

ОГЛЯДИ

УДК 612.115–001.8:616.151-056.7

<https://doi.org/10.30970/vlubs.2021.83.01>

**ФАКТОР ФОН ВІЛЛЕБРАНДА: СТРУКТУРА, ВЛАСТИВОСТІ
Й РОЛЬ У ПРОЦЕСІ ГЕМОСТАЗУ**

Н. Шурко

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
вул. Генерала Чупринки, 45, Львів 79057, Україна
e-mail: natalia_shurko@ukr.net*

У статті зроблено огляд наукових публікацій, присвячених дослідженню будови, функції та біологічної ролі фактора фон Віллебранда (vWF). Доволі часто vWF розглядали як основний чинник розвитку порушень системи гемостазу, а саме хвороби фон Віллебранда, що спричиняє розвиток кровотеч. З іншого боку, він може стати причиною тромботичних ускладнень, що обумовлені функціональною здатністю фактора стимулювати адгезію тромбоцитів. Мета даного огляду – провести детальний аналіз будови фактора, його ролі у процесі гемостазу, щоб з'ясувати межу між цими двома взаємопротилежними процесами.

Фактор фон Віллебранда – гемостатичний, мультимерний глікопротеїн, один із ключових компонентів системи гемостазу, що бере активну участь у запуску механізмів адгезії тромбоцитів у місці ураження ендотелію судин. З іншого боку, важливою функцією vWF є його кофакторна активність щодо фактора VIII (FVІІІ) зсідання крові, що полягає у стабілізації його активності, сприяючи активації тромбін і запобігаючи розщепленню молекули протеїназами плазми крові.

Ген vWF людини локалізований на короткому плечі 12^{-ї} хромосоми, містить 52 екзони й охоплює приблизно 180 кб. Синтез vWF відбувається у клітинах ендотелію та мегакаріоцитах кісткового мозку. Депонується фактор у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин і α -гранулах тромбоцитів. Первинний препропептид складається з 2813 амінокислотних залишків, а зріла субодинація – з 2050 амінокислотних залишків. Молекулярна маса vWF становить 220 кДа. У плазмі крові vWF циркулює як мультимерний білок із молекулярною масою від 400 до 20 000 кДа.

Синтезована молекула має таку доменну структуру: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK. Домени відповідають за зв'язування різних білків, зокрема: FVІІІ, фібрину, колагену, гепарину, системи комплементу тощо.

Хвороба Віллебранда (vDW) є одним із найпоширеніших аутосомних захворювань системи гемостазу (від 0,6 до 2,0 % населення), а причиною її виникнення є генетичний дефіцит кількісної або якісної аномальної мультимерної будови молекули vWF. Розрізняють три типи цього захворювання. Доволі часто у таких хворих спостерігається і зниження активності FVІІІ як непрямий наслідок змін vWF. Основний принцип лікування vDW базується на нормалізації рівня vWF і/або FVІІІ шляхом збільшення рівня ендогенного vWF під дією десмопресину або введенням безпосередньо концентратів фактора. На відміну від спадкової vWD, набутий синдром хвороби фон Віллебранда є рідкісним розладом системи зсідання крові (частотою виникнення від 0,04 до 0,13 %), асоційований із різними основними захворюваннями.

На сьогоднішній час значна кількість досліджень присвячена взаємозв'язку між vWF і тромботичними ускладненнями, що обумовлено функціональною здатністю фактора стимулювати адгезію тромбоцитів. Зокрема, є відомості про такі ускладнення під час пневмонії, спричиненої *Streptococcus pneumoniae*; COVID-19; істинної поліцитемії; хронічних захворювань нирок тощо.

Ключові слова: фактор фон Віллебранда (vWF), хвороба фон Віллебранда (vWD), фактор VIII (FVIII) зсідання крові, тромбоз, гемостаз

Фактор фон Віллебранда (vWF) – це глікопротеїн плазми крові, що опосередковує адгезію тромбоцитів до субендотелію судин під час їхнього ушкодження та стабілізує фактор VIII (FVIII) зсідання крові [37]. Цей протеїд виявляє унікальні властивості: хвилеподібні зміни під час реалізації своєї активності [6]. Нормальний діапазон активності vWF коливається в межах від 50 до 150 МО/дл [2]. Важливу роль vWF у процесі гемостазу демонструє те, що кількісні і/або якісні зміни фактора спричиняють розвиток одного з найпоширеніших аутосомних захворювань системи зсідання крові – хвороби фон Віллебранда (vWD).

Біохімічна характеристика фактора фон Віллебранда зсідання крові

Ген vWF людини локалізований на короткому плечі 12^{-ї} хромосоми в локусі 13.3 (охоплює з 5948874^{-ї} по 6124670^{-ю} пару основ нуклеотидів) та є одним із найбільших генів людини. Він містить 52 екзони і становить приблизно 180 кб. Найбільшим є екзон 28, що включає 1379 пар нуклеотидів, які кодуєть усі домени A1 і A2 [39].

Основною причиною поліморфізму функціональних характеристик vWF є точкові мутації гена. При цьому слід зауважити, що у разі виникнення гемофілії (A чи B) спостерігаються великі поодинокі мутації у будові відповідних генів, а під час розвитку vWD такої закономірності не спостерігається. Проте встановлено, що є певний кореляційний зв'язок між локалізацією мутації та фенотипом захворювання [6].

Є певні труднощі у процесі дослідження гена vWF, що обумовлені наявністю в геномі людини псевдогена, розташованого на довгому плечі 22^{-ї} хромосоми. Розмір псевдогена становить від 21 до 29 кб по довжині та відповідає ексонам 22–34 гена vWF, що кодуєть домени A1-A2-A3 [39]. Гомологія між генами доволі висока (≈ 96,9 %), що є однією з причин появи мутацій у гені vWF (псевдоген може виступати джерелом мутацій, що вбудовуються у локус гена vWF), проте частота таких міжхромосомних перебудов (транслокацій) на даний час невідома [6, 31].

Структура субодиниць і організація домену фактора

Синтез vWF відбувається у клітинах ендотелію та мегакаріоцитах кісткового мозку. Депонується фактор у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин і α-гранулах тромбоцитів. Первинний препротеїд складається з 2813 амінокислотних залишків (акз) і включає сигнальний пептид (22 акз), пропептид (741 акз) та функціональну субодиницю (2050 акз). Синтезована молекула має молекулярну масу 220 кДа та доменну структуру будови [6, 26, 37, 39, 45].

Раніше у молекулі vWF виділяли такі домени: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK [39]. У сучасній моделі, запропонованій Y.F. Zhou та співавторами, область домену B1-B2-B3-C1-C2 замінена на 6 гомологічних C-доменів: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK [48]. Крім цього, ці ж дослідники встановили, що кожен D-домен складається з різних незалежних структур. Кожен із доменів D1, D2 і D3 містить VW-домен, структуру, подібну до структури інгібітора трипсину, складку C8 та модуль E. У регіоні D' немає домену VW та складки C8, а в домені D4 відсутній модуль E, проте замість нього є унікальна послідовність, позначена як D4N (рис. 1).

Одна з основних особливостей будови молекули vWF – це високий вміст цистеїну, що становить 8,3 % у препротеїді фактора (234 з 2813 акз). Цистеїн сприяє організації доменної структури протеїну. Під час синтезу дві пропрепептидні субодиниці вперше всту-

пають у процес утворення 3^{-x} ковалентних дисульфідних зв'язків, утворюючи цистеїнові пари на С-кінці пептидної молекули (СК-домен). Другий етап мультимеризації відбувається завдяки утворенню дисульфідних зв'язків між доменами D3 пропептиду [26]. У плазмі крові vWF циркулює як мультимерний білок із молекулярною масою від 400 до 20 000 кДа [45].

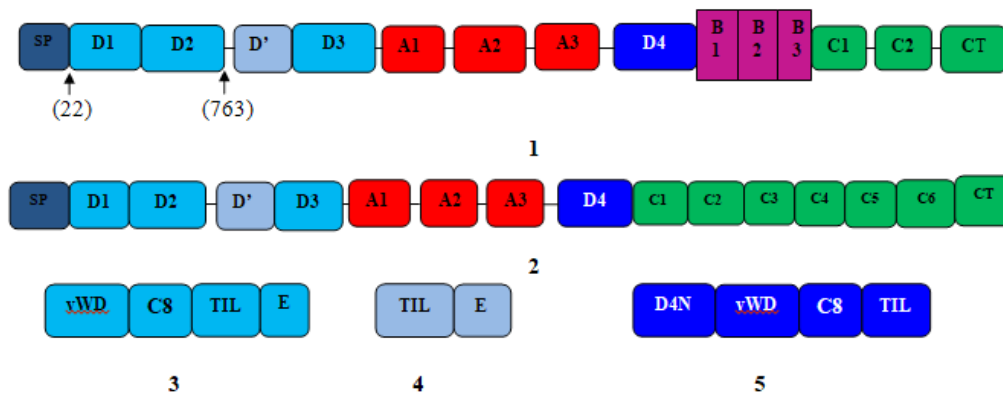


Рис. 1. Схеми класичної та сучасної моделей доменної організації vWF [26]. **Примітка:** SP – сигнальний пептид; 22 – місце відщеплення SP; 763 – місце відщеплення пропептиду. 1 – класична доменна структура vWF; 2 – сучасна модель доменної будови vWF; 3 – будова доменів D1, D2 та D3; 4 – будова домену D'; 5 – будова домену D4

Деякі із залишків цистеїну утворюють дисульфідні зв'язки під час синтезу, але піддаються редукції під час секреції (положення 889, 898, 2448, 2451, 2453, 2490, 2491, 2528 та 2533). У трьох А-доменах вміст цистеїну невисокий (лише шість залишків) [26].

Зріла молекула vWF глікозилювана з 12 N-зв'язаними та 10 O-зв'язаними олігосахаридами, а пропептид містить ще три потенційних сайти N-глікозилювання. Один або два олігосахариди в положеннях Asn384 і Asn468 зрілої субодиниці сульфатуються [10]. N-зв'язуючі олігосахариди vWF є особливими типом плазмових глікопротеїнів, оскільки вони містять олігосахариди групи АВ0 [28]. У свою чергу, саме групи крові АВ0 є однією з основних генетичних детермінант, що впливають на рівень vWF (у осіб із групою крові 0 рівень vWF у середньому нижчий на 25 %, порівняно з іншими групами крові) [2].

Функція перших чотирьох доменів (D1-D2-D'-D3) полягає у регулюванні збирання мономерів. Домени D' і D3 забезпечують утворення комплексу FVIII/vWF. Кожен мономер vWF має один локус зв'язування, розміщений у початковій ділянці домену D', який може взаємодіяти з однією молекулою FVIII. Від 95 до 98 % FVIII плазми крові є у комплексі з vWF [47]. У пацієнтів із гемофілією А спостерігається низький рівень FVIII і нормальний рівень vWF, тоді як у пацієнтів із вираженим захворюванням фон Віллебранда рівень FVIII є значно нижчим від норми (до 10 %). Така закономірність чітко відображає залежність нормального функціонування FVIII від утворення нековалентних комплексів з vWF [39].

Молекула vWF захищає FVIII від протеолітичної деградації, продовжуючи період його піврозпаду (півжиття FVIII у комплексі становить 10–12 год, а в дисоційованому стані – до 2,5 год). Місце зв'язування FVIII на vWF перебуває на зрілій субодиниці фактора з N-кінця, в районі 272 а.к. vWF приєднується до N-кінцевої ділянки легкого ланцюга FVIII, де розташовані два сульфатованих залишки тирозину (Tyr1664 та Tyr1668) і кислий фрагмент 1649-1689 (ділянка a2 FVIII). Ця ділянка не лише задіяна у зв'язуванні, але й впливає на C2-домен FVIII, надаючи йому спорідненості до vWF [7].

У роботі [12] наведено результати створення нового класу препаратів FVIII (BIVV001) як унікального білка, що складається з домену D'D3 vWF, приєднаного до рекомбінантного FVIII (rFVIII) через Fc домен імуноглобуліну G1 та 2^x поліпептидів XTEN. При цьому період півжиття FVIII після введення препарату BIVV001 мишам і мавпам становив 25–31 год і 33–34 год, відповідно. Під час проведення клінічних досліджень BIVV001 у чоловіків із важкою формою гемофілії А зазначено, що він не викликав розвитку інгібіторних антитіл чи гіперчутливості, а період півжиття був у 3–4 рази довший, порівняно з іншими рекомбінантними препаратами. Після ін'єкції BIVV001 у групі пацієнтів з високими дозами препарату середній рівень FVIII перебував у межах норми ($\geq 51\%$) протягом 4 днів та 17% на 7-й день, що передбачало можливість тижневого інтервалу між процедурами [23]. BIVV001 – це перший препарат rFVIII із можливістю істотно змінити підходи до процесу лікування важкої гемофілії А, забезпечуючи оптимальний захист від усіх типів кровотечі, з меншими періодами введення [12].

У разі ініціації процесу зсідання крові FVIII відокремлюється від vWF та за протеолітичної активації утворює з фактором IX (FIX) нековалентний комплекс на поверхні фосфоліпідної мембрани, що активує фактор X (FX) [7].

З іншого боку, vWF відіграє важливу роль у агрегації тромбоцитів і їхній адгезії до ендотелію, а під час пошкодження – до субендотеліальних структур кровоносних судин. Саме домен A1 vWF забезпечує утворення зв'язку з глікопротеїном тромбоцитарної мембрани GpIb. Ці взаємодії стабілізують тромбоцити і сприяють взаємодії між рецепторами тромбоцитів та їхніми лігандами. Фактор може бути і лігандом для тромбоцитарного інтегрину $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa), що, у свою чергу, сприяє агрегації тромбоцитів (домен C4). Зв'язування тромбоцитів із vWF веде до їхньої активації та конформаційних змін. Ці зміни форми викликають низку ефектів, зокрема, викид із гранул колагену й АДФ, що сприяє подальшій активації тромбоцитів. Крім того, конформаційні зміни індують експресію активних GPIIb/IIIa на поверхні активованих тромбоцитів, унаслідок чого тромбоцити можуть фіксуватися до vWF чи фібриногену й утворювати тромбоцитарні агрегати [4, 5].

На сьогодні у літературі трапляються повідомлення і про інші типи білків, здатні зв'язуватися з певними доменами vWF, зокрема: C1-C6 – фібрин [21]; C1-C2 – компоненти комплементу [16]; D'-D3, A1-A2 – рецептор лейкоцитів $\beta 2$ -інтегрин [34]; A1 – колаген IV [13], гепарин [19], ангіопоетин-2 [29], остеопротегерин [41] та гістони [46]; A3 – колаген I та III [32], тромбоспондин [36]; A1-A2-A3 – мультимерин-1 [33] тощо.

Після відокремлення сигнального пептиду субодиниці vWF димеризуються в ендоплазматичному ретикулумі. В апараті Гольджі під впливом кислого середовища та високої концентрації Ca^{2+} відбувається процес утворення мультимерної структури vWF шляхом утворення дисульфідних зв'язків між доменами D3. Мультимер фактора формує правосторонню спіраль, згортаючись у трубчасту конформацію для зберігання у тільцях Вейбеля-Паладе ендотеліальних клітин. Під час контакту цих тілець з ендотеліальною мембраною рН середовища зростає до 7,4, що призводить до зміни трубчастої конформації мультимеру vWF в нитчасту. Протеаза ADAMTS13 розщеплює зв'язок Y1605-M1606 в домену A2, що зумовлює трансформацію мультимерів високої молекулярної маси до менших структурних одиниць. У результаті дії цієї протеази в судинному руслі циркулюють молекули vWF різної молекулярної маси [40].

Хвороба фон Віллебранда

Хвороба фон Віллебранда (vWD) є найпоширенішим спадковим (аутосомним) порушенням системи зсідання крові (1 на 1000 осіб [25]; за іншими даними частота виникнення

становить від 0,6 до 2,0 % [3]), що обумовлено хвилеподібним кількісним і/або якісним дефіцитом vWF. Доволі часто у таких хворих спостерігається і зниження активності FVIII як непрямий наслідок кількісних і якісних змін vWF. Тип успадкування – аутосомно-домінантний або аутосомно-рецесивний. Захворювання вперше описав лікар Ерік фон Віллебранд у 1926 р. Пацієнтом була 5-річна дівчинка, що потерпала від кровотеч уже після народження. В анамнезі родини: троє із сестер померли ще до 4-річного віку від подібних симптомів; дві інші сестри і троє братів не мали жодних проявів хвороби; в обох батьків, двох братів та інших родичів теж були випадки незначних кровотеч, що свідчило про аутосомно-домінантну передачу легкого перебігу, який став гострим у гомозиготній формі. Захворювання ліка назвав «спадкова псевдогемофілія». Відомі також інші варіанти назв: «ангіогемофілія» та «конституційна тромбоцитопатія» [1].

Діагностика захворювання ґрунтується на дослідженні гемораргічного анамнезу (особистого або спадкового) у сукупності з лабораторними тестами, які оцінюють кількісні та якісні характеристики vWF. Лабораторна діагностика потребує вимірювання рівня антигену vWF, активності зв'язування тромбоцитів (vWF:RCo, vWF:GPIbM та vWF:GPIbR) і активності FVIII. Додаткові дослідження для підтвердження конкретного підтипу можуть включати: визначення активності зв'язування vWF з колагеном, комплексу FVIII-vWF, мультимерний аналіз і дослідження антигену пропептиду vWF [42].

Розрізняють три типи хвороби фон Віллебранда. Перший тип захворювання (тип 1) з частотою виникнення 70–75 % випадків характеризується кількісним і, частково, якісним дефіцитом vWF. Діагностично проявляється, якщо рівень активності vWF і/або його ристоцетин-кофакторна активність (зв'язувальна активність фактора до тромбоцитів за наявності ристоцетину з подальшою їх аглютинацією) становить менше 50 МО/дл.

Слід зауважити, що деякі дослідники цього типу захворювання пропонують виділити ще 2 підтипи: з активністю vWF від 30 до 40 МО/мл, при якому у 80 % пацієнтів спостерігали спадкову мутацію гена 12; з активністю фактора від 30 до 50 МО/мл, але в такому разі лише у 40 % пацієнтів простежували причинно-наслідкову спадкову мутацію [8].

Другий тип захворювання (тип 2), на який припадає до 20 % випадків, викликаний дисфункцією vWF: за нормального або помірно зниженого рівня антигену фактора має місце значне зниження його функціональної активності. Розрізняють кілька підтипів типу 2. За vWD 2A типу рівень vWF може бути нормальним або зниженим. Ристоцетин-кофакторна активність і колагенозв'язуюча здатність фактора знижені. Мультимери високої молекулярної маси відсутні. За vWD 2B типу рівень фактора може бути знижений або залишатися нормальним; ристоцетин-кофакторна активність і колагенозв'язуюча здатність знижені; мультимери vWF високої молекулярної маси зазвичай відсутні, але їхній дефіцит менш виражений, ніж під час хвороби 2A типу, і наявні мультимери проміжного розміру; спостерігається незначна тромбоцитопенія ($75\text{--}100 \times 10^9$ /л), а за легких форм захворювання кількість тромбоцитів може бути нормальною. У vWD 2M типу рівень vWF може бути нормальним або зниженим; ристоцетин-кофакторна активність знижена або значно знижена; колагенозв'язуюча здатність знижена або залишається нормальною; мультимери високої молекулярної маси наявні в достатній кількості, а в ряді випадків може відзначатися наявність особливо великих мультимерів. У vWD 2N типу (Нормандський тип хвороби Віллебранда) рівень FVIII значно знижений (діапазон активності від 5 до 30 МО/дл); рівні активності vWF і ристоцетин-кофакторна активності є нормальними.

Тип 3 не перевищує 5 % випадків vWD і є найважчою формою захворювання: рівень антигену vWF нижче 5 МО/дл; активність FVIII нижче 15 % від норми; знижений вміст усіх мультимерів фактора [1, 3].

На відміну від спадкової vWD, набутий синдром хвороби фон Віллебранда (AvWS) є рідкісним розладом системи зсідання крові, найчастіше асоційованим із різними основними захворюваннями з частотою поширення від 0,04 до 0,13 % [24, 30]. Запропоновано кілька патогенних механізмів розвитку захворювання: поява специфічних інгібіторних антитіл до vWF; нейтралізуючі аутоантитіла до vWF (імунний комплекс); адсорбція vWF злужженими клітинами; посилення протеолітичної деградації vWF та зменшення синтезу vWF. При цьому слід відмітити, що більшість із цих пацієнтів (до 47 %) мають лімфопроліферативні та мієлопроліферативні захворювання [14].

Основний принцип лікування vDW базується на нормалізації рівня vWF і/або FVIII. Поставленої мети досягають шляхом збільшення рівня ендogenous vWF під дією десмопресину або введенням безпосередньо концентратів фактора. Замісна терапія розвивалася досить повільно. Лише через 30 років після опису захворювання було проведено першу замісну терапію фракцією I за Коном плазми крові, після якої через кілька років розпочали використовували препарат Кріопреципітат. Подальші зусилля були спрямовані на розробку вірусбезпечних препаратів цього фактора (рис. 2).

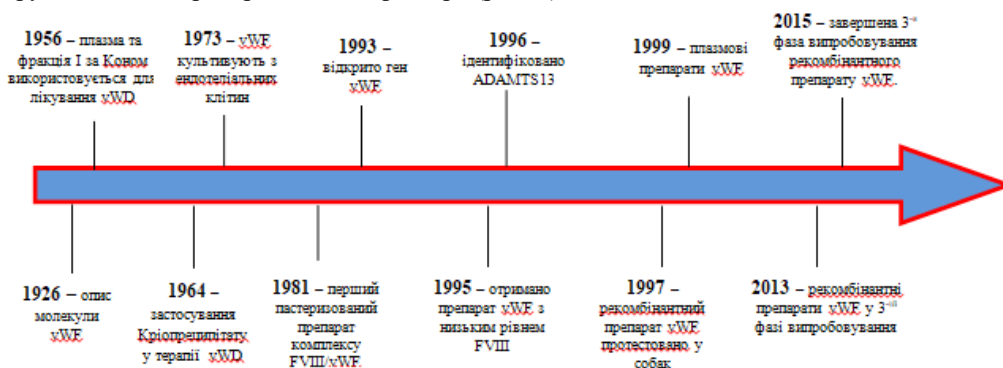


Рис. 2. Прогрес у лікуванні vDW по роках [35]

Фактор фон Віллебранда і тромботичні ускладнення

На сьогоднішній час значна кількість досліджень присвячена взаємозв'язку між vWF і атеротромботичними ускладненнями, що обумовлено функціональною здатністю фактора стимулювати адгезію тромбоцитів і таким чином сприяти формуванню тромбу на поверхні атеросклеротичної бляшки (первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз). Раніше вважали, що зв'язок між венозним тромбозом і vWF незначний і опосередкований через FVIII. Однак, як зазначено вище, є стійкий виражений взаємозв'язок між рівнем FVIII і vWF, котрий виступає як шаперон для антигемофільного фактора, що, у свою чергу, створює передумови для більш високого ризику тромботичних ускладнень [9, 27].

Встановлено, що vWF може стати причиною тромботичних ускладнень під час захворювань різного роду генезису. Так, *Streptococcus pneumoniae* є основною причиною розвитку пневмонії у населення. Доволі часто таке захворювання характеризується тромбоемболічними серцево-судинними ускладненнями. Пневмококи індукують екзоцитоз ендотеліальних островців Вейбеля-Паладе і тим самим активно стимулюють вивільнення vWF у плазму крові, який є важливим глікопротеїном судинного гемостазу [20].

Роль vWF як самостійного фактора ризику в патогенезі венозних тромбозів теж активно досліджується [43]. Проте механізм, за допомогою якого vWF бере участь у реалізації венозного тромбозу, з'ясований лише частково. Зроблено припущення [11], що

крім відомого механізму взаємодії vWF з тромбоцитами, опосередкованого рецептором GP-ІІа, в умовах венозного кровотоку можуть активуватися інші, ще не ідентифіковані тромбоцитарні рецептори. Більш того, запропоновано концепцію т. зв. нейтрофільних позаклітинних «пасток» [17, 18], які формуються під час пошкодження судин і складаються із сітки ДНК-волокон, що містять гістони, які реалізують протромботичну активність цих «пасток». Ці «пастки» здатні захоплювати плазмові білки, включаючи vWF, що веде до синергізму у процесі фіксації тромбоцитів, утворюючи комплекси, які виявляються у складі венозного тромбу [18].

Останнім часом досліджують і роль vWF у виникненні запальних процесів. Є дані, які свідчать про те, що vWF може бути адгезивною поверхнею для лейкоцитів через взаємодію з глікопротеїновим лігандом Р-селектину 1 та β 2-інтегринами [34].

В умовах сучасної пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом SarsCo-V2, у літературі дедалі частіше трапляються повідомлення про тромбоемболічні ускладнення цього захворювання. Так, COVID-19 може спричинити схильність як до венозної, так і до артеріальної тромбоемболії через надмірне запалення, гіпоксію, іммобілізацію та дифузне внутрішньосудинне зсідання крові [22]. У роботі [15] досліджували рівень факторів зсідання крові у пацієнта з гострим респіраторним захворюванням. Зокрема, було встановлено підвищення активності vWF до 520 % (норма 42–168 %), що, у свою чергу, призводило до зростання активності FVIII (369 % при нормі 55–164 %). Зростання активності vWF вказує на ушкодження ендотелію та вивільнення фактора з тілець Вейбеля-Паладе. Частота виникнення тромботичних ускладнень у таких пацієнтів становила 31 % [15]. Враховуючи високий рівень факторів зсідання крові та ризик тромботичних ускладнень, автори рекомендували проводити профілактичну антикоагулянтну терапію з використанням гепарину.

Інші дослідники описали зростання активності vWF та FVIII під час мієлопроліферативних захворювань, зокрема, під час істинної поліцитемії (поліцитемія вера), які в цьому разі виступають маркерами ризику розвитку тромботичних ускладнень [38].

Порушення зсідання крові є поширеним ускладненням і під час хронічної хвороби нирок, а найчастішою причиною смерті у таких пацієнтів є тромбоз. Коагулологічні дослідження у цих пацієнтів теж продемонстрували збільшення активності vWF [44].

Отже, серед основних біологічних властивостей vWF можна виділити такі: ген фактора локалізований на короткому плечі 12^{-ї} хромосоми; молекулярна маса білка 220 кДа; у плазмі крові циркулює як мультимерний білок із молекулярною масою від 400 до 20 000 кДа; кількість амінокислотних залишків у функціональній субодиниці 2050; має доменну структуру (D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK); нормальний діапазон активності коливається в межах від 50 до 150 МО/дл. Основні функціональні особливості доменів визначають реалізацію специфічних властивостей даного білка: дають йому змогу доставляти FVIII до місця ушкодження судин і сприяють агрегації тромбоцитів. Захворювання фон Віллебранда (vDW) є одним із найпоширеніших аутосомних порушень системи гемостазу, а причиною виникнення є генетичний дефіцит кількісної або якісної аномальної мультимерної будови молекули vWF, що опосередковує первинну адгезію тромбоцитів на місцях судинного пошкодження, а також зв'язує та стабілізує FVIII у руслі крові. Дефекти vWF можуть спричинити кровотечу як унаслідок порушення адгезії тромбоцитів, так і унаслідок зменшення концентрації FVIII.

Сучасні дослідження, присвячені встановленню взаємозв'язку між vWF і тромботичними ускладненнями, обумовлені функціональною здатністю фактора стимулювати адгезію тромбоцитів (судинно-тромбоцитарний гемостаз). Контроль активності vWF є

важливим не лише у разі спадкової чи набутої хвороби фон Віллебранда, але й також для захворювань різного генезису. Доволі часто рівень активності vWF виступає маркером тромботичних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Виговська Я. І.* Гемораргічні захворювання: медична література. Львів: Біблос, 1998. 240 с.
2. *Колосков А. В.* Болезнь Виллебранда // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2017. Т. 19. № 11. С. 43–48.
3. *Колосков А. В.* Диагностика болезни Виллебранда. СПб: Коста, 2014. 40 с.
4. *Колосков А. В., Столиця А. А., Филиппова О. И.* Болезнь Виллебранда у женщин // *Medline.ru.* 2013. Т. 14. С. 113–134.
5. *Сапаркина М. В., Колосков А. В., Филиппова О. И., Столиця А. А.* Нарушение функции тромбоцитов как причина геморрагического диатеза у женщин // *Medline.ru.* 2012. Т. 13. № 3. С. 841–852.
6. *Чернова Е. В.* Фактор Виллебранда // *Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова.* 2018. Т. 10. № 4. С. 73–80.
7. *Шурко Н. О., Даниш Т. В., Новак В. Л.* Фактор VIII з'єднання крові: будова молекули та застосування // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол.* 2017. Вип. 76. С. 184–192.
8. *Vukowska K., Ceglarek B.* Clinical significance of slightly reduced von Willebrand factor activity // *Polish Archives of internal medicine.* 2020. Vol. 130. N 3. P. 225–231.
9. *Campos M., Buchanan A., Yu F. et al.* Influence of single nucleotide polymorphisms in factor VIII and von Willebrand factor genes on plasma factor VIII activity: the ARIC Study // *Blood.* 2012. Vol. 119. N 8. P. 1929–1934.
10. *Carew J. A., Browning P. J., Lynch D. C.* Sulfation of von Willebrand factor // *Blood.* 1990. Vol. 76. P. 2530–2539.
11. *Chauhan A. K., Kisucka J., Lamb C. B. et al.* Von Willebrand factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins // *Blood.* 2007. Vol. 109. N 6. P. 2424–2429.
12. *Chhabra E. S., Liu T., Kulman J. et al.* B1VV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice // *Blood.* 2020. Vol. 135. N 17. P. 1484–1496.
13. *Denis C., Baruch D., Kielty C. M. et al.* Localization of von Willebrand factor binding domains to endothelial extracellular matrix and to type VI collagen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1993. Vol. 13. N 3. P. 398–406.
14. *Djunic I., Elezovic I., Ilic V. et al.* Acquired von Willebrand syndrome in multiple myeloma // *Hematology.* 2011. Vol. 16. N 4. P. 209–212.
15. *Eschera R., Breakey N., Lämmle B.* Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Trombosis research.* 2020. Vol. 190. P. 62.
16. *Feng S., Liang X., Cruz M. A. et al.* The interaction between factor H and Von Willebrand factor // *PLOS One.* 2013. Vol. 8. N 8. e73715.
17. *Fuchs T. A., Brill A., Duerschmied D. et al.* Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. N 36. P. 15880–15885.
18. *Fuchs T. A., Brill A., Wagner D. D.* Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. N 8. P. 1777–1783.
19. *Fujimura Y., Titani K., Holland L. Z. et al.* A heparin-binding domain of human von Willebrand factor. Characterization and localization to a tryptic fragment extending from amino acid residue Val-449 to Lys-728 // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. N 4. P. 1734–1739.

20. Jagau H., Behrens I.-K., Lahme K. et al. Von Willebrand factor mediates Pneumococcal aggregation and adhesion in blood flow // *Frontiers in Microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 1–17.
21. Keuren J. F., Baruch D., Legendre P. et al. von Willebrandfactor C1C2 domain is involved in platelet adhesion to polymerized fibrin at high shear rate // *Blood*. 2004. Vol. 103. N 5. P. 1741–1746.
22. Kloka F. A., Kruipb M. J. H. A., Vander M. N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Tromb. Res*. 2020. Vol. 190. P. 145–147.
23. Konkle B. A., Shapiro A. D., Quon D. V. et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 383. P. 1018–1027.
24. Kumar S., Pruthi R. K., Nichols W. L. Acquired von Willebrand disease // *Mayo Clinic Proceedings (Mayo Clin Proc)*. 2002. Vol. 77. P. 181–187.
25. Leebeek F., Eikenboom J. Von Willebrand's disease // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375. P. 2067–2080.
26. Lenting P. J., Christophe O. D., Denis C. V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends // *Blood*. 2015. Vol. 125. N 13. P. 2019–2028.
27. Lijfering W. M., Rosendaal F. R., Cannegieter S. C. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view // *Br. J. Haematol*. 2010. Vol. 149. N 6. P. 824–833.
28. Matsui T., Titani K., Mizuochi T. Structures of the Asparagine-Linked Oligosaccharide Chains of Human Von Willebrand Factor. Occurrence of Blood Group A, B, and H(O) Structures // *J. Biol. Chem*. 1992. Vol. 267. P. 8723–8731.
29. Mckinnon T. A. J., Starke R. D., Ediriwickrema K. et al. Von Willebrand factor binds to the endothelial growth factor angiopoietin-2 both within endothelial cells and upon release from Weibel Palade bodies [abstract] // *Blood*. 2011. Vol. 118. N 21. P. 698.
30. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management // *Am. J. Hematol*. 2006. Vol. 81. P. 616–623.
31. Ng C., Motto D., Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease // *Blood*. 2015. Vol. 125. N 13. P. 2029–2037.
32. Pareti F. I., Niiya K., McPherson J. M., Ruggeri Z. M. Isolation and characterization of two domains of human von Willebrand factor that interact with fibrillar collagen types I and III // *J. Biol. Chem*. 1987. Vol. 262. N 28. P. 13835–13841.
33. Parker D. N., Tasneem S., Farndale R. W. et al. The functions of the A1A2A3 domains in von Willebrand factor include multimerin 1 binding // *Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 16. N 1. P. 87–95.
34. Pendu R., Terraube V., Christophe O. D. et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and b2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor // *Blood*. 2006. Vol. 108. N 12. P. 3746–3752.
35. Peyvandia F., Kouidesb P., Turecekc P. L. et al. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor // *Blood Reviews*. 2019. Vol. 38. e100572.
36. Pimanda J. E., Ganderton T., Maekawa A. et al. Role of thrombospondin-1 in control of von Willebrand factor multimer size in mice // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol. 279. N 20. P. 21439–21448.
37. Randi A. M., Smith K., Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation // *Blood*. 2018. Vol. 132. N 2. P. 132–140.
38. Sacco M., Ranalli P., Lancellotti S. et al. Increased von Willebrand factor levels in polycythemia vera and phenotypic differences with essential thrombocythemia // *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2020. Vol. 4. N 3. P 413–421.

39. *Sadler J. E.* Biochemistry and genetic of von Willebrand factor // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. Vol. 67. P. 395–424.
40. *Springer T.* Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream // *Blood.* 2014. Vol. 124. N 9. P. 1412–1425.
41. *Shahbazi S., Lenting P. J., Fribourg C.* et al. Characterization of the interaction between von Willebrand factor and osteoprotegerin // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. N 9. P. 1956–1962.
42. *Sharma R., Haberichter S. L.* New advances in the diagnosis of von Willebrand disease // *Hematology.* 2019. Vol. 1. P. 596–600.
43. *Tsai A. W., Cushman M., Rosamond W. D.* et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. N 8. P. 636–642.
44. *van der Vorm L. N., Visser R., Huskens D.* et al. Circulating active von Willebrand factor levels are increased in chronic kidney disease and end-stage renal disease // *Clin. Kidney J.* 2020. Vol. 13. N 1. P. 72–74.
45. *Voorberg J., Fontijn R., van Mourik J. A., Pannekoek H.* Domains involved in multimer assembly of von Willebrand factor (vWF): multimerization is independent of dimerization // *EMBO J.* 1990. Vol. 9. N 3. P. 797–803.
46. *Ward C. M., Tetaz T. J., Andrews R. K., Berndt M. C.* Binding of the von Willebrand factor A1 domain to histone // *Thromb. Res.* 1997. Vol. 86. N 6. P. 469–477.
47. *Wise R. J., Dorner A. J., Krane M.* et al. The role of von Willebrand factor multimers and propeptide cleavage in binding and stabilization of factor VIII // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266. N 32. P. 21948–21955.
48. *Zhou Y. F., Eng E. T., Zhu J.* et al. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor // *Blood.* 2012. Vol. 120. N 2. P. 449–458.

Стаття надійшла до редакції 16.06.20

доопрацьована 08.12.20

прийнята до друку 29.12.20

VON WILLEBRAND FACTOR: STRUCTURE, PROPERTIES AND ROLE IN THE PROCESS OF HEMOSTASIS

N. Shurko

*SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine»
45, Gen. Chuprynka St., Lviv 79057, Ukraine
e-mail: natalia_shurko@ukr.net*

The article reviews the scientific papers on the structure, function and biological role of von Willebrand factor (vWF). The vWF mainly was considered as the main factor in the development of bleeding disorders (von Willebrand's disease). On the other hand, it can be able the cause thrombotic complications through to the functional ability of the factor to stimulate platelet adhesion. The aim of this work was to conduct an analysis of the structure of the factor, its role in the process of hemostasis to determine a border between two opposing processes.

Von Willebrand factor is a hemostatic, multimeric glycoprotein, one of the key components of the hemostasis system, taking an active part at startup mechanisms of platelet adhesion at the site of vessel endothelial damage. On the other hand, another important func-

tion of vWF is co-factor activity related to coagulation factor VIII (FVIII), which is to stabilize its activity, promoting thrombin activation and preventing the cleavage of the molecule by blood plasma proteinases.

The human gene of vWF is localized on the short arm of the 12 chromosome, contains 52 exons and covers approximately 180 kb. VWF is made by endothelial cells and by bone marrow megakaryocytes. The factor is preserved in the Weibel-Palade bodies of endothelial cells and α -granules of platelets. The primary pro-polypeptide consists of 2813 amino acid, of which 2050 form the mature peptide. The molecular weight of vWF is 220 kDa. In bloodstream vWF circulates as a multimeric protein with a molecular weight from 400 to 20,000 kDa.

The synthesized molecule has the next domain structure: D1-D2-D¹-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK. Domains are responsible for binding various proteins, including FVIII, fibrin, collagen, heparin, complement components etcetra.

Von Willebrand disease (vWD) is the most common autosomal inherited disorder of the hemostasis system (from 0.6 to 2.0% of the population) and the cause is a genetic deficiency of quantitative and/or qualitative abnormal multimeric structure of the vWF molecule. There are three main subtypes of vWD. Quite often in such patients there is a decrease in FVIII activity, as an indirect consequence of changes in vWF. The basic principle of vWD treatment is based on the normalization of vWF and/or FVIII levels by increasing the level of external vWF under the action of desmopressin or the introduction of factor concentrates. In contrast to hereditary vWD, acquired von Willebrand syndrome is a relatively rare acquired bleeding of the blood coagulation system (incidence from 0.04 to 0.13 %) associated with various underlying diseases.

For today a significant amount of research devoted to the relationship between vWF and thrombotic complications, that is due functional ability of the factor stimulate platelet adhesion. In particular, there are reports of the following complications in: pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*; COVID-19; polycythemia vera; chronic kidney disease etcetra.

Keywords: von Willebrand factor (vWF), von Willebrand's disease (vWD), coagulation factor VIII (FVIII), thrombosis, haemostasis