

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616.151.5:612.115.3

Будник И.А.<sup>1</sup>, Морозова О.Л.<sup>1</sup>, Цымбал А.А.<sup>1</sup>, Шенкман Б.<sup>2</sup>, Эйнав Ю.<sup>3</sup>

## **Влияние концентратов фибриногена, фактора XIII и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза на плотность и фибринолитическую устойчивость кровяного сгустка в модели гиперфибринолиза**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8

<sup>2</sup> Институт тромбоза и гемостаза Медицинского центра им. Х. Шибы, 52621, Тель-Хашомер, Израиль

<sup>3</sup> Холонский технологический институт, 5810201, Холон, Израиль

**Цель исследования** — изучение возможности коррекции формирования кровяного сгустка и его фибринолитической устойчивости с помощью концентратов фибриногена, фактора XIII и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) в модели гиперфибринолиза *in vitro*. **Методика.** В образцы цитратной крови, полученной от 24 взрослых здоровых добровольцев, добавляли концентрат фибриногена, фактора XIII и/или ТАФИ. Фибринолиз индуцировали добавлением тканевого активатора плазминогена. Свертывание крови индуцировали рекальцификацией и добавлением препарата тканевого фактора. Формирование и лизис сгустка изучали методом ротационной тромбозластометрии. **Результаты.** Индукция фибринолиза не влияла на время свертывания и скорость формирования сгустка, но значительно уменьшала максимальную плотность сгустка и вызывала его лизис. Концентрат фибриногена замедлял скорость лизиса сгустка; концентрат фактора XIII усиливал механическую прочность сгустка и замедлял скорость его лизиса, не влияя при этом на время начала лизиса; ТАФИ усиливал механическую прочность и значительно отдалял время начала лизиса, оказывая тем самым наибольший корригирующий эффект. **Заключение.** Полученные данные демонстрируют потенциальную возможность коррекции гемостатического потенциала крови при гиперфибринолизе с помощью концентратов фибриногена, фактора XIII и ТАФИ, которые могут стать альтернативой традиционным антифибринолитикам.

**Ключевые слова:** фибриноген; фактор XIII; активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; гиперфибринолиз.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Будник И.А., Морозова О.Л., Цымбал А.А., Шенкман Б., Эйнав Ю. Влияние концентратов фибриногена, фактора XIII и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза на плотность и фибринолитическую устойчивость кровяного сгустка в модели гиперфибринолиза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 44–50. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8522

**Для корреспонденции:** Будник Иван Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: budnik.ivan@gmail.com, Scopus Author ID: 24167930800.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2017

Budnik I.A.<sup>1</sup>, Morozova O.L.<sup>1</sup>, Tsymbal A.A.<sup>1</sup>, Shenkman B.<sup>2</sup>, Einav Y.<sup>3</sup>

## **Effects of fibrinogen concentrate, factor XIII, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot firmness and fibrinolytic resistance in the model of hyperfibrinolysis**

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Moscow 119048, Russia

<sup>2</sup> National Hemophilia Center, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, 52621, Israel

<sup>3</sup> Holon Institute of Technology, Holon, 5810201, Israel

**Aim.** To investigate effects of fibrinogen concentrate, factor XIII, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (ТАФИ) on clot formation and fibrinolytic resistance using an *in vitro* model of hyperfibrinolysis. **Methods.** Citrated whole

blood from 24 adult healthy volunteers was supplemented with fibrinogen concentrate, factor XIII, and/or TAFI. Fibrinolysis was induced by tissue plasminogen activator. Clotting was induced by recalcification and addition of tissue factor and monitored using rotation thromboelastometry. **Results.** Induction of fibrinolysis did not affect clotting time and the rate of clot formation but significantly reduced the maximum clot firmness and caused lysis of a clot. Addition of fibrinogen concentrate to blood reduced the rate of clot lysis without affecting clot firmness or lysis onset time; addition of factor XIII improved clot firmness and reduced clot lysis rate without affecting lysis onset time; TAFI improved clot firmness and considerably delayed the onset of clot lysis thereby providing the greatest antifibrinolytic effect. **Conclusion.** Fibrinogen concentrate, factor XIII, and TAFI may potentially serve as an alternative to traditional antifibrinolytic agents and be beneficial for the treatment of patients with hyperfibrinolysis.

**Keywords:** fibrinogen; factor XIII; thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; hyperfibrinolysis.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Budnik I.A., Morozova O.L., Tsymbal A.A., Shenkman B., Einav Y. Effects of fibrinogen concentrate, factor XIII, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot firmness and fibrinolytic resistance in the model of hyperfibrinolysis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(4): 44–50. (in Russian). DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8522

**For correspondence:** Ivan Budnik, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya St. 8, Moscow, 119048, Russia; budnik.ivan@gmail.com

Information about the authors:

Budnik I., <http://orcid.org/0000-0002-6652-2667>

Morozova O.L., <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Tsymbal A.A., <http://orcid.org/0000-0002-2928-1067>

Shenkman B., <http://orcid.org/0000-0002-2888-8502>

Einav Y., <http://orcid.org/0000-0001-8222-7695>

Received 16.05.2017

## Введение

Гиперфибринолиз — это состояние, характеризующееся избыточной активностью плазмينا, ускоренным лизисом фибрина и/или фибриногена и, как следствие, склонностью к кровотечениям. Данное состояние осложняет течение различных форм патологии и служит независимым предиктором их летального исхода [1]. Высокий риск кровотечений в условиях гиперфибринолиза, обуславливает необходимость тщательного мониторинга и коррекции гемостатического потенциала крови у пациентов с данной патологией [2–5].

Для коррекции гемостатического потенциала крови в условиях гиперфибринолиза традиционно используются различные фармакологические антифибринолитики — ингибиторы протеаз (апротинин и его аналоги) и синтетические аналоги лизина ( $\epsilon$ -аминокапроновая и транексамовая кислоты). Несмотря на доказанную клиническую эффективность [6–9], эти препараты не лишены недостатков. Было показано, что применение апротинина ассоциировано с повышенным риском развития почечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, ранней и отдаленной смертности по сравнению с синтетическими аналогами лизина [10]. В свою очередь, синтетические аналоги лизина могут вызывать тромботические осложнения [11], оказывать про-

фибринолитическое действие [12, 13], вызывать судорожный [14, 15] и другие нежелательные эффекты. Необходим поиск новых, более безопасных и эффективных подходов к коррекции гемостатического потенциала при гиперфибринолизе.

Процесс лизиса кровяного сгустка зависит, с одной стороны, от активности плазмينا, с другой — от фибринолитической устойчивости самого сгустка [16]. Последняя во многом определяется пространственной организацией фибриновой сети, а также количеством и доступностью остатков лизина в структуре нитей фибрина, служащих сайтами для связывания плазминогена и тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA) [17]. Мы полагаем, что средства, повышающие фибринолитическую устойчивость кровяного сгустка, могут стать альтернативой традиционным антифибринолитикам и могут быть использованы для коррекции гемостатического потенциала крови при гиперфибринолизе.

*Цель исследования* — изучение возможностей коррекции формирования кровяного сгустка и его фибринолитической устойчивости с помощью концентратов фибриногена, фактора XIII и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) в модели tPA-индуцированного гиперфибринолиза *in vitro*.

## Методика

Исследование одобрено этическим комитетом медицинского центра им. Х. Шибы (Тель-Хашомер, Израиль) и проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Взятие крови

В исследовании приняли участие 24 здоровых добровольца, не имевших в анамнезе нарушений в системе гемостаза и не принимавших никаких лекарственных препаратов в течение 14 дней перед включением в исследование. Взятие крови осуществляли на тощак пункцией срединной локтевой вены с помощью иглы-бабочки 20G при минимальном по времени наложении жгута. Кровь собирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% раствор трехзамещенного цитрата натрия. Соотношение антикоагулянта и крови составляло 1:9. Перед началом манипуляций образцы крови выдерживали в течение 30 мин при комнатной температуре.

### Ротационная тромбоэластометрия

Формирование кровяного сгустка исследовали с помощью ротационного тромбоэластометра ROTEM (Pentapharm, Munich, Germany). Для этого в кювету тромбоэластометра помещали 20 мкл реагента NATEM (хлорид кальция), 20 мкл разведенного 1:100 реагента EXTEM, содержащего тканевой фактор, после чего добавляли 300 мкл крови и тщательно перемешивали путем пипетирования. Формирование и лизис кровяного сгустка регистрировали при температуре 37°C в течение 60 мин в виде кривой — тэмограммы. Оценивали следующие параметры тэмограммы: время свертывания (СТ, с; время от начала регистрации тэмограммы до достижения амплитуды 2 мм), угол альфа (ALP, градусы; угол наклона касательной, проведенной к тэмограмме через точку, в которой амплитуда тэмограммы достигла 2 мм), максимальная плотность сгустка (MCF, мм; максимальная амплитуда тэмограммы), время начала лизиса (LOT, мин; время от СТ до снижения амплитуды тэмограммы на 15% от MCF), индекс лизиса на 30-й минуте (LI30, %; амплитуда тэмограммы через 30 мин после СТ, выраженная в процентах от MCF). Все эксперименты были выполнены в стандартных условиях одним исследователем.

### Модель гиперфибринолиза *in vitro*

О наличии фибринолиза свидетельствует снижение максимальной амплитуды тэмограммы на 15% и более от MCF [17]. Гиперфибринолиз индуцировали с помощью tPA (Actilyse; Boehringer Ingelheim, Ingel-

heim, Germany), который добавляли в исследуемую кровь в конечных концентрациях 50, 100, 150 и 200 МЕ/мл. Сразу после добавления tPA образец крови перемешивали путем пипетирования и помещали в кюветы тромбоэластометра, содержащие индукторы свертывания, и начинали регистрацию тэмограммы. Для исследования возможностей коррекции формирования кровяного сгустка в условиях гиперфибринолиза в образцы крови также добавляли следующие препараты: концентрат фибриногена (Haemocomplettan P; CSL Behring GmbH, Marburg, Germany) — 3 мг/мл, концентрат фактора XIII (Fibrogammin P; CSL Behring GmbH, Marburg, Germany) — 2 МЕ/мл, ТАФИ (Sigma Aldrich, Rehovot, Israel) — 1 Ед/мл. В контрольные образцы крови вместо tPA и/или гемостатических препаратов добавляли соответствующее количество фосфатного буфера (PBS; pH 7.4).

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Результаты исследования представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $SD$  — выборочное стандартное отклонение. Для сравнения эффектов от добавления в кровь различных доз tPA и концентратов фибриногена, фактора XIII и ТАФИ на показатели тэмограммы использовали однофакторный дисперсионный анализ. Апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки. Различия средних величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для выбора оптимальной дозы tPA была исследована зависимость показателей тэмограммы от его добавляемой концентрации. На рис. 1 (А, Б) видно, что добавление в кровь tPA не оказывало влияния на показатели СТ и ALP ни в одной из использованных доз. При добавлении tPA в дозе 50 МЕ/мл MCF существенно не отличался от контроля, тогда как добавление tPA в дозах 100, 150 и 200 МЕ/мл вызывало прогрессирующее снижение данного показателя. В отсутствие tPA спонтанный лизис кровяного сгустка отсутствовал; добавление tPA в дозе 50 МЕ/мл индуцировало незначительный лизис сгустка; добавление tPA в дозах 100, 150 и 200 МЕ/мл вызывало дозозависимое усиление фибринолиза, что выражалось в снижении показателей LI30 и LOT (рис. 1, Б). Учитывая цель данного исследования, в дальнейших сериях экспериментов для индукции гиперфибринолиза мы использовали tPA в дозе 150 МЕ/мл, позволяющей оценить влияние исследуемых препаратов на формирование и лизис кровяного сгустка.

Время свертывания (СТ) в интактной крови составило  $200 \text{ с} \pm 35 \text{ с}$ . Индукция фибринолиза не отражалась на величине данного показателя. Добавление концентратов фибриногена, фактора XIII и ТАФИ как по отдельности, так и в комбинации также не оказывало заметного влияния на длительность СТ.

Угол альфа (ALP) в интактной крови составил  $68,8^\circ \pm 3,6^\circ$ . Близкие значения данного показателя бы-

ли зарегистрированы и в присутствии tPA. Добавление в кровь концентратов фибриногена, фактора XIII и ТАФИ как по отдельности, так и в комбинации не вызывало существенных изменений данного показателя.

Максимальная плотность сгустка (МСФ) в интактной крови составила  $58,3 \text{ мм} \pm 4,5 \text{ мм}$ . В присутствии tPA данный показатель снижался до  $38,7 \text{ мм} \pm 6,7 \text{ мм}$ . Добавление концентрата фибриногена в этих условиях

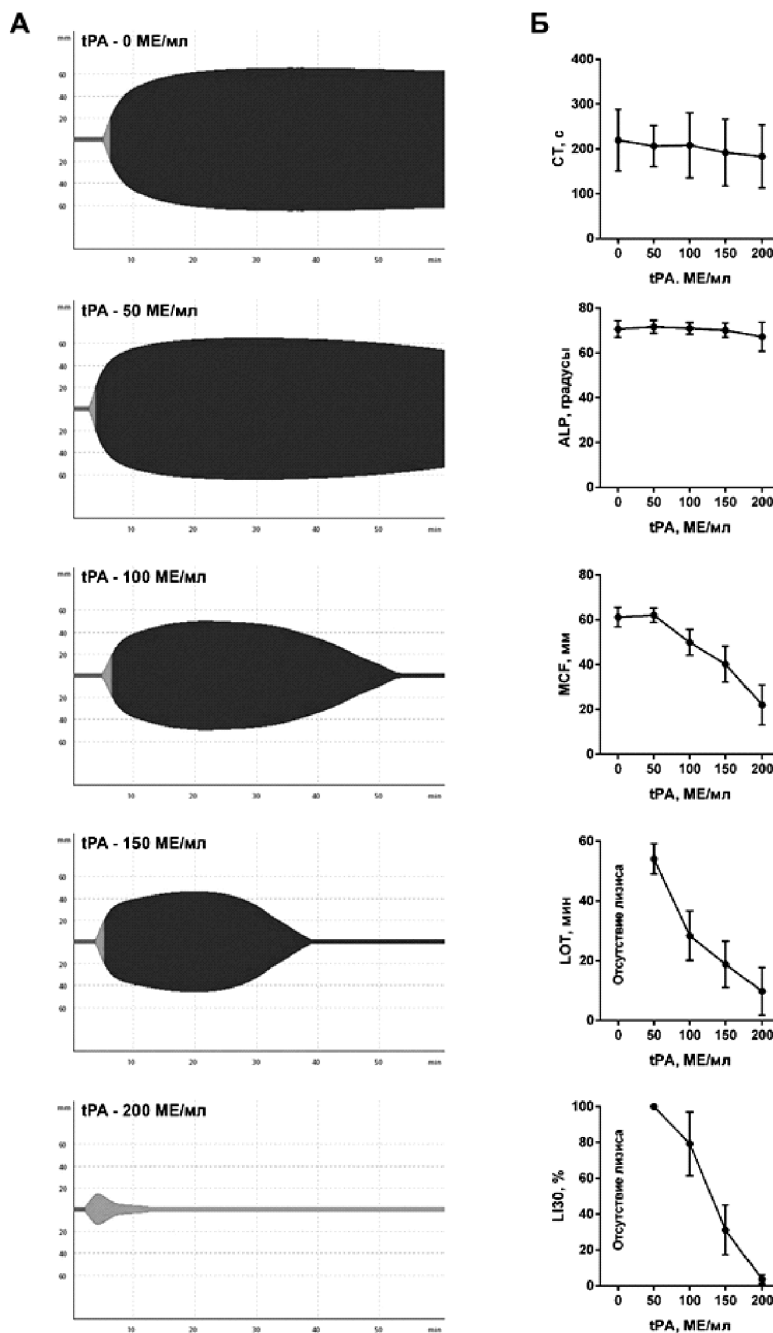


Рис. 1. Формирование и лизис кровяного сгустка в присутствии tPA. А – репрезентативные тэмограммы; Б – исследованные параметры тэмограммы. Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ).

вызывало некоторое увеличение MCF, однако это изменение не достигало уровня статистической значимости. Добавление концентрата фактора XIII и TAFI вызывало значительное увеличение MCF, так что значение данного показателя не отличалось от такового в интактной крови (рис. 2, А). Одновременное добавление концентратов фибриногена и фактора XIII, а также одновременное добавление концентрата фактора XIII и TAFI вызывало такой же эффект, как и добавление каждого из этих препаратов по отдельности.

В интактной крови (в отсутствие tPA) спонтанный лизис сгустка не наблюдался. Добавление tPA индуцировало лизис кровяного сгустка, при этом время начала лизиса (LOT) составило 21,6 мин ± 5,7 мин. При добавлении концентратов фибриногена и фактора XIII данный показатель несколько возрастал, однако различия с контролем не достигли уровня статистической значимости (рис. 2, Б). Несколько большее значение LOT было зарегистрировано при одновременном добавлении концентратов фибриногена и фактора XIII — 32,9 мин ± 6,2 мин ( $p = 0,020$ ), что, однако, существ-

венно не отличалось от значения LOT при добавлении этих препаратов по отдельности. Добавление TAFI статистически значимо увеличивало LOT до 46,2 мин ± 7,3 мин. При одновременном добавлении концентрата фактора XIII и TAFI значение LOT существенно не отличалось от такового при добавлении TAFI отдельно и было существенно больше, чем при добавлении концентрата фактора XIII отдельно ( $p = 0,017$ ).

В присутствии tPA индекс лизиса на 30-й мин (LI30) составил 24,1% ± 15,6%. Добавление концентратов фибриногена, фактора XIII и TAFI по отдельности вызывало существенное увеличение данного показателя для каждого сравнения (рис. 2, В). Эффект от одновременного добавления концентратов фибриногена и фактора XIII не отличался от такового при добавлении каждого из них по отдельности. При одновременном добавлении концентрата фактора XIII и TAFI значение LI30 существенно превышало таковое при добавлении концентрата фактора XIII отдельно и не отличалось от значения LI30 при добавлении TAFI отдельно.

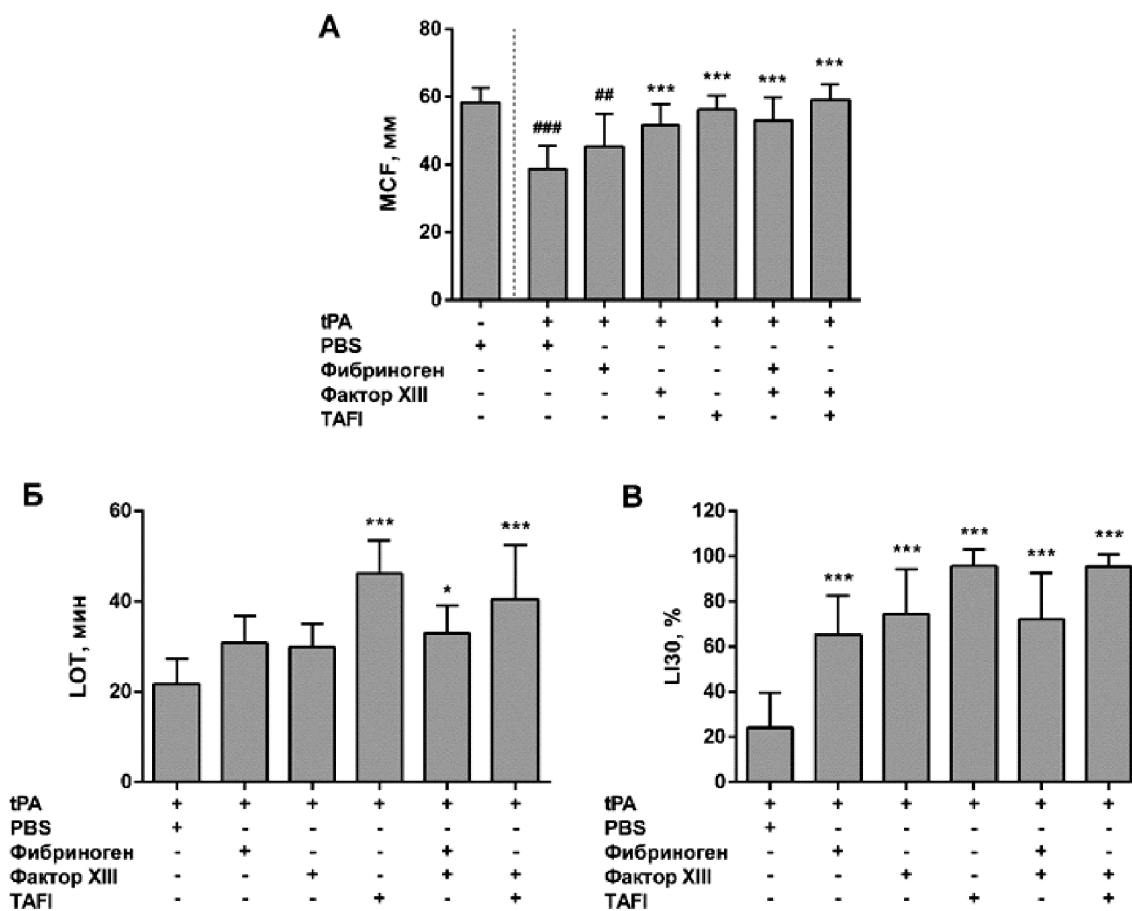


Рис. 2. Влияние концентратов фибриногена, фактора XIII и TAFI на формирование и лизис кровяного сгустка в условиях tPA-индуцированного гиперфибринолиза. А — Максимальная плотность сгустка (MCF, мм). Б — Время начала лизиса (LOT, мин). В - Индекс лизиса на 30-й мин (LI30, %). Результаты представлены в виде M ± SD. \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  — сравнение с tPA. ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  — сравнение с PBS.

Проведенные исследования показали, что активация фибринолиза вызывает значительное уменьшение максимальной плотности сгустка (MCF) и обуславливает раннее начало его лизиса (LOT и L30). Схожие изменения свойств кровяного сгустка в присутствии tPA были показаны ранее [18]. Очевидным объяснением уменьшения плотности сгустка в данных условиях является то, что параллельно с процессом полимеризации фибрина и формированием фибриновой сети происходит разрушение образовавшихся нитей фибрина (фибринолиз) и молекул фибриногена (фибриногенолиз) [18], а также инактивация активированного фактора XIII [19] вследствие повышенной плазменной активности плазмина. В то же время добавление tPA в использованной дозе не отражается на продолжительности латентного периода, предшествующего формированию кровяного сгустка, и кинетике начальных этапов формирования сгустка. Полученные результаты согласуются с данными о том, что индукция фибринолиза не влияет на генерацию тромбина и активность факторов V и VIII, а следовательно, и скорость формирования сгустка [18].

Известно, что время, необходимое для лизиса фибрина, прямо пропорционально концентрации фибриногена [20]. Введение концентрата фибриногена пациентам с политравмой, а также во время операций с применением аппарата искусственного кровообращения позволяет уменьшить объем кровопотери. В то же время применение данного препарата не влияет на потребность в переливании компонентов крови при операциях по трансплантации печени [21]. Проведенные нами исследования показали, что в условиях гиперфибринолиза добавление фибриногена замедляет скорость лизиса сгустка, не оказывая при этом существенного влияния на его максимальную плотность и время начала лизиса. Вероятно, что обнаруженное нами снижение скорости лизиса могло быть обусловлено уменьшением диаметра и увеличением количества нитей фибрина в сгустке [19]. Последнее, однако, сопряжено с увеличением количества остатков лизина в структуре сгустка, необходимых для генерации плазмина, в результате чего время начала лизиса практически не изменилось.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор) под влиянием тромбина переходит в активную форму (XIIIa) и катализирует образование прочных ковалентных связей между остатками глутаминовой кислоты и лизина соседних молекул фибрина, что способствует уменьшению пористости сгустка и увеличению плотности фибриновой сети [22]. Кроме того, фактор XIII обеспечивает связывание  $\alpha_2$ -антиплазмина с фибрином, инактивирующего плазмин непосредственно на поверхности фибриновых нитей и повышающего тем самым фибринолитическую устойчивость сгустка [23]. Дефицит фактора XIII ассоциирован с повышенным риском внутрисердечных и послеоперационных кровотечений [24]. В данной работе

мы показали, что добавление концентрата фактора XIII в условиях гиперфибринолиза повышает плотность кровяного сгустка и замедляет скорость его лизиса, хотя и не влияет на время начала лизиса. Возможным объяснением данного эффекта является то, что добавление XIII фактора не влияет на количество остатков лизина и поэтому не препятствует tPA-индуцированной генерации плазмина на поверхности фибриновых нитей, но замедляет диффузию плазмина и вызывает его частичную инактивацию за счет присоединения к фибрину большего количества  $\alpha_2$ -антиплазмина.

TAFI (карбоксипептидаза B2) — эндогенный антифибринолитик, который под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин (и в меньшей степени под действием свободного тромбина и плазмина) превращается в активную форму (TAFIa) и отщепляет C-концевые остатки лизина в молекулах фибрина, служащие для связывания tPA, плазминогена и плазмина [25]. С одной стороны, это ограничивает взаимодействие tPA и плазминогена на поверхности фибриновых нитей и, как следствие, снижает генерацию плазмина, а с другой — препятствует связыванию плазмина с фибрином, повышая тем самым устойчивость нитей фибрина к лизису. Действительно, проведенные нами исследования показали, что, в отличие от концентратов фибриногена и фактора XIII, применение TAFI не только вызывает увеличение максимальной плотности сгустка, но и значительно отодвигает время начала лизиса, так что даже спустя 30 мин от начала формирования сгустка амплитуда тэмограммы не снижалась более чем на 5%.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. В частности, использованная в работе модель гиперфибринолиза не учитывает характер основной патологии, с которой гиперфибринолиз ассоциирован. Так, например, наряду с гиперфибринолизом существенная роль в развитии травматической коагулопатии отводится гипотермии, метаболическому ацидозу, гемодилюции, нарушению баланса между различными факторами свертывания и противосвертывающими механизмами. Остается открытым вопрос о том, каким образом данные факторы модифицируют эффект от применения концентратов фибриногена, фактора XIII и TAFI в условиях гиперфибринолиза.

## Заключение

На модели tPA-индуцированного гиперфибринолиза *in vitro*, с помощью метода ротационной тромбоэластометрии показано, что повышение активности плазмина существенно не отражается на продолжительности латентного периода, необходимого для генерации тромбина, и скорости формирования сгустка, но значительно уменьшает максимальную плотность сгустка и вызывает его ускоренный лизис. В этих условиях кон-

центрат фибриногена замедляет скорость лизиса сгустка; концентрат фактора XIII усиливает механическую прочность сгустка и замедляет скорость его лизиса, не влияя при этом на время начала лизиса; ТАФИ усиливает механическую прочность и значительно отодвигает время начала лизиса, оказывая тем самым наибольший корректирующий эффект. Полученные данные демонстрируют потенциальную возможность коррекции обнаруженных нарушений гемостатического потенциала крови при гиперфибринолизе с помощью вышеуказанных препаратов и могут служить ориентиром при планировании клинических исследований.

### References

1. Veigas P. V., Callum J., Rizoli S., Nascimento B., da Luz L.T. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016; 24(1): 114.
2. Davenport R.A., Guerreiro M., Frith D., Rourke C., Platton S., Cohen M., et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology.* 2017; 126(1): 115-27.
3. Ranucci M. Hemostatic and thrombotic issues in cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41(1): 84-90.
4. Wada T., Gando S., Ono Y., Maekawa K., Katabami K., Hayakawa M., et al. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb J.* 2016; 14: 43.
5. Ferro D., Celestini A., Violi F. Hyperfibrinolysis in Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(1): 21-31.
6. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J., O'Connell D., Stokes B.J., Fergusson D.A., et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (3):CD001886.
7. Wu Q., Zhang H.-A., Liu S.-L., Meng T., Zhou X., Wang P. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; 25(3): 525-41.
8. Roberts I., Edwards P., Prieto D., Joshi M., Mahmood A., Ker K., et al. Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials.* 2017; 18(1): 48.
9. Godier A., Hunt B.J. Aprotinin as an alternative to tranexamic acid in cardiac surgery — Is this where we started from? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017; 36(2): 79-81.
10. European Society of Anaesthesiology task force reports on place of aprotinin in clinical anaesthesia. Aprotinin: is it time to reconsider? *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(9):591-5.
11. Upadhyay S.P., Mallick P.N., Jagia M., Singh R.K.A. Acute arterial thrombosis associated with inadvertent high dose of tranexamic acid. *Indian J Crit Care Med.* 2013; 17(4): 237-9.
12. Silva M.M.C.G., Thelwell C., Williams S.C., Longstaff C. Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(11): 2354-60.
13. Hijazi N., Abu Fanne R., Abramovitch R., Yarovoi S., Higazi M., Abdeen S., et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood.* 2015; 125(16): 2558-67.
14. Myles P.S., Smith J.A., Forbes A., Silbert B., Jayarajah M., Painter T., et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 136-48.
15. Sharma V., Katznelson R., Jerath A., Garrido-Olivares L., Carroll J., Rao V., et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia.* 2014; 69(2): 124-30.
16. Bucay I., O'Brien E.T., Wulfe S.D., Superfine R., Wolberg A.S., Falvo M.R., et al. Physical determinants of fibrinolysis in single fibrin fibers. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0116350.
17. Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017; 82: 405-56.
18. Godier A., Parmar K., Manandhar K., Hunt B.J. An in vitro study of the effects of t-PA and tranexamic acid on whole blood coagulation and fibrinolysis. *J Clin Pathol.* 2017; 70(2): 154-61.
19. Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J.D., Britton H.M., Byrnes J.R., Wolberg A.S. et al. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood.* 2015; 126(20): 2329-37.
20. Kim P.Y., Stewart R.J., Lipson S.M., Nesheim M.E. The relative kinetics of clotting and lysis provide a biochemical rationale for the correlation between elevated fibrinogen and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(6): 1250-6.
21. Sabate A., Gutierrez R., Beltran J., Mellado P., Blasi A., Acosta F. et al. Impact of Preemptive Fibrinogen Concentrate on Transfusion Requirements in Liver Transplantation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016; 16(8): 2421-9.
22. Hethershaw E.L., Cilia La Corte A.L., Duval C., Ali M., Grant P.J., Ariens R.A.S. et al. The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(2): 197-205.
23. Rijken D.C., Abdul S., Malfliet J.J.M.C., Leebeek F.W.G., Uitte de Willige S. Compaction of fibrin clots reveals the antifibrinolytic effect of factor XIII. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(7): 1453-61.
24. Ichinose A., Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev.* 2017; 31(1): 37-45.
25. Marar T.T., Boffa M.B. Identification of a thrombomodulin interaction site on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor that mediates accelerated activation by thrombin. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(4): 772-83.

### Сведения об авторах:

Морозова Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: morozova\_ol@list.ru, Scopus Author ID: 55805379800

Шенкман Борис, доктор мед. наук, проф., ст. науч. сотр. Института тромбоза и гемостаза Медицинского центра им. Х. Шибы (Израиль), e-mail: borshenk@gmail.com, Scopus Author ID: 7005545029

Эйнав Юлия, PhD, ст. лектор инженерного факультета Холонского технологического института, 5810201, Холон, Израиль