критическая важность сократительного аппарата тромбоцитов очевидна при генетических дефектах миозина II, когда контракции сгустков не происходит. При этом наблюдается кровоточивость и нарушена стабильность тромбов, несмотря на нормальные показатели агрегации тромбоцитов [4], что косвенно указывает на важную роль контракции сгустков в гемостазе и тромбозе.

Во время активации тромбоцитов полимеризованный актин через белки фокальных контактов передает сокращение на фибриновые волокна, к которым тромбоциты прикреплены через интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ [1, 5]. Сложные биомеханические взаимодействия между активными тромбоцитами и фибрином приводят к тому, что фибриновая сеть уплотняется, сжимается и объем всего сгустка существенно уменьшается.

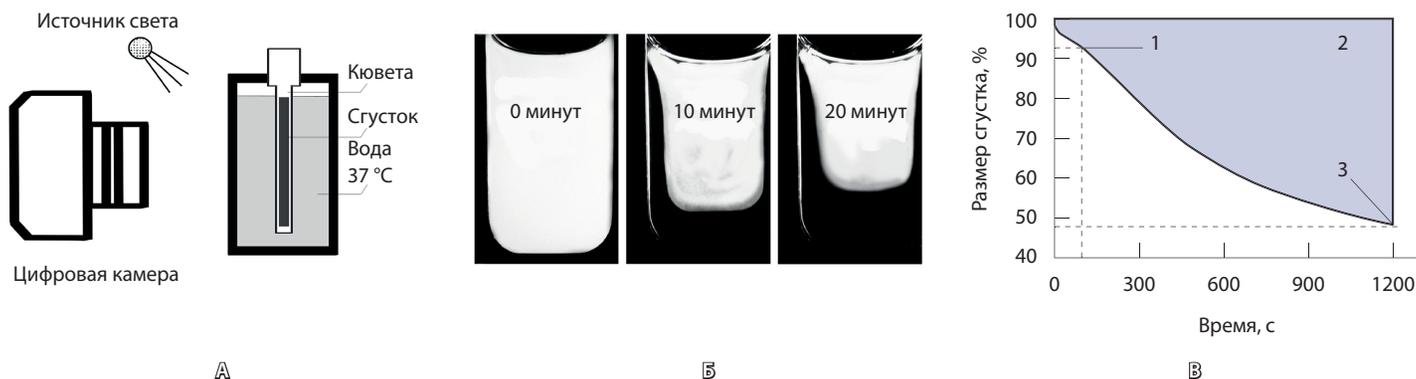


Рис. 2. Аппаратный метод изучения кинетики контракции сгустков крови. Свертывание цельной цитратной крови и активация тромбоцитов инициируются одновременно добавлением тромбина и ионов кальция, после чего плоская кювета с кровью помещается в термостатируемый оптический регистратор (А). Серия фотографий сгустка (Б) анализируется с помощью программы, которая строит кинетическую кривую (В) и рассчитывает параметры контракции: 1 – лаг-период (время, необходимое для уменьшения размера сгустка менее 95% от исходного); 2 – размер сгустка в конечной точке относительно исходного (степень контракции), 3 – площадь над кинетической кривой (отражающая механическую работу тромбоцитов по сжатию сгустка)

Методы изучения контракции сгустков крови

Существующие методы изучения контракции сгустков крови подразделяются на две группы. К первой группе относятся тесты, в которых степень контракции определяется или путем сравнения размера сгустка до и после сжатия, или по объему выделившейся сыворотки. Преимущество этих методов – в их простоте, а недостаток – в неточности измерений и отсутствии данных о кинетике процесса контракции. Ко второй группе относятся аппаратные методы, в которых непрерывно регистрируется сила сокращения, генерируемая тромбоцитами. Для прямого измерения сократительной силы в сгустке были разработаны приборы Hemodyne [6] и отечественный ретрактометр (ретрактограф) АГК1-02М [7]. С их помощью были проведены интересные исследования по биомеханике сгустков крови, в том числе при патологии [3, 7], однако распространения эти приборы не получили. Тромбоэластография (тромбоэластометрия) – метод определения вязкоэластических свойств сгустка в динамике – чувствительна к контракции, поэтому между максимальной амплитудой на тромбоэластограмме и силой контракции сгустков выявлена высокая степень корреляции [8].

Нами разработан количественный метод изучения кинетики контракции сгустка крови, основанный на автоматическом измерении размера сгустка в процессе его сжатия (рис. 2) и сочетающий простоту оптических методов с возможностью динамической регистрации процесса [9]. Уменьшение сгустка в размере фиксируется с помощью серийно выпускаемого Регистратора тромбодинамики фирмы «ГемаКор» (Москва), который

изначально предназначен для изучения пространственного роста сгустка в плазме крови [10].

Влияние состава крови на контракцию сгустков

При решающем значении сократительной способности тромбоцитов контракция сгустка существенно зависит от клеточного и белкового состава крови. После функционального состояния тромбоцитов вторым по важности параметром, определяющим контракцию сгустков, является количество тромбоцитов в крови. Показано, что значение примерно 75 000 /мкл – это критический уровень тромбоцитов в плазме, ниже которого контракция не происходит, а увеличение числа тромбоцитов до 500 000 /мкл сопровождается прогрессирующим многократным ускорением и увеличением степени контракции [9]. Следовательно, любые изменения количества тромбоцитов в крови в сторону как увеличения, так и уменьшения могут приводить, соответственно, к усиленной или ослабленной контракции сгустков крови. На этом основано определение степени ретракции /контракции сгустков крови как интегрального показателя функции тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий и тромбоцитопении.

Наряду с функциональным потенциалом и количеством тромбоцитов контракция сгустков прямо зависит от степени активации тромбоцитов. Последняя, в свою очередь, определяется концентрацией биохимического стимула в крови. Данная закономерность отчетливо видна на примере тромбина, предположительно, самого сильного физиологического стимулятора тромбоцитов. При высокой активности экзогенного тромбина в крови (5–10 Ед/мл) степень и скорость



контракции существенно выше, чем при низкой активности (0,5 Ед/мл) [9]. Это связано с возбуждением большего или меньшего количества тромбоновых рецепторов, которые через внутриклеточные сигнальные системы активируют киназы, фосфорилирующие миозин IIa и вызывающие сокращение [11].

Содержание эритроцитов в сгустках и тромбах варьирует в больших пределах, что со времен Рудольфа Вирхова позволяет условно делить тромбы на «белые» (бедные эритроцитами, обычно артериальные) и «красные» (богатые эритроцитами, обычно венозные). Поскольку эритроциты сами по себе обладают механической резистентностью, контракция сгустка крови находится в обратной зависимости от гематокрита, то есть более высокое содержание эритроцитов в крови тормозит контракцию [9]. Интересно, что контракция зависит не только от количества, но и от качества эритроцитов. Если ригидность эритроцитов повышена, как, например, при серповидноклеточной анемии, степень контракции снижена по сравнению с нормальными эритроцитами.

Влияние лейкоцитов на контракцию изучено мало, при этом при воспалительном тромбозе, как известно, содержание нейтрофилов и моноцитов в сгустках и тромбах может быть весьма значительным [12, 13]. Показано, что *in vitro* активированные моноциты усиливают контракцию сгустка крови; этот эффект обусловлен экспрессией тканевого фактора, а он вызывает генерацию эндогенного тромбина, стимулирующего сократительную активность тромбоцитов. Следовательно, воспалительные клетки крови могут модулировать кровоток в сосудах путем изменения размера тромба, образованного в очаге воспаления.

Масса фибрина, выполняющего роль механического каркаса, определяется уровнем фибриногена в крови, который является важным модулятором контракции сгустков. В диапазоне концентраций фибриногена в плазме от 0,5 до 5 мг/мл происходит значительное (до 60%) дозозависимое снижение степени контракции сгустка крови [9].

Установлено, что ковалентная сшивка фибрина, катализируемая фактором XIIIa, увеличивает механическую эластичность фибриновых волокон и всего сгустка, а несшитый сгусток характеризуется высокой пластичностью, то есть способностью к необратимой деформации. В отсутствие активности фактора XIIIa контракция сгустка крови частично нарушается и такой сгусток не может удерживать эритроциты, они начинают выпадать наружу [14].

Таким образом, контракция сгустков крови представляет собой многофакторный процесс,

в котором участвуют многие компоненты крови, способные модулировать полноту и скорость контракции сгустков в широких пределах.

Влияние контракции сгустков крови на фибринолиз

Растворение фибринового каркаса сгустков и тромбов, или фибринолиз, происходит после превращения неактивного плазминогена в активный плазмин под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA). Прикрепленный к фибрину плазмин расщепляет волокна фибрина и приводит к тому, что сгусток, лишенный трехмерного механического каркаса, распадается и исчезает [15]. Помимо естественного фибринолиза, который происходит «изнутри» сгустка или тромба, в медицине широко применяется терапевтический тромболизис, когда активатор плазминогена (обычно t-PA или его аналоги) вводится в кровоток и растворение начинается «снаружи» тромба. Исследования, проведенные на моделях фибринолиза и тромболизиса *in vitro*, указывают на то, что в присутствии тромбоцитов образуются сгустки, как правило, более устойчивые к расщеплению, чем бестромбоцитные сгустки [16–18]. Это связано с контракцией сгустков под действием активированных тромбоцитов. Однако механизмы этой резистентности к лизису до сих пор не ясны, кроме очевидной низкой порозности сжатого сгустка и, как следствие, плохой проницаемости для фибринолитиков.

Вместе с тем есть и противоположные сведения, указывающие на то, что сжатый сгусток лизируется быстрее, чем «рыхлый», то есть не подвергнутый контракции [18, 19]. Противоречивость данных о связи контракции сгустков и их чувствительности к лизису объясняется влиянием на эффективность фибринолиза большого числа разнонаправленных факторов. Важно, является ли фибринолиз «внутренним», или эндогенным, когда активатор плазминогена есть в крови изначально и начинает действовать сразу после полимеризации фибрина, или «внешним», когда активатор плазминогена добавлен извне, уже после образования и сжатия сгустка. Имеют значение структура и свойства отдельных волокон фибрина, такие как их толщина и механическое натяжение (тормозит лизис) [20], локальная концентрация и соотношение про- и антифибринолитических агентов, а также целый ряд других факторов, которые в совокупности определяют, замедлится или ускорится расщепление сгустка крови после его контракции.

Связь между контракцией и фибринолизом потенциально имеет большое клиническое значение

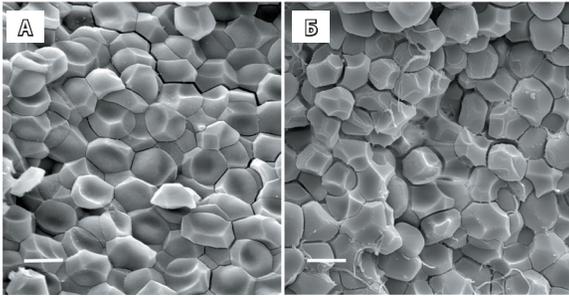


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия, показывающая деформированные эритроциты, или полиэдроциты, по форме близкие к многограннику (полиэдру). Полиэдроциты обнаруживаются после контракции сгустка крови *in vitro* (А), а также в составе венозного тромба *ex vivo*, извлеченного при тромбэктомии (Б). Линейки – 5 микрометров

при тромботических состояниях, так как способна определять возможность и эффективность естественного или искусственного растворения тромба в зависимости от сроков его формирования, активности и числа тромбоцитов, состава крови и других факторов, прямо или косвенно влияющих на полноту контракции.

Состав и структура контрактированных сгустков крови *in vitro*. Полиэдроциты

Все три главные составные части сгустков и тромбов – эритроциты, тромбоциты и фибрин – претерпевают существенные изменения в процессе контракции. Активированные тромбином тромбоциты сначала агрегируют и образуют филоподии, прикрепляются к волокнам фибрина, а потом теряют секреторные гранулы и уменьшаются в размере, вплоть до распада на фрагменты. При активации тромбоцитов образуется множество мембранных микровезикул, которые прикрепляются к фибриновым волокнам и модифицируют их структуру и свойства. Помимо компактизации при сжатии сгустка происходит перераспределение его состава таким образом, что большая часть фибрина и связанных с ним тромбоцитов оказываются на периферии, тогда как середину сгустка образуют почти исключительно эритроциты [21]. На срезе сжатого сгустка крови методами электронной и конфокальной микроскопии были обнаружены эритроциты, имеющие форму многогранника, или полиэдра, поэтому они были названы полиэдроцитами (англ. polyhedrocytes) (рис. 3А) [21]. Образование полиэдроцитов обусловлено их компрессией под действием силы сжатия, генерируемой фибрино-тромбоцитарным комплексом.

Наиболее очевидное физиологическое следствие компактной упаковки деформированных эритроцитов состоит в том, что это делает сгусток плотным и непроницаемым, в том числе для патогенов и фибринолитических ферментов. Интересно, что полиэдроциты, впервые описанные только в XXI в., являются новым морфологическим

вариантом эритроцитов, которые изучаются под микроскопом со времен Антони ван Левенгука.

Доказательства контракции обтурационных тромбов и тромботических эмболов *in vivo*

Учитывая, что контракция сгустков крови *in vitro* имеет характерные структурные признаки, а именно компрессионную деформацию эритроцитов и скопление фибрина на периферии сгустка, можно считать эти изменения объективными морфологическими критериями контракции и использовать их для выявления контракции сгустков крови и тромбов *in vivo*. Другими словами, используя описанные структурные характеристики как маркеры контракции, можно целенаправленно исследовать состав и строение *ex vivo* тромбов и сгустков крови, чтобы показать возможность их контракции в организме человека. Насколько нам известно, систематических исследований, доказывающих факт прижизненной контракции обтурационных тромбов и тромботических эмболов, до последнего времени не было. Нам известна одна работа 1971 г., в которой на гистологических препаратах и электронограммах сжатого сгустка и тромба видны полигональные клетки и скопление фибрина на периферии [22], однако результаты этой публикации остались не замеченными и не послужили толчком к изучению контракции при тромбозах.

Образование полиэдроцитов внутри тромба впервые было тесно увязано с контракцией *in vivo* при сравнительной электронной микроскопии «пробирочных» сжатых сгустков крови и коронарных тромбов, извлеченных путем аспирации у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [21]. И хотя эритроциты составляли всего порядка 1/10 объема тромба, само наличие полиэдроцитов внутри тромба доказывает, что тромб претерпел механическое сжатие, то есть контракцию. Это наблюдение было вскоре подтверждено при исследовании ультраструктуры коронарных тромбов, которые содержали заметное количество полиэдроцитов [23, 24].

Прицельное изучение клеточного состава на срезе венозных тромбов показало, что полиэдроциты составляют по меньшей мере 40% всех эритроцитов (рис. 3Б). Кроме того, обнаружены частично деформированные эритроциты, имеющие промежуточную форму между обычными двояковогнутыми клетками и полностью сформированными многогранниками. Таким образом, частично или полностью деформированные эритроциты в совокупности составляют 80% эритроцитов в составе венозных тромбов [25].



Морфологические признаки прижизненной контракции обнаружены и в тромботических эмболах легочной артерии, полученных при аутопсии. Гистологически и электронномикроскопически эмболы характеризуются наличием деформированных эритроцитов в форме многогранника и перераспределением фибрина в область периферии, что говорит о прижизненном сжатии первичных венозных тромбов и/или тромботических эмболов. В одном исследованном эмболе структурные признаки контракции отсутствовали, что могло быть или результатом нарушения контракции при жизни, например, под действием антитромбоцитарных препаратов, или следствием посмертных изменений, например, растворения фибринового каркаса с последующим распадом компактно упакованного ядра, состоящего из эритроцитов. Вопрос о связи контракции первичного венозного тромба и тромботического эмбола остается открытым, так же как и о вероятности отрыва части материнского тромба в зависимости от степени его компактизации.

Таким образом, по совокупности имеющихся данных можно утверждать: контракция сгустков и тромбов происходит не только *in vitro*, но и внутри кровеносных сосудов, что позволяет считать ее реальным патофизиологическим процессом.

Изменение контракции сгустков крови при тромбозах и предтромботических состояниях

Степень контракции тромбов может быть важным патогенетическим фактором, влияющим на течение и исход тромбоза. Если тяжесть тромбоза определяется прежде всего локализацией и диаметром окклюзированного сосуда, то степень обструкции зависит от способности тромба к контракции и играет существенную роль в локальной гемодинамике. По закону Пуазейля, если тромб перекрывает просвет сосуда на 80%, объемная скорость кровотока уменьшится до 4% от исходного уровня, то есть без тромба. Вместе с тем если степень сжатия тромба увеличится всего на 1/10 его начального объема, кровотоки возрастут в 1,6 раза. Поскольку возможность контракции тромбов *in vivo* доказана, а ее потенциальное клиническое значение очевидно, важно знать, как меняется способность сгустков и тромбов к контракции при патологических состояниях, ассоциированных с тромбозом.

Первое систематическое исследование контракции сгустка крови как потенциального тромботического механизма было осуществлено при ишемическом инсульте [26]. Как известно, при

этом заболевании тромб или тромботический эмбол перекрывают церебральный артериальный кровоток, вызывая ишемию участка мозга, последствия которой зависят от локализации сосуда и степени его окклюзии. Церебральные тромбы содержат фибрино-тромбоцитарную сеть, и, вопреки расхожему представлению о «белых» артериальных тромбах, объемная доля эритроцитов в них превышает 30% [27]. По нашим неопубликованным данным, тромбы или эмболы, аспирированные из мозговых артерий у больных ишемическим инсультом, содержат много полиэритроцитов в центральной части и скопления фибрина на периферии тромба, следовательно, эти тромбы/эмболы претерпевают контракцию, как и тромбы другой локализации.

При исследовании кинетики контракции сгустков, полученных из крови больных ишемическим инсультом, было обнаружено существенное замедление и снижение степени контракции по сравнению со сгустками из крови здоровых доноров [25]. Этот результат оказался неожиданным, поскольку ишемический инсульт – патологическое состояние, ассоциированное с высокой прокоагулянтной активностью, тромбинемией и активацией тромбоцитов, следовательно, *a priori* наиболее вероятным представлялось усиление, а не угнетение сократительной активности тромбоцитов. Снижение контракции сгустков при ишемическом инсульте обнаружило сравнительно высокую степень корреляции с тяжестью инсульта и его этиологией, а также со многими лабораторными параметрами, включая умеренную тромбоцитопению и гиперфибриногемию, что частично объясняет снижение контракции и подтверждает вероятную патогенетическую роль нарушений контракции при инсульте.

Снижение способности сгустков крови к контракции оказалось характерным и для венозного тромбоза [25]. Клинические параллели выявили чрезвычайно важную особенность: у пациентов с тромбозом легочной артерии степень и скорость контракции достоверно снижены по сравнению с больными, имеющими изолированный венозный тромбоз, что свидетельствует о связи угнетенной контракции с эмбологенностью тромбов. Данное предположение подтверждается тем, что нарушения контракции прямо коррелируют с размерами эмбологенной флотирующей части венозного тромба. Эти наблюдения впервые указывают на вероятную патогенетическую роль контракции сгустков и тромбов как фактора эмбологенности тромбов, а также на принципиальную возможность использования степени контракции

в качестве диагностического и прогностического теста в отношении тромбоэмболических осложнений тромбоза глубоких вен.

Поиск фундаментальных причин и механизмов нарушения сокращения сгустков крови при тромботических состояниях – ишемическом инсульте и венозном тромбозе – привел к обнаружению закономерности, которая объясняет кажущуюся парадоксальность этого явления. Исследование функционального состояния тромбоцитов, выделенных из крови больных с тромбозами, выявило два взаимосвязанных факта: 1) большая часть тромбоцитов изначально активирована и 2) тромбоциты из крови больных частично рефрактерны, то есть их реакция на активирующий стимул во много раз снижена по сравнению с нормальными тромбоцитами [26]. Сочетание этих признаков позволило предположить, что снижение сокращения сгустков крови при тромбозе – прежде всего следствие хронической, персистирующей активации тромбоцитов, приводящей к их энергетическому истощению и дисфункции, включая снижение АТФ-зависимой сократительной способности.

Эта гипотеза была подтверждена при исследовании сокращения сгустков крови, которая оказалась нарушенной при аутоиммунной патологии, а именно при системной красной волчанке [28]. Это заболевание характеризуется предрасположенностью к тромбозу, которая связана в первую очередь с иммунной активацией тромбоцитов под действием циркулирующих в крови комплексов, образованных аутоантителами и множественными аутоантигенами. Поскольку сокращения при системной красной волчанке коррелирует с титром антиядерных антител к ДНК, кинетика сокращения сгустков крови была изучена в присутствии очищенных анти-ДНК-антител, выделенных из крови больных. Вслед за кратковременной стимуляцией сократительной функции тромбоцитов в пределах минут антитела к ДНК вызывают угнетение сокращения на более поздних сроках инкубации, измеряемых часами [28], что подтверждает истощение тромбоцитов как исход их изначальной активации. Представления о связи дисфункции тромбоцитов с нарушением сокращения и ее патогенетической ролью при тромбозе как тромбогенного и эмбологенного фактора схематически даны на рис. 4.

Заключение

Известный феномен спонтанного сжатия сгустка крови, называемый контракцией, или ретракцией, представляет собой недооцененный

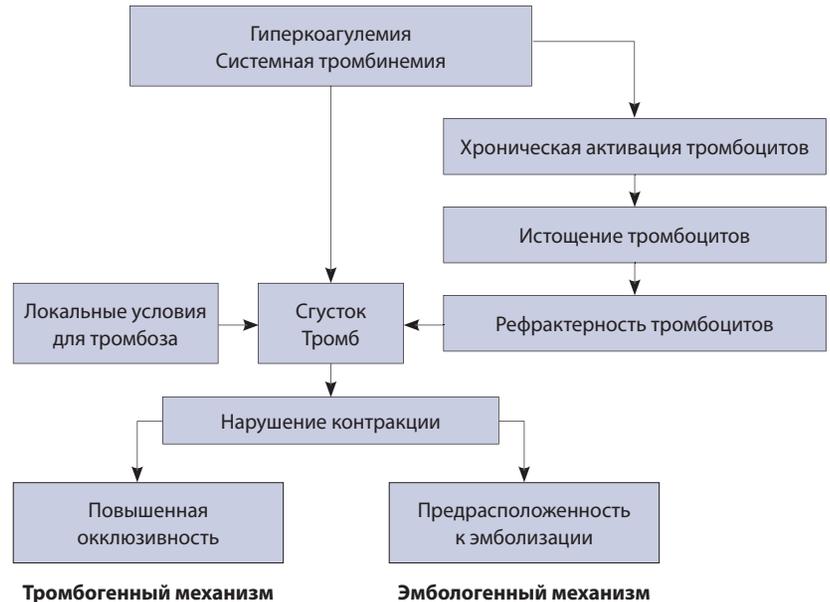


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая тромбогенные и эмбологенные патогенетические механизмы как следствие нарушения сокращения сгустков крови и тромбов

и сравнительно мало изученный патофизиологический механизм ремоделирования гемостатических сгустков и обтурационных тромбов. Механическая компрессия и компактизация трехмерного фибринового каркаса и эритроцитов происходит под действием сократительных сил, генерируемых актомиозиновым комплексом внутри активированных тромбоцитов. Через цитоскелет и адгезивные рецепторы это усилие передается на внеклеточный матрикс – волокна фибрина, которыегибаются и укорачиваются, одновременно распространяя механический момент на всю полимерную сеть. Сжатие сгустка или тромба сопровождается структурными изменениями, главные из которых – смещение фибрино-тромбоцитарных комплексов к периферии и плотная упаковка эритроцитов в центре. Тесно сжатые эритроциты деформируются и приобретают форму многогранника, или полиэдра, давшего название этим клеткам: «полиэдрциты». Описанные морфологические признаки сокращения сгустка, обнаруженные в тромбах и тромботических эмболах *ex vivo*, являются доказательством их прижизненной контракции внутри кровеносного русла.

Клинические последствия контракции тромбов могут быть разными, включая упрочение гемостатической пробки, изменение чувствительности к фибринолизу и лечебному тромболитису, устойчивость к тромбэктомии и другие. Однако сегодня есть данные о связи контракции тромбов с двумя патогенетическими механизмами



тромбоза. При ряде тромботических и предтромботических состояний (ишемический инсульт, венозный тромбоз, системная красная волчанка) способность сгустков крови к сжатию ослаблена вследствие хронической гиперактивации тромбоцитов в кровотоке, их энергетического истощения и вторичной дисфункции, включая снижение сократительного потенциала. Это дает основание говорить о том, что несжатые тромбы будут выбухать в просвет сосуда и тормозить кровотоки, в отличие от полностью контрактированных, менее окклюзивных тромбов. Другими словами, степень контракции может быть важным модулятором локальной гемодинамики при тромбозе, влияющим на течение тромботического процесса и его клинические последствия. Второй важный патогенетический аспект контракции тромбов связан с тем, что нарушение контракции, чем бы оно ни было обусловлено, прямо коррелирует

с риском легочной эмболии при венозном тромбозе. Причины и механизмы эмболизации тромбов до сих пор не ясны, и вполне возможно, что именно степень компактизации тромба определяет его механическую стабильность и устойчивость к разрыву под действием гидродинамических сил кровотока. Если это так, то определение способности сгустков к контракции может быть диагностическим и прогностическим тестом при оценке текущей или угрожающей тромбоэмболии легочной артерии.

Учитывая малоудовлетворительные результаты профилактики и лечения тромботических осложнений во всем мире, изложенное дает основание считать контракцию сгустков и тромбов заслуживающей пристального внимания клиницистов и исследователей, работающих в разных областях экспериментальной и клинической медицины. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана в рамках выполнения Программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета среди мировых научно-образовательных центров. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Республики Татарстан, грант 18-415-160004.

Литература

- Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Sekino-Suzuki N, Kawashima I, Suzuki H, Shimonaka M, Arai M, Ohno-Iwashita Y, Kojima S, Abe M, Kobayashi T, Okazaki T, Soury M, Ichinose A, Yamamoto N. Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood*. 2013;122(19):3340–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-491290.
- Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang J, Fletcher DA. Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat Mater*. 2011;10(1):61–6. doi: 10.1038/nmat2903.
- Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38(1):55–78. doi: 10.1385/CBB:38:1:55.
- Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood*. 2007;110(9):3183–91. doi: 10.1182/blood-2007-03-080184.
- Mattheij NJ, Gilio K, van Kruchten R, Jobe SM, Wieschhaus AJ, Chishti AH, Collins P, Heemskerck JW, Cosemans JM. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13325–36. doi: 10.1074/jbc.M112.428359.
- Carr ME Jr. Measurement of platelet force: the Hemodyne hemostasis analyzer. *Clin Lab Manage Rev*. 1995;9(4):312–4, 316–8, 320.
- Тарковская ЛР. Изучение ретрактивной активности тромбоцитов у здоровых людей и у больных с нарушениями гемостаза. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург; 2001.
- Reid TJ, Snider R, Hartman K, Greulich PE, Carr ME, Alving BM. A method for the quantitative assessment of platelet-induced clot retraction and clot strength in fresh and stored platelets. *Vox Sang*. 1998;75(4):270–7. doi: 10.1046/j.1423-0410.1998.7540270.x.
- Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataulkhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016;127(1):149–59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, Ovsepyan RA, Surov SS, Korotina NG, Serebriyskiy II, Lutsenko MM, Sokolov AL, Ataulkhanov FI. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
- Egot M, Kauskot A, Lasne D, Gausssem P, Bachelot-Loza C. Biphasic myosin II light chain activation during clot retraction. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1215–22. doi: 10.1160/TH13-04-0335.
- von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echter K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. doi: 10.1084/jem.20112322.
- Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753–62. doi: 10.1182/blood-2016-05-718114.
- Byrnes JR, Duval C, Wang Y, Hansen CE, Ahn B, Mooberry MJ, Clark MA, Johnsen JM, Lord ST, Lam WA, Meijers JC, Ni H, Ariens RA, Wolberg AS. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood*. 2015;126(16):1940–8. doi: 10.1182/blood-2015-06-652263.
- Booth NA, Bennett B. Fibrinolysis and thrombolysis. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(3):559–72.
- Kunitada S, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood*. 1992;79(6):1420–7.
- Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Weisel JW. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res*. 2002;90(4):428–34.
- Taylor FB Jr, Müller-Eberhard HJ. Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in the aggregation and retraction of platelets. *J Clin Invest*. 1970;49(11):2068–85. doi: 10.1172/JCI106425.
- Carroll RC, Gerrard JM, Gilliam JM. Clot retraction facilitates clot lysis. *Blood*. 1981;57(1):44–8.
- Bucay I, O'Brien ET 3rd, Wulfe SD, Superfine R, Wolberg AS, Falvo MR, Hudson NE. Physical determinants of fibrinolysis in single fibrin fibers. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116350. doi: 10.1371/journal.pone.0116350.
- Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Masefski W, Litvinov RI, Rauova L, Lowery TJ,



- Weisel JW. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596–603. doi: 10.1182/blood-2013-08-523860.
22. Gottlob R, Stockinger L, Pötting U, Schattenmann G. Studies on thrombolysis with streptokinase. 3. Morphological examinations of thrombi-thrombus retraction and secondary swelling and the termination of lysis because of organization. *Thromb Diath Haemorrh*. 1971;25(2):354–78.
23. Ząbczyk M, Sadowski M, Zalewski J, Undas A. Polyhedrocytes in intracoronary thrombi from patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;179:186–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.004.
24. Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptis K, Ntoumpanaki M, Ząbczyk M, Nessler J, Undas A. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1258–69. doi: 10.1160/TH14-09-0801.
25. Peshkova AD, Malyasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. *TH Open*. 2018;2:e104–15. doi: 10.1055/s-0038-1635572.
26. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, Khasanova DR, Weisel JW, Litvinov RI. Contraction of blood clots is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271–9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622.
27. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Aboalian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
28. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, Sibgullin TB, Maksudova AN, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2):243–54. doi: 10.1042/CS20171510.
1. Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Sekino-Suzuki N, Kawashima I, Suzuki H, Shimonaka M, Arai M, Ohno-Iwashita Y, Kojima S, Abe M, Kobayashi T, Okazaki T, Souiri M, Ichinose A, Yamamoto N. Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood*. 2013;122(19):3340–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-491290.
2. Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang J, Fletcher DA. Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat Mater*. 2011;10(1):61–6. doi: 10.1038/nmat2903.
3. Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38(1):55–78. doi: 10.1385/CBB:38:1:55.
4. Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood*. 2007;110(9):3183–91. doi: 10.1182/blood-2007-03-080184.
5. Mattheij NJ, Gilio K, van Kruchten R, Jobe SM, Wieschhaus AJ, Chishti AH, Collins P, Heemskerck JW, Cosemans JM. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13325–36. doi: 10.1074/jbc.M112.428359.
6. Carr ME Jr. Measurement of platelet force: the Hemodyne hemostasis analyzer. *Clin Lab Manage Rev*. 1995;9(4):312–4, 316–8, 320.
7. Tarkovskaya LR. Studies of retractile activity of platelets in healthy donors and in patients with hemostasis disorders [Dissertation]. Saint Petersburg; 2001. Russian.
8. Reid TJ, Snider R, Hartman K, Greilich PE, Carr ME, Alving BM. A method for the quantitative assessment of platelet-induced clot retraction and clot strength in fresh and stored platelets. *Vox Sang*. 1998;75(4):270–7. doi: 10.1046/j.1423-0410.1998.7540270.x.
9. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataullakhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016;127(1):149–59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560.
10. Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, Ovseyan RA, Surov SS, Korotina NG, Serebriyskiy II, Lutsenko MM, Sokolov AL, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
11. Egot M, Kauskot A, Lasne D, Gausssem P, Bachelot-Loza C. Biphasic myosin II light chain activation during clot retraction. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1215–22. doi: 10.1160/TH13-04-0335.
12. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echter K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. doi: 10.1084/jem.20112322.
13. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753–62. doi: 10.1182/blood-2016-05-718114.
14. Byrnes JR, Duval C, Wang Y, Hansen CE, Ahn B, Mooberry MJ, Clark MA, Johnsen JM, Lord ST, Lam WA, Meijers JC, Ni H, Ariens RA, Wolberg AS. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood*. 2015;126(16):1940–8. doi: 10.1182/blood-2015-06-652263.
15. Booth NA, Bennett B. Fibrinolysis and thrombolysis. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(3):559–72.
16. Kunitada S, FitzGerald GA, FitzGerald DJ. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood*. 1992;79(6):1420–7.
17. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Weisel JW. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res*. 2002;90(4):428–34.
18. Taylor FB Jr, Müller-Eberhard HJ. Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in the aggregation and retraction of platelets. *J Clin Invest*. 1970;49(11):2068–85. doi: 10.1172/JCI106425.
19. Carroll RC, Gerrard JM, Gilliam JM. Clot retraction facilitates clot lysis. *Blood*. 1981;57(1):44–8.
20. Bucay I, O'Brien ET 3rd, Wulfe SD, Superfine R, Wolberg AS, Falvo MR, Hudson NE. Physical determinants of fibrinolysis in single fibrin fibers. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116350. doi: 10.1371/journal.pone.0116350.
21. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, Rauova L, Lowery TJ, Weisel JW. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596–603. doi: 10.1182/blood-2013-08-523860.
22. Gottlob R, Stockinger L, Pötting U, Schattenmann G. Studies on thrombolysis with streptokinase. 3. Morphological examinations of thrombi-thrombus retraction and secondary swelling and the termination of lysis because of organization. *Thromb Diath Haemorrh*. 1971;25(2):354–78.
23. Ząbczyk M, Sadowski M, Zalewski J, Undas A. Polyhedrocytes in intracoronary thrombi from patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;179:186–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.004.



24. Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptsis K, Ntoumpanaki M, Ząbczyk M, Nessler J, Undas A. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2015;113(6): 1258–69. doi: 10.1160/TH14-09-0801.
25. Peshkova AD, Malyasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. *TH Open*. 2018;2:e104–15. doi: 10.1055/s-0038-1635572.
26. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, Khasanova DR, Weisel JW, Litvinov RI. Contraction of blood clots is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271–9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622.
27. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
28. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, Sibgatullin TB, Maksudova AN, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2): 243–54. doi: 10.1042/CS20171510.

Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinical significance

R.I. Litvinov^{1,2} • A.D. Peshkova²

This review is the first systematic description of spontaneous blood clot shrinkage, aka clot retraction or contraction. The driver of this process is the contraction of the actin-myosin complex inside activated platelets. The platelet contractile force is transmitted via focal contacts to extracellular fibrin fibers, causing compaction of the three-dimensional fibrin network along with the embedded erythrocytes. The main structural consequences of clot contraction include redistribution of the fibrin-platelet meshwork toward the periphery of the clot and compression of erythrocytes in the core of the clot followed by their deformation into polyhedral cells called “polyhedrocytes”. These structural signatures of clot contraction in *ex vivo* thrombi and thrombotic emboli derived from various locations indicate that thrombi undergo intravital contraction within blood vessels *in vivo*. Pathogenic consequences of clot contraction may vary. Thus, contraction of a thrombus changes the vessel lumen, thereby modulating local blood flow in the thrombotic occlusion area. Thrombus shrinkage changes its porosity and permeability for fibrinolytic enzymes. The extent of thrombus compression and densification can determine the likelihood of its mechanical rupture, i. e. thrombotic embolization. Several clinical studies have revealed that clot contraction is suppressed in the blood of patients with (pro)thrombotic conditions, such as ischemic stroke, venous thrombosis, and systemic lupus erythematosus. This reduction of clot contraction is due to platelet dysfunction

caused by their chronic hyperactivation and energetic exhaustion. Clot contraction depends significantly on cellular and protein composition of the blood; in particular, a high hematocrit and hyperfibrinogenemia both reduce clot contraction, while activated monocytes enhance clot contraction by expressing tissue factor and promoting thrombin generation. The degree of clot contraction abnormalities in thrombotic states generally correlates with disease severity, which confirms the pathogenic importance of clot contraction. In patients with pulmonary embolism clot contraction is decreased significantly compared to that in isolated venous thrombosis, indirectly suggesting that a less compacted thrombus is more prone to embolization. This observation points to a potential diagnostic and prognostic value of the clot contraction assay as a novel test for ongoing or threatening thromboembolism. Collectively, contraction of blood clots and thrombi is an underappreciated and understudied process that has a major pathogenic and clinical significance in (pro)thrombotic conditions of various etiologies.

Key words: contraction of blood clots, clot retraction, platelets, blood clotting, fibrin, thrombosis

For citation: Litvinov RI, Peshkova AD. Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinical significance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(7):662–71. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.

Received 04 March 2018; accepted 18 April 2018

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The paper has been written under the Program for Competitive Growth at Kazan (Volga region) Federal University among the world research and educational centers. The work has been performed with financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and the Republic of Tatarstan, grant No 18-415-160004.

Rustem I. Litvinov – MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology¹; Adjunct Professor, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Chief Researcher, Head of the Laboratory “Protein-Cell Interactions”²

Alina D. Peshkova – Postgraduate Student, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Junior Research Fellow, Laboratory “Protein-Cell Interactions”²

✉ 18 Kremlevskaya ul, Kazan, 420008, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 885 97 87.
E-mail: alinapeshkova@list.ru

¹University of Pennsylvania School of Medicine; 421 Curie Blvd., Philadelphia, Pennsylvania, 19104, United States of America

²Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlevskaya ul., Kazan, 420008, Russian Federation