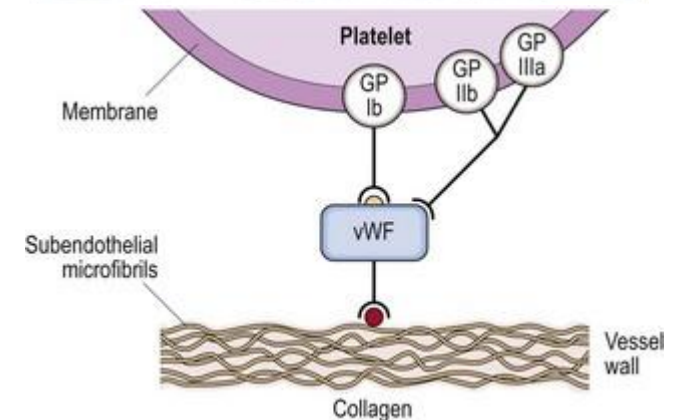
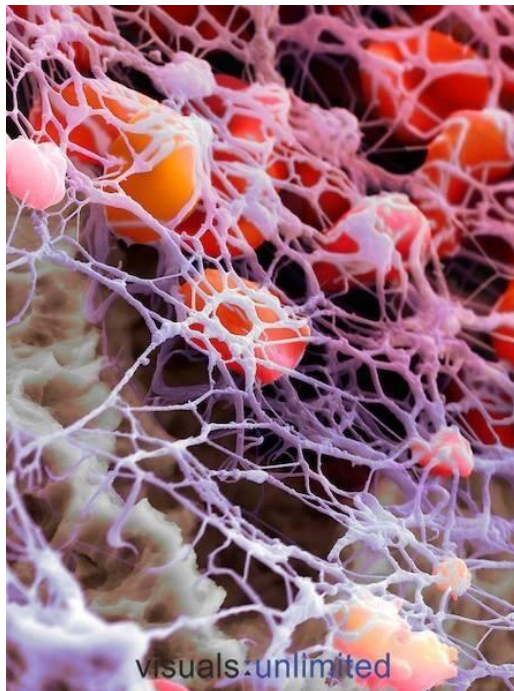
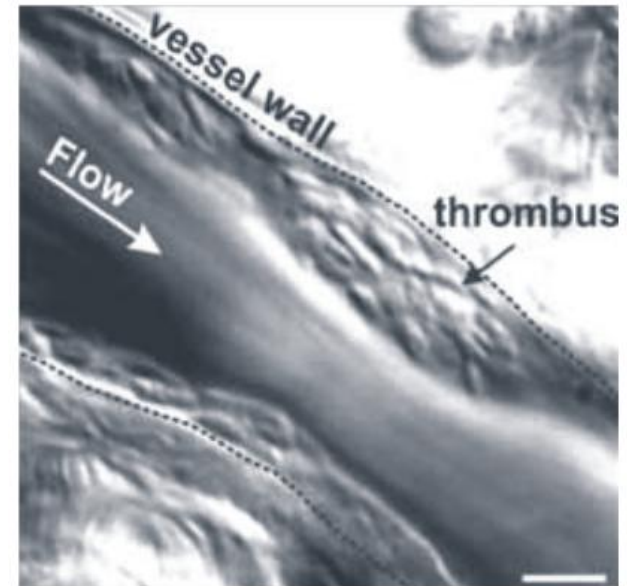
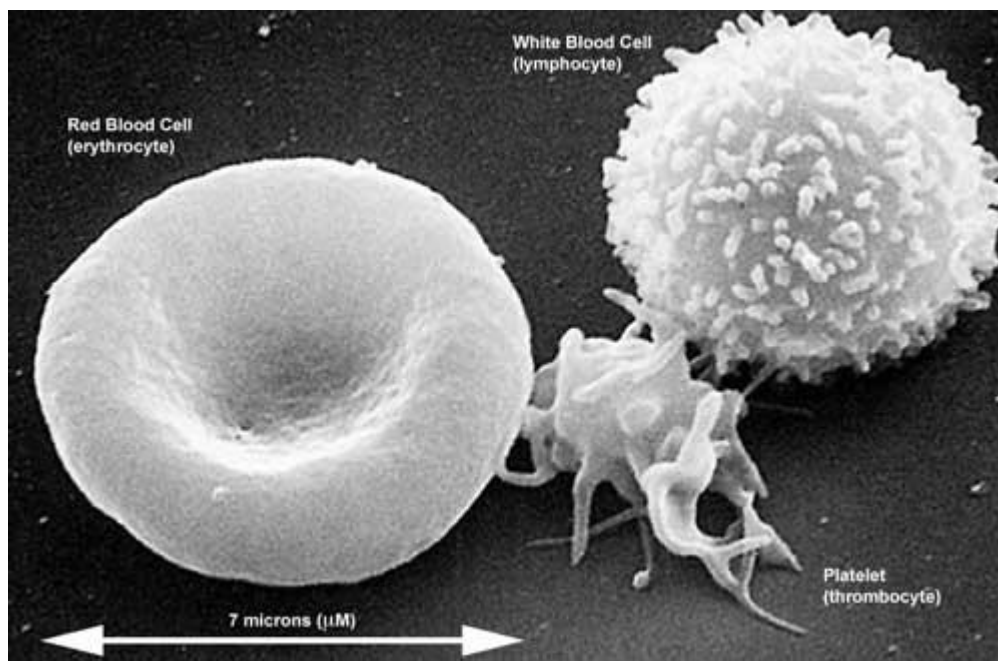


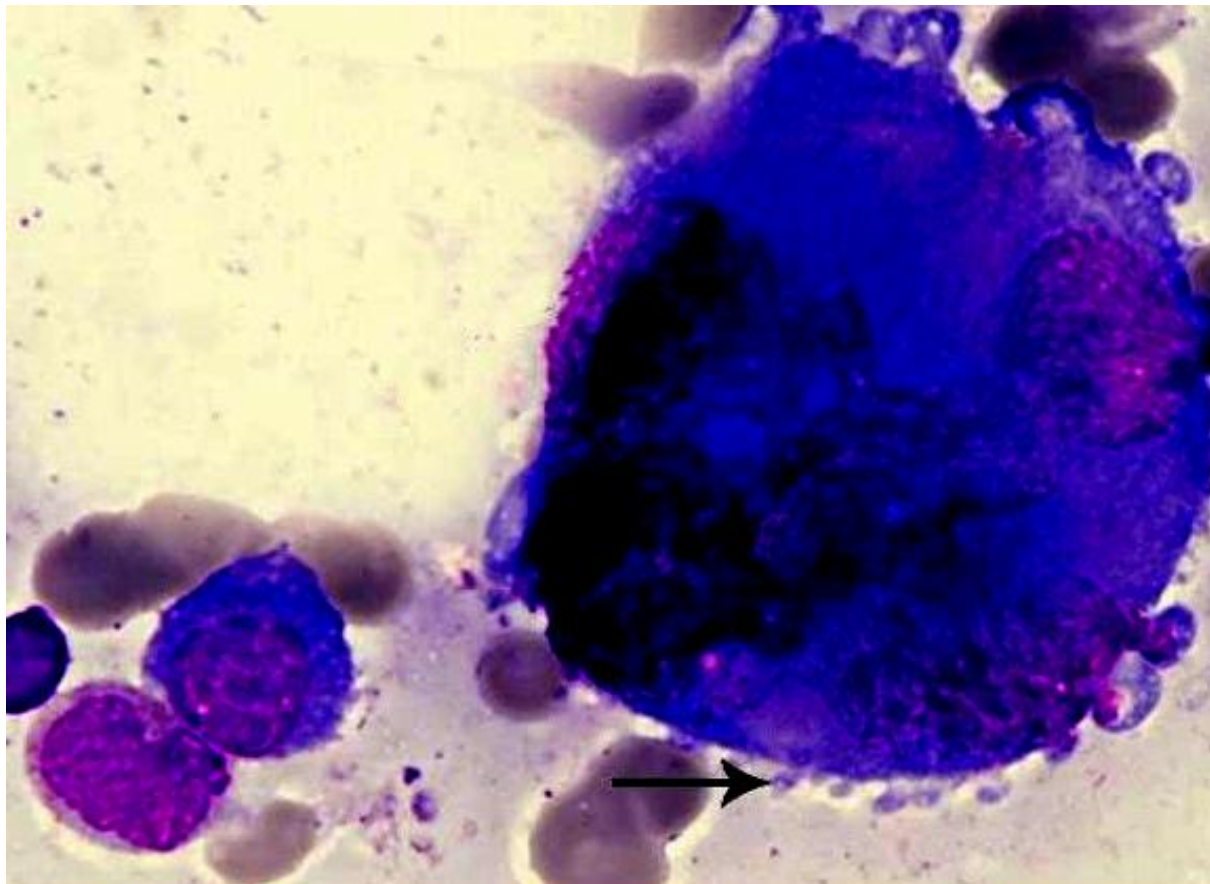
Лекция 5

Тромбоциты. Свертывание крови



Тромбоцитов в норме 200000 - 400000 в 1мкл

- ❑ Продолжительность жизни 9-12 дней
Размер около 2-3 мкм
- ❑ Выводятся из циркуляции системой макрофагов, преимущественно селезенкой
- ❑ Главный стимулятор продукции тромбоцитов – тромбопоэтин, который усиливает созревание и пролиферацию мегакариоцитов



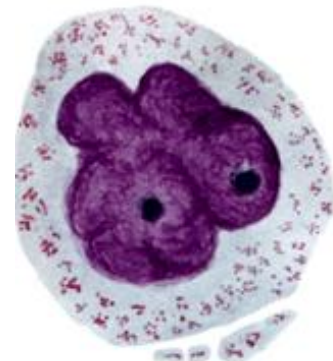
~25 часов



Мегакариобласт



Промегакариоцит



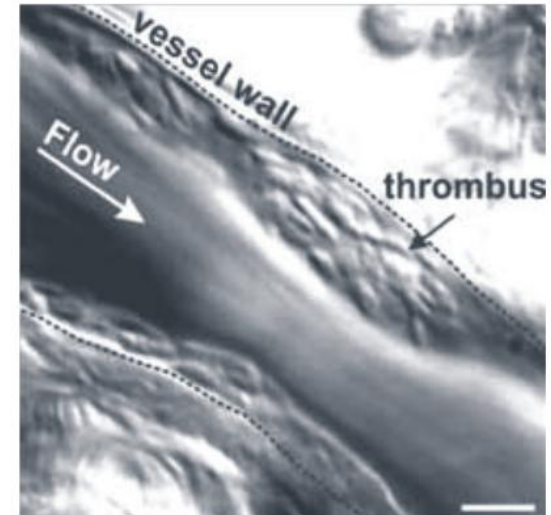
Мегакариоцит



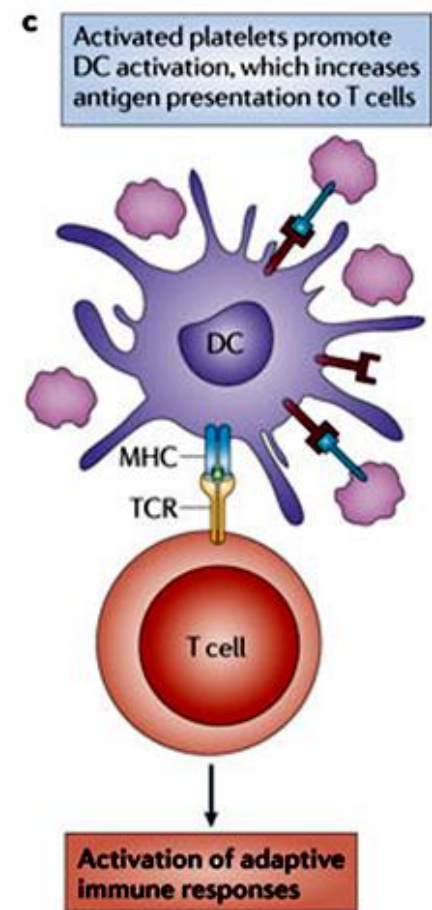
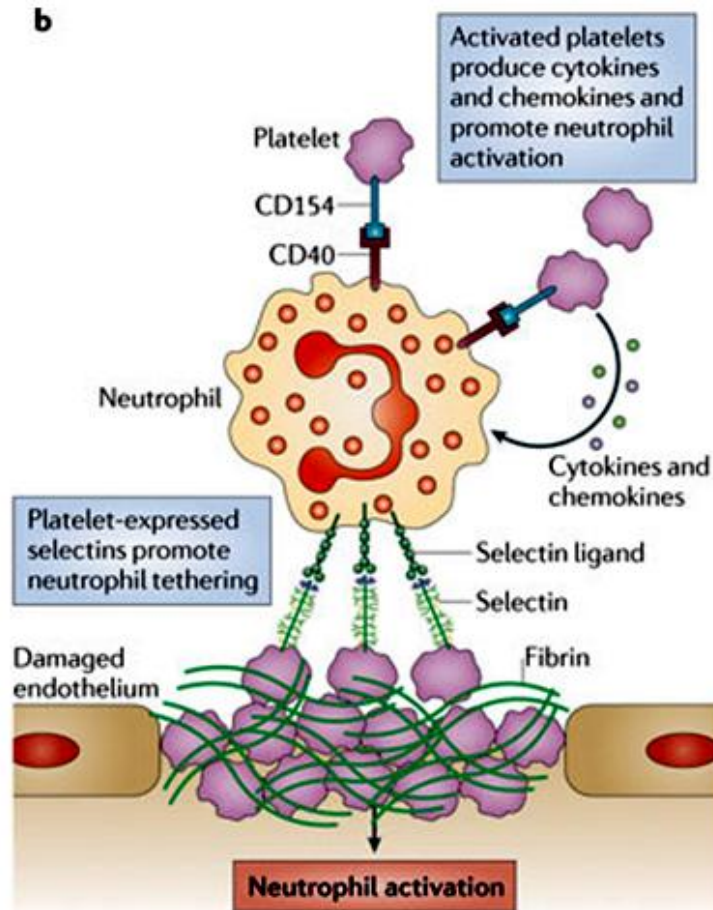
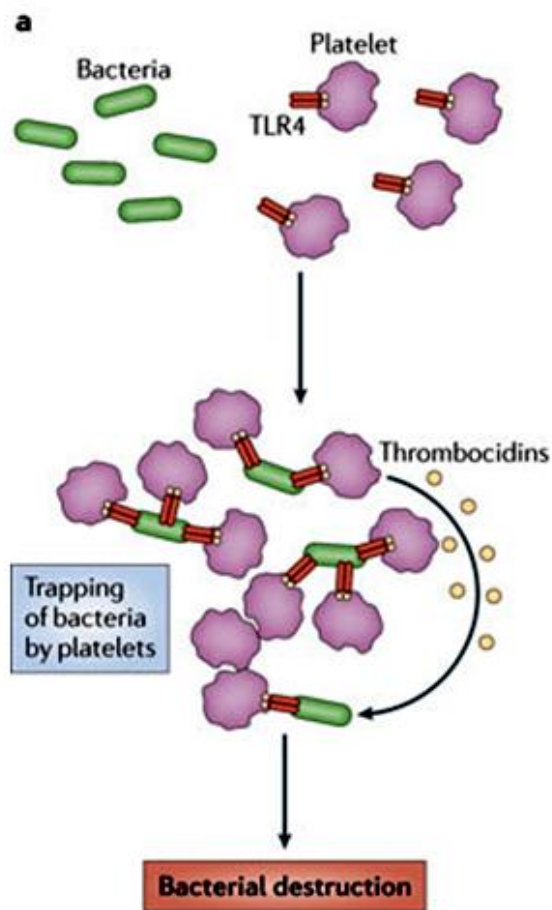
Тромбоциты

ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ:

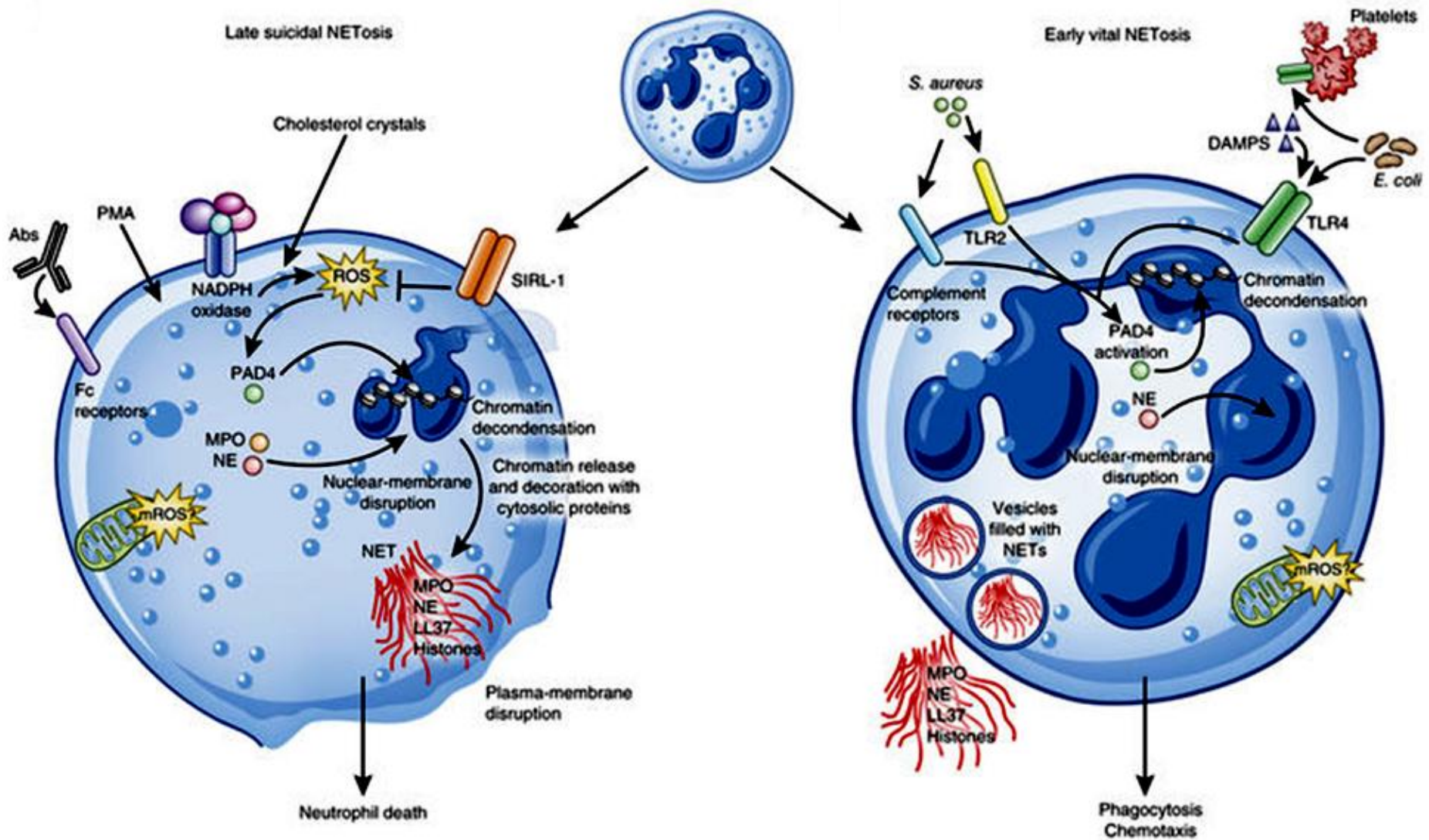
- участвуют в свертывании крови и остановке кровотечения (образование тромбоцитарного сгустка или тромба
- первичный гемостаз);



- способствуют восстановлению целостности стенки сосуда после повреждения (факторы роста эндотелия, фибробластов и др.);
- выполняют ангиотрофическую функцию;
- ассоциированы с иммунными реакциями макрофагов (нейтрофилов), моноцитов и дендритных клеток).



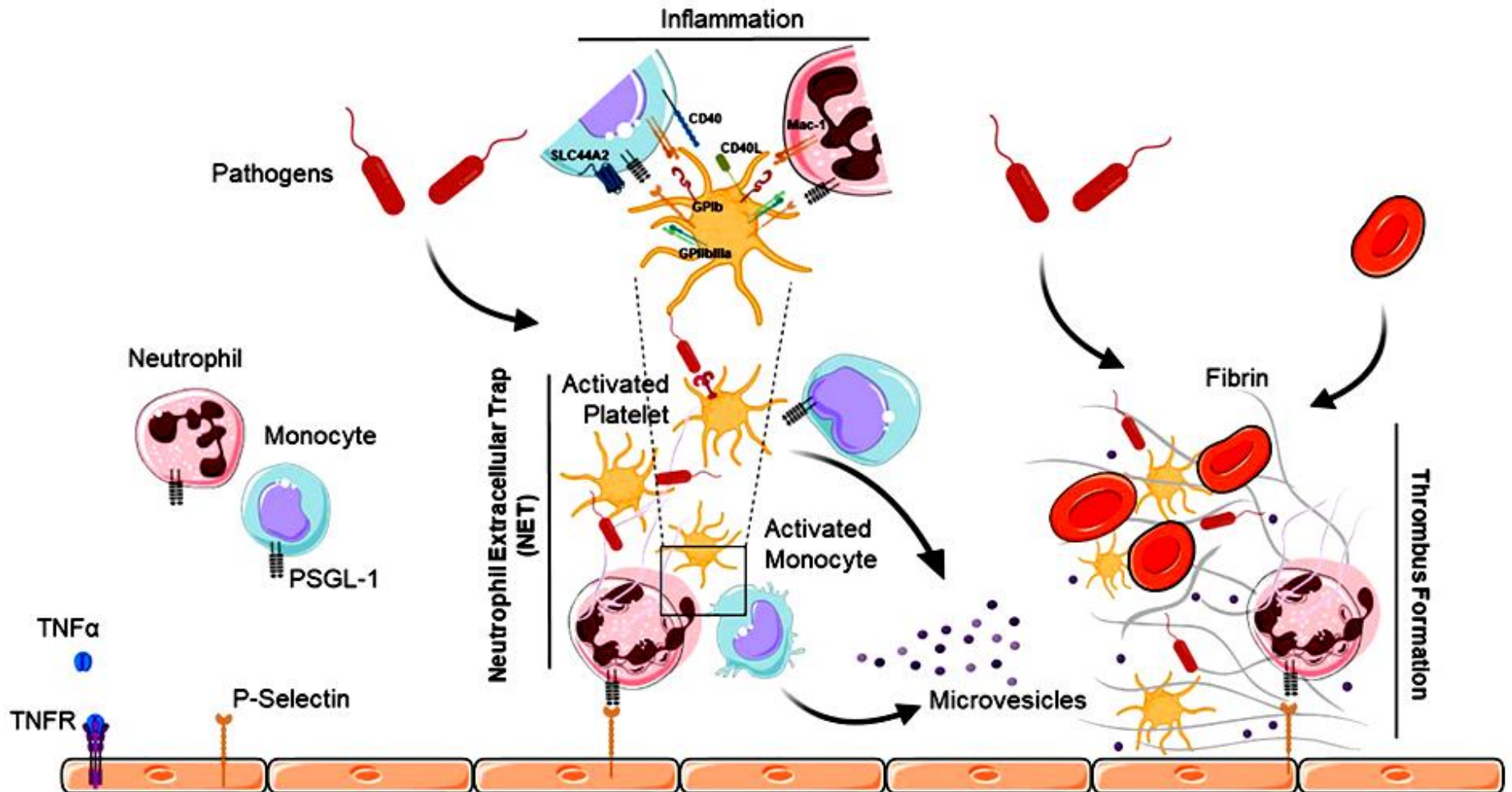
Nature Reviews | Immunology



Нетозис – процесс **образования и высвобождения экстраклеточных ловушек нейтрофилов** – представленных компонентами хроматина связанными с гистонами, протеазами и белками цитоплазмы клетки. Иммобилизует и удерживает бактерии, грибы и вирусы для более эффективной их элиминации.

Нетоз может способствовать тромбообразованию. Сами экстраклеточные ловушки из хроматина (NETs) нейтрофилов высоко тромбогенны и устойчивы к действию тканевого активатора плазминогена. Так же NETs рекрутируют тромбоциты в иммуно-гемостатический процесс с образованием фибрина.

Zaid Y and Merhi Y (2022) Implication of Platelets in Immuno-Thrombosis and Thrombo-Inflammation // Front. Cardiovasc. Med. 9:863846. doi: 10.3389/fcvm.2022.863846



← 2 μm →

Surface-connected canalicular system

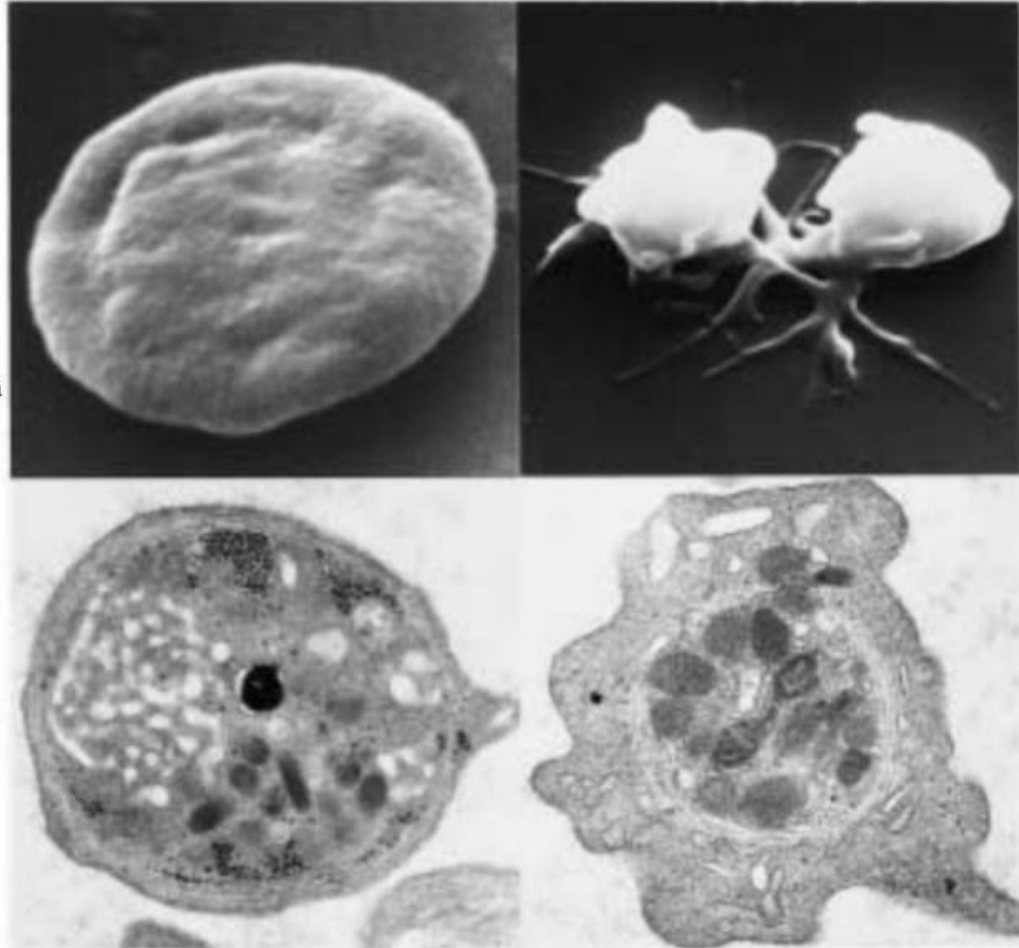
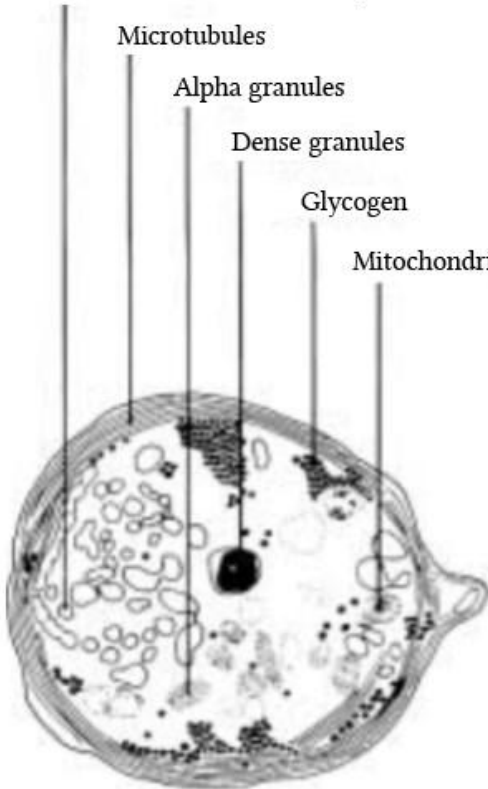
Microtubules

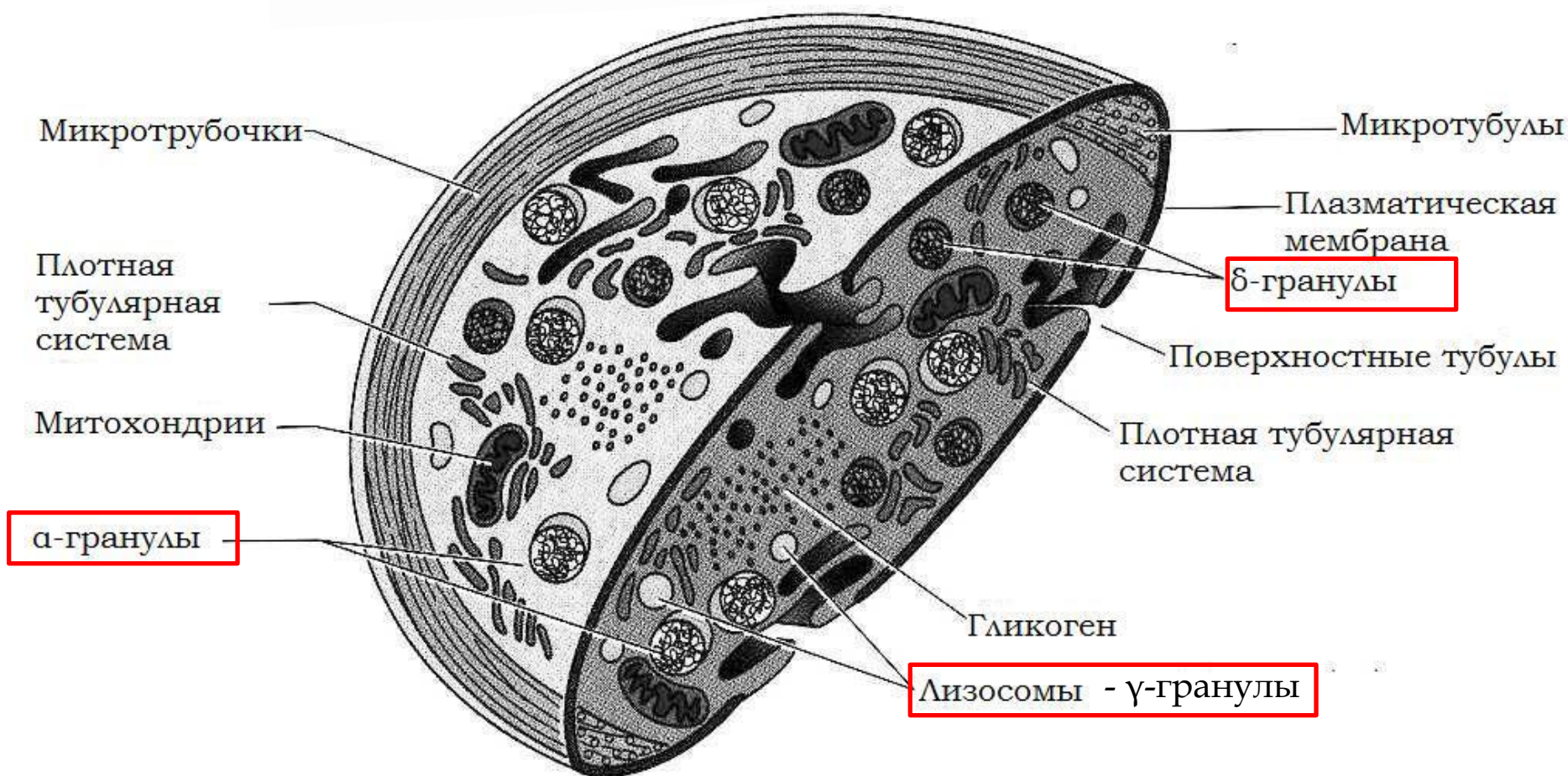
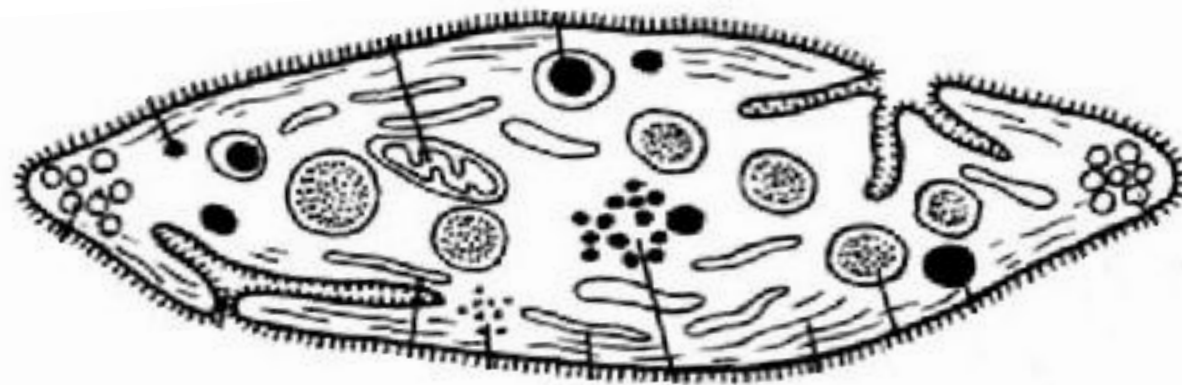
Alpha granules

Dense granules

Glycogen

Mitochondria





- **ГРАНУЛЫ ТРОМБОЦИТОВ СОДЕРЖАТ:**

- **1. α-ГРАНУЛЫ:**

- **тромбоцитарный фактор 4 (антигепарин)** регулирует проницаемость стенки сосудов, мобилизует ионы Ca^{2+} из кости, способствует хемотаксису моноцитов и нейтрофилов;
- **тромбоцитарные факторы роста** являются хемо-аттрактантами для лейкоцитов и фибробластов; влияют на пролиферацию фибробластов **способствуют регенерации**;
- **тромбоспондин способствует адгезии и агрегации тромбоцитов**;
- **V фактор**, встроенный в плазмолемму тромбоцита, является **ко-фактором для Ха-фактора** и необходим для активации протромбина;
- **селектин P** встраивается в мембрану тромбоцита и является **рецептором адгезии**;
- **гликопротеины: фибронектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда** – факторы **агрегации и адгезии**.
- **Альбумин, калликреин, α-2 антиплазмин**

- **2. δ-ГРАНУЛЫ (электронноплотные гранулы)** содержат АДФ, АТФ, кальций (**адгезия**), неорганический фосфат, серотонин, адреналин, гистамин (**вазомоторные реакции**).

- **3. γ-ГРАНУЛЫ (лизосомальные гранулы)** - кислые гидролазы, участвующие в растворении тромба.

	α-Granules	Dense granules δ-гранулы
Diameter	200–500 nm	150 nm
Number	50–80 per platelet	3–8 per platelet
Percentage of cell volume	10	~1
Contents	Integral membrane proteins (e.g., P-selectin, αIIbβ3, GPIbα) Coagulants/anticoagulants and fibrinolytic proteins (e.g., factor V, factor IX, plasminogen) Adhesion proteins (e.g., fibrinogen, vWF) Chemokines [e.g., CXCL4 (PF4), CXCL12 (SDF-1α)] Growth factors (e.g., EGF, IGF) Angiogenic factors/inhibitors (e.g., VEGF, PDGF, angiostatins) Immune mediators (e.g., IgG, complement precursors)	Cations (e.g., Ca²⁺, Mg²⁺) Polyphosphates Bioactive amines (e.g., serotonin, histamine) Nucleotides (e.g., ADP, ATP)

Alpha granules

Albumin

Fibrinogen

Fibronectin

Vitronectin

Osteonectin

von Willebrand factor - 20%

von Willebrand antigen II

Thrombospondin

Platelet factor 4

IgG, IgA, IgM

C1 inhibitor

Plasminogen

Plasminogen activator inhibitor-1

Platelet-derived collagenase inhibitor

High molecular weight kininogen

Protein S

α_2 -antitrypsin

α_2 -macroglobulin

α_2 -antiplasmin

Multimerin

Platelet basic protein

β -thromboglobulin

Histidine-rich glycoprotein

Connective tissue-activating protein III

Neutrophil-activating protein II

Platelet-derived growth factor

Transforming growth factor β -

Endothelial cell growth factor

Coagulation factor V

Dense granules

Serotonin

ATP

ADP

Calcium

Pyrophosphate

Lysosomal granules

Cathepsin D

Cathepsin E

Carboxypeptidase A

Carboxypeptidase B

Proline carboxypeptidase

β -N-acetyl-d-hexosaminidase

β -d-glucuronidase

β -d-galactosidase

α -d-mannosidase

α -l-arabinofuranosidase

α -d-galactosidase

α -l-fucosidase

β -d-fucosidase

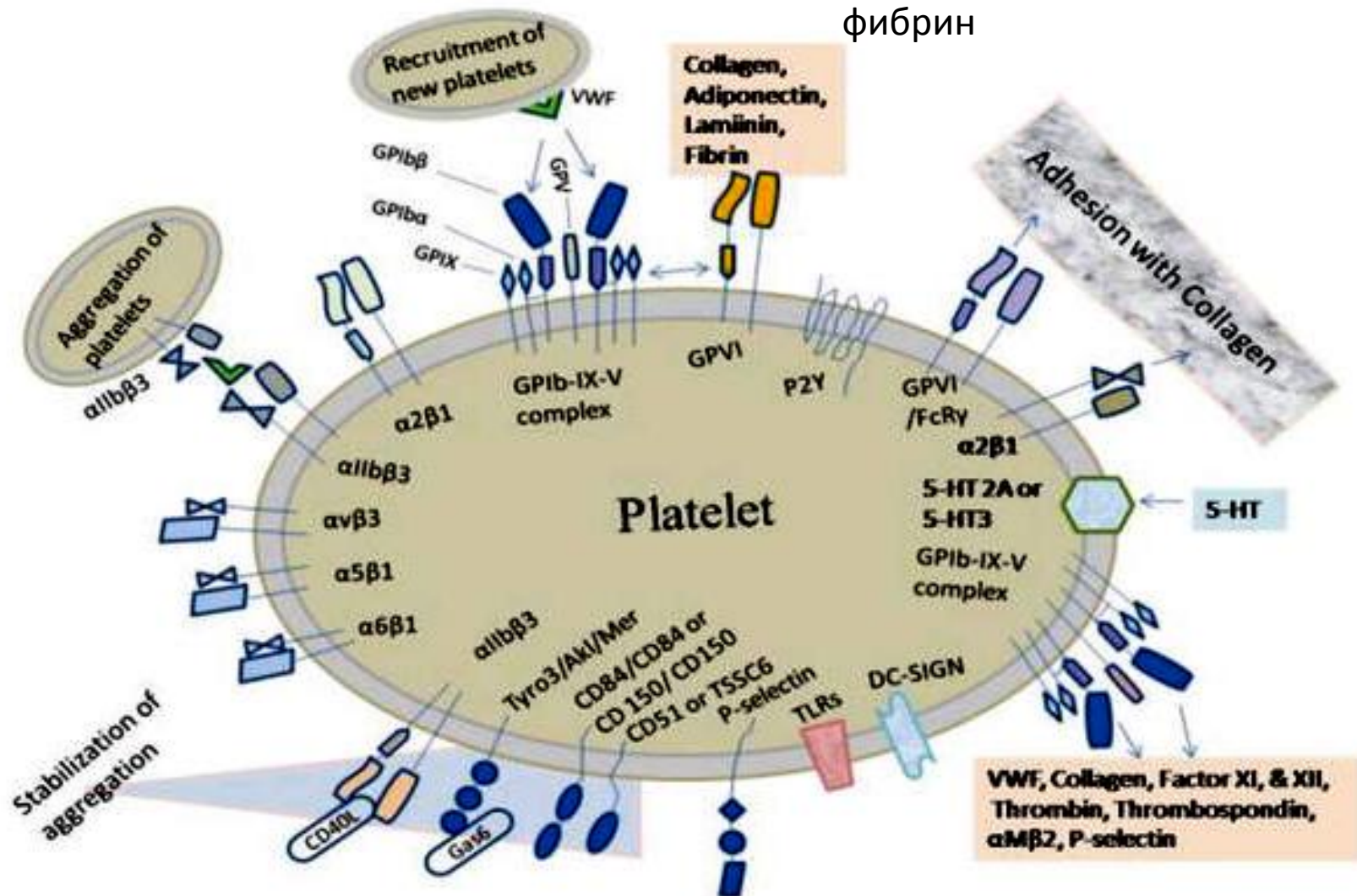
β -d-glucosidase

α -d-glucosidase

Acid phosphatase

Arylsulphatase

Коллаген,
ламинин,
фибрин



Фактор фон-Виллебранта,
Коллаген, тромбин, XI и XII.

Sl. no.	Classes of receptors	Types of receptors	Ligands	Involvement
1.	GP	GPIIb-IX-V complex	vWF, thrombin, P-selectin, α M β 2, and Mac-1	Initiation of platelet recruitment
		GPVI	Collagen and laminin	Platelet aggregation
		GPVI-FcR γ	Collagen and laminin	Adhesion with collagen
		Integrins (α IIb β 3, α v β 3, α 2 β 1, α 5 β 1, and α 6 β 1)	Fibrinogen or vWF, vitronectin, collagen, fibronectin, and laminin, respectively	Platelet aggregations
2.	C-type lectin receptor	CLEC-2	Podoplanin and rhodocytin	Platelet aggregation
3.	Thromboxane	TP (α and β)	TXA ₂	Platelet aggregation
4.	Prostaglandin (PG)	PGE2 and PGI2	PG	Aggregation as well as inhibition of aggregation
5.	Thrombin	PAR-1 and -4	Thrombin	Adhesion, spreading, and secretion
6.	Ephrin kinase	EphA and EphB	Ephrins	Inhibition in aggregation
7.	Purinergic	P2Y1 and P2Y12	ADP	Amplification of aggregation
		P2X1	ATP	
8.	TAM	TAM	Gas6	Stabilization of aggregation
9.	Tetraspanin	CD151	Fibrinogen	Aggregation, stabilization of aggregates
		TSSC6	Not known	
		TLT-1	Not known	
		CD36	vWF, α xPL, TSP1, and α xLDL	
10.	P-selectin	PEAR1	Fc ϵ R1 α	Clot formation with leukocytes
		P-selectin	PSGL-1	

11.	ITIM	PECAM-1	PECAM	Inhibition in thrombus formation
		G6b-B	HS	Platelet production and activation
		VPAC1	PACAP	Inhibition in platelet activation
12.	TLR	TLR-1, -2, -3, and -4	Peptidoglycan and pathogen	Inflammatory response
13.	Serotonin (5-HT)	5-HT _{2A} and 5-HT ₃	Serotonin	Thrombus formation, vasodilation
14.	Leucine-rich receptors	GP1b-IX-V complex	vWF, thrombin, P-selectin, α M β 2, and Mac-1	Initiation of platelet recruitment
		TLRs	Peptidoglycan and pathogen	Inflammatory response
15.	Complement receptors	CR2, CR3, CR4, C3aR, C5aR, gC1qR, and cC1qR	Pathogens	Antimicrobial host defense
16.	DC-SIGN	DC-SIGN	Viral pathogens	Binding platelet with viral pathogens

ГЕМОСТАЗ – система, которая обеспечивает сохранение *жидкого состояния крови в условиях целостности стенки сосудистого русла*, а при его нарушении останавливает кровотечение в процессе (свертывания) *коагуляции* крови.

Структура системы гемостаза:

Первичный - Сосудисто-тромбоцитарный

Вторичный - Плазменно-коагуляционный

Деление условно, так как в организме эти два звена свертывающей системы крови взаимосвязаны и реализуются почти одновременно.

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз

Повреждение целостности сосудистой стенки

1. **Локальная вазоконстрикция** (первичная и вторичная)
2. Формирование **тромбоцитарной** пробки для быстрого закрытия поврежденного сосуда.

Плазменно-коагуляционный (вторичный) гемостаз

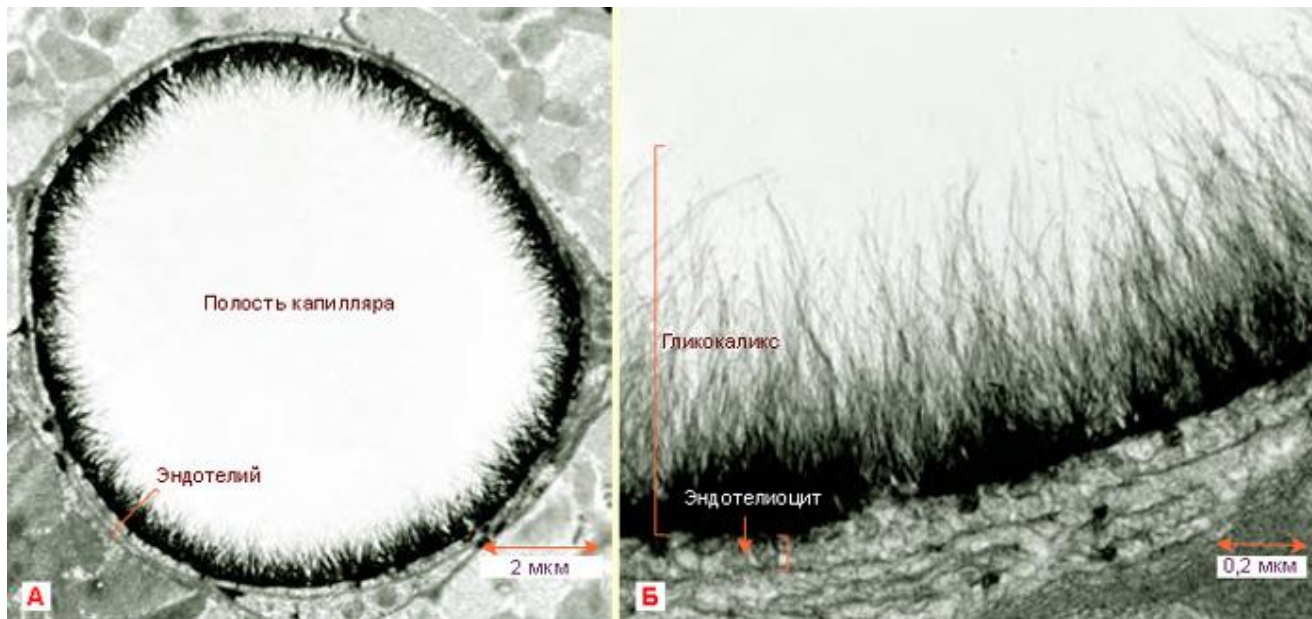
3. **Свертывание крови или коагуляция** – образование фибриновой сети, которая стабилизирует тромбоцитарную пробку – с образованием смешанного тромба.
4. **Ретракция** – уплотнение тромба.
5. **Фибринолиз** - растворение фибринового сгустка и восстановление просвета сосуда, и тканей после повреждения.

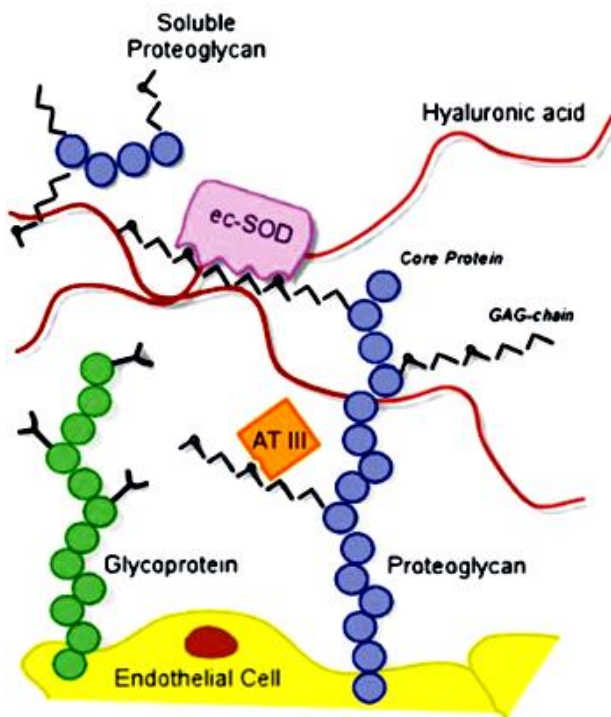
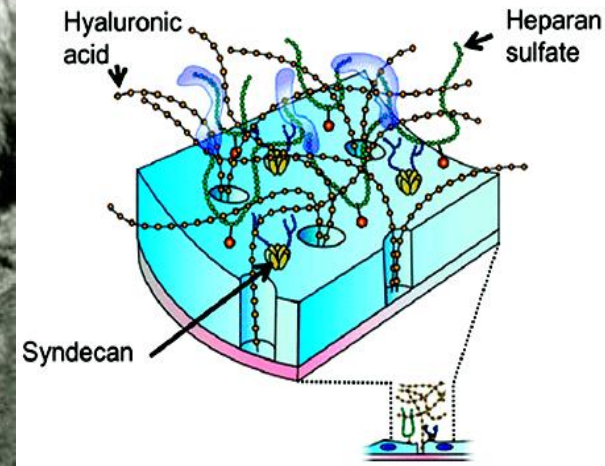
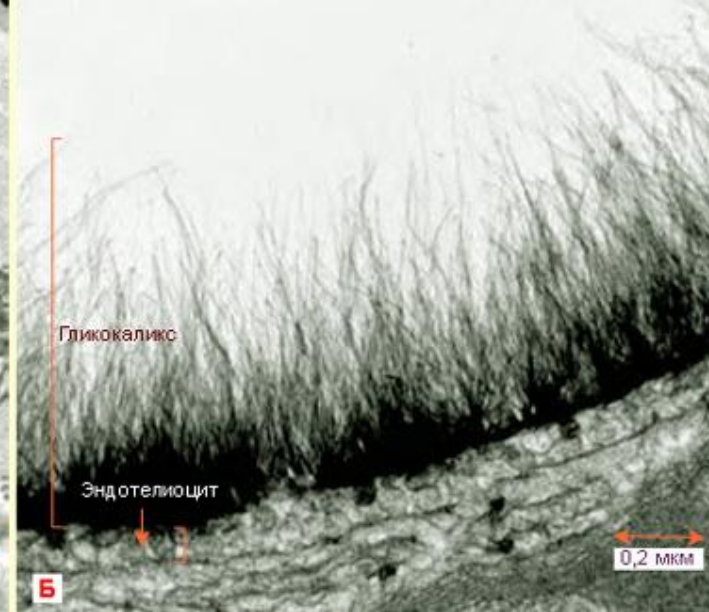
Почему кровь в интактном сосуде не свёртывается?

- Факторы свёртывания циркулируют в неактивной форме
- Эндотелий предотвращает контакт инициаторов с тромбогенным тканевым фактором и коллагеном
- Быстрый поток крови удаляет активированные факторы для их дальнейшей инактивации в печени

Эндотелий в норме толерантен к тромбоцитам.

- - особенности гликокаликса мембраны **неповрежденного эндотелия** — препятствуют адгезии тромбоцитов.





Особенности гликокаликса мембраны

эндотелия – гликопротеины и протеогликаны мембраны, а так же растворимые элементы такие как гиалуроновая к-та, тромбомодулин, антитромбин III.

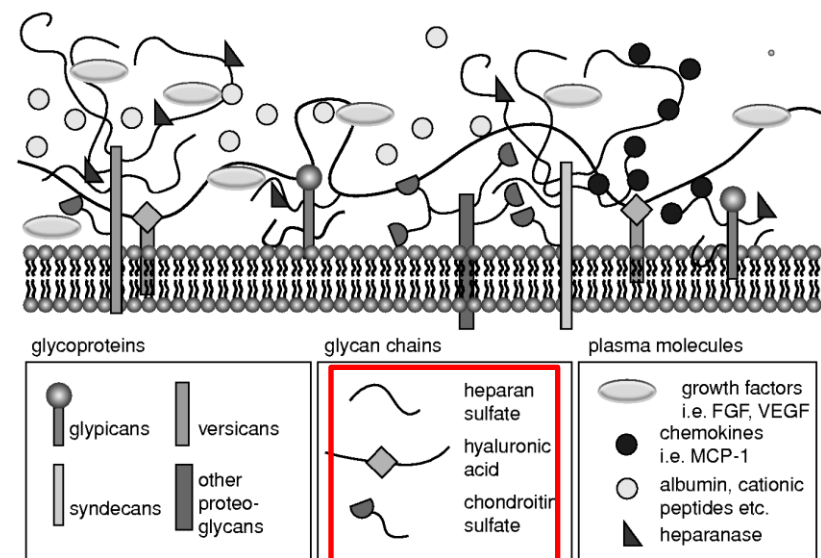
- небольшой слой фибрина, покрывающий эндотелий, связывает **тромбин**.
- заряд стенки сосуда положительный, что также препятствует сближению тромбоцитов (имеющих положительный заряд – липидная компоновка мембраны наивных тромбоцитов) с эндотелием.

- особенности гликокаликса мембраны неповрежденного эндотелия – препятствуют адгезии тромбоцитов.

- В нормальном состоянии мембрана тромбоцитов не поддерживает реакций свёртывания. Отрицательно заряженные фосфолипиды, в первую очередь **фосфатидилсерин**, сосредоточены на внутреннем слое мембраны, а фосфатидилхолин (электронейтрален) внешнего слоя связывает факторы свёртывания гораздо хуже.

Экспонирование прокоагулянтной мембраны.

- Активация тромбоцита приводит к активации фермента **скрамблазы**, который начинает быстро, специфично, двухсторонне и АТФ-независимо перебрасывать отрицательно заряженные **фосфолипиды из одного слоя в другой**. В результате происходит установление термодинамического равновесия, при котором концентрация фосфатидилсерина в обоих слоях выравнивается.
- Кроме того, при активации имеет место выставление и/или конформационное изменение многих трансмембранных белков внешнего слоя мембраны и они **приобретают способность специфически связывать факторы свёртывания**, ускоряя реакции с их участием.



Molecules dependent on interaction with the endothelial glycocalyx for proper functioning

Interacting molecule	Primary function in vasculature
<u>Antithrombin III</u>	Potent inactivator of pro-coagulant proteases such as thrombin, factor Xa and factor IXa; activity enhanced by heparin or heparan sulfate
<u>Heparin cofactor II</u>	Inactivator of the procoagulant protease thrombin; activated by dermatan sulfate in the endothelial glycocalyx
<u>TFPI</u>	Anticoagulant protein blocking activated factor VII and X
LPL	Enzyme involved in breakdown of low density lipoproteins
LDL	Transports cholesterol and triglycerides through the circulation
VEGF	Potent stimulator of angiogenesis, production of which is triggered by hypoxia
TGFβ1/2	Growth factor known to mediate in a lot of signaling pathways, including smooth muscle cell differentiation and vascular tone and reactivity
FGF(r)	Growth factor (receptor) involved in endothelial cell proliferation and angiogenesis
Ec-SOD	Extracellular quencher of reactive oxygen species
IL 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, RANTES	Chemotaxis of leukocytes to the subendothelium; involved in arrest and diapedesis

TFPI Tissue factor pathway inhibitor, *LPL* lipoprotein lipase, *LDL* low density lipoprotein, *VEGF* vascular endothelial growth factor, *TGFβ1/2* transforming growth factor β1 or β2, *FGF(r)* fibroblast growth factor (receptor), *ec-SOD* extracellular superoxide dismutase, *IL* interleukin, *RANTES* Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted—also known as chemokine CCL5

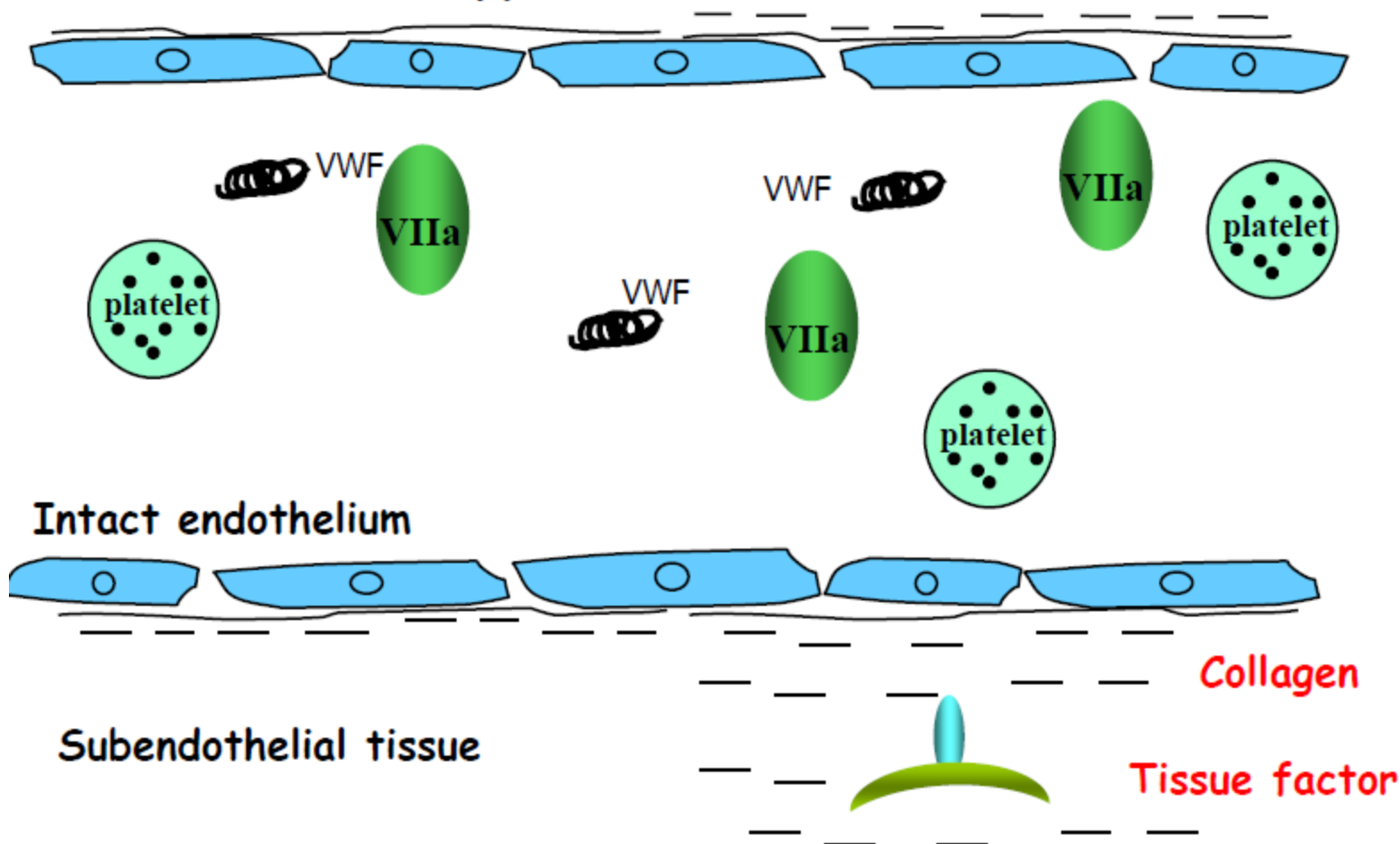
Эндотелий в норме толерантен к тромбоцитам.

- **секреция факторов тормозящих активацию тромбоцитов** (простагландин I₂, NO, гепарин).

Гепарин + антитромбин II = антитромбин III (до 80% всей антитромбиновой активности), а так же тканевой активатор плазминогена - tPA - (плазминовая система – фибринолиз).

- экспрессия **тромбомодулина** — рецептор с тромбину - связывающего тромбин и инактивирующего его. Что далее приводит к активации протеина C и S угнетающего активность плазменных факторов свертывания (V и VIII).

Система гемостаза в покое: инициаторы и кофакторы отделены интактным эндотелием



Первичный гемостаз

- Необходимые компоненты:
 - коллаген различные типы коллагена (I, III, и VI)
 - тромбоциты
 - фактор Von Willebrand
- Тромбоциты являются наиважнейшим фактором, определяющим скорость формирования и качество кровяного сгустка

Через миллисекунды после повреждения целостности сосуда, в течение нескольких минут образуется тромбоцитарная пробка



Неповрежденный эндотелий – *антикоагулянтная поверхность*,

- травма,
- атеросклеротическая бляшка,
- дисфункциональный (поврежденный) эндотелий,
- искусственные клапаны сердца, сосудистые шунты

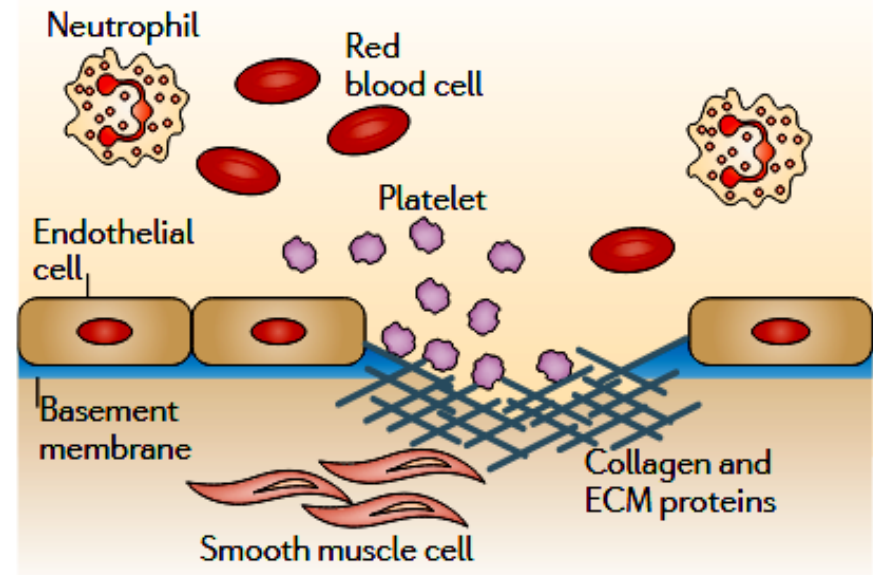


прокоагулянтна поверхность

1. повреждение сосуда

Первичная вазоконстрикция – кратковременное повышение симпатического тонуса

Platelets adhere to site of vascular injury

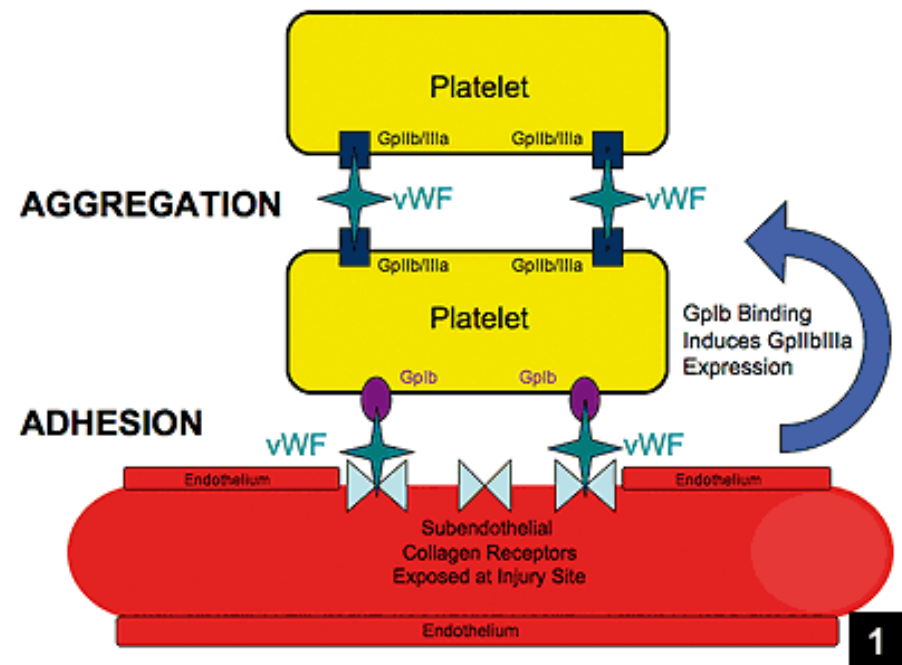


2. адгезия

в матриксе стенки сосуда:
коллаген, фибронектин, фактор
Виллебранда (vWF),

интегрин GP IIb-IIIa

3. обратимая агрегация



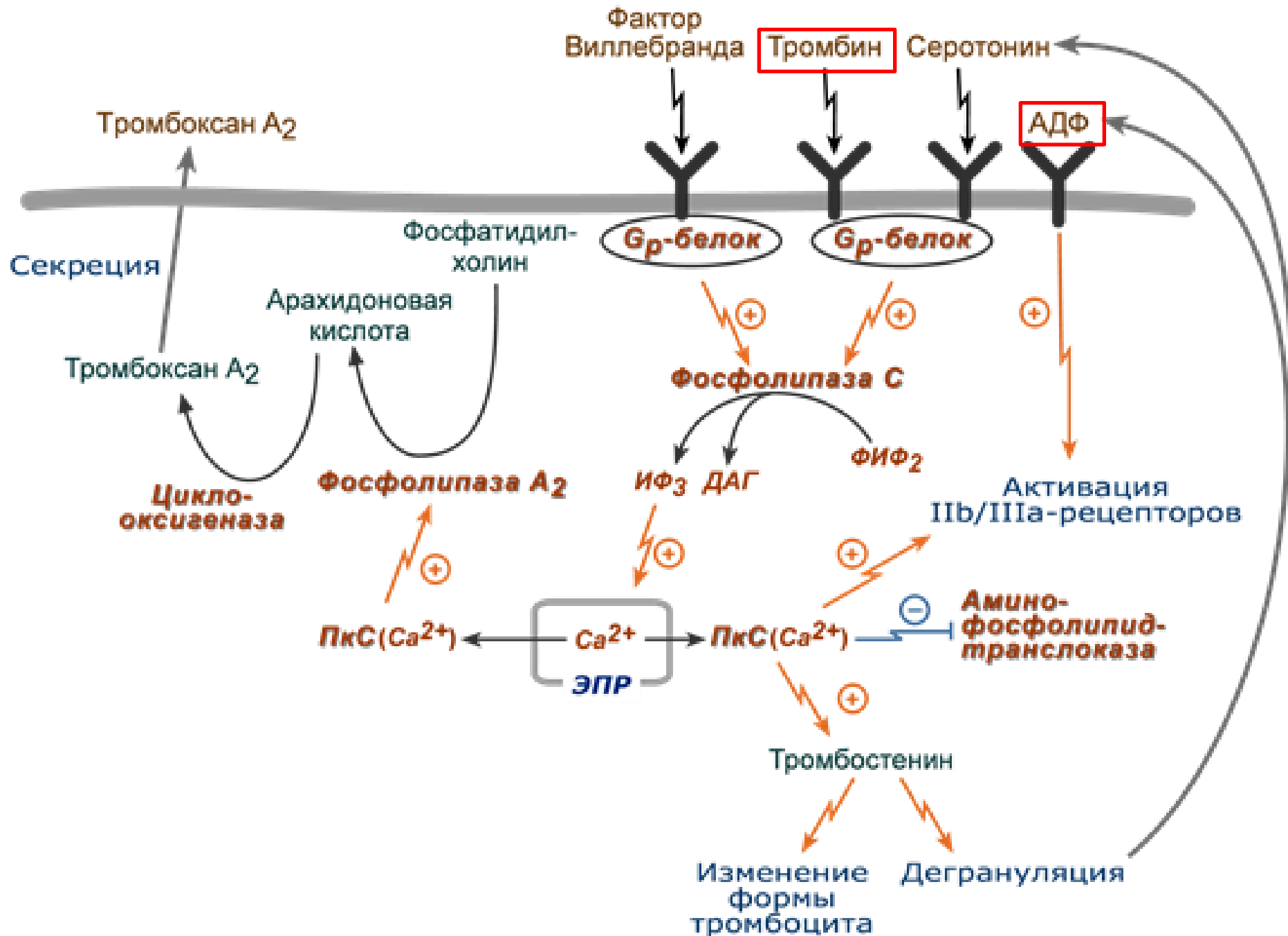
фибриноген, коллаген,
тромбин, АДФ, серотонин,
адреналин.

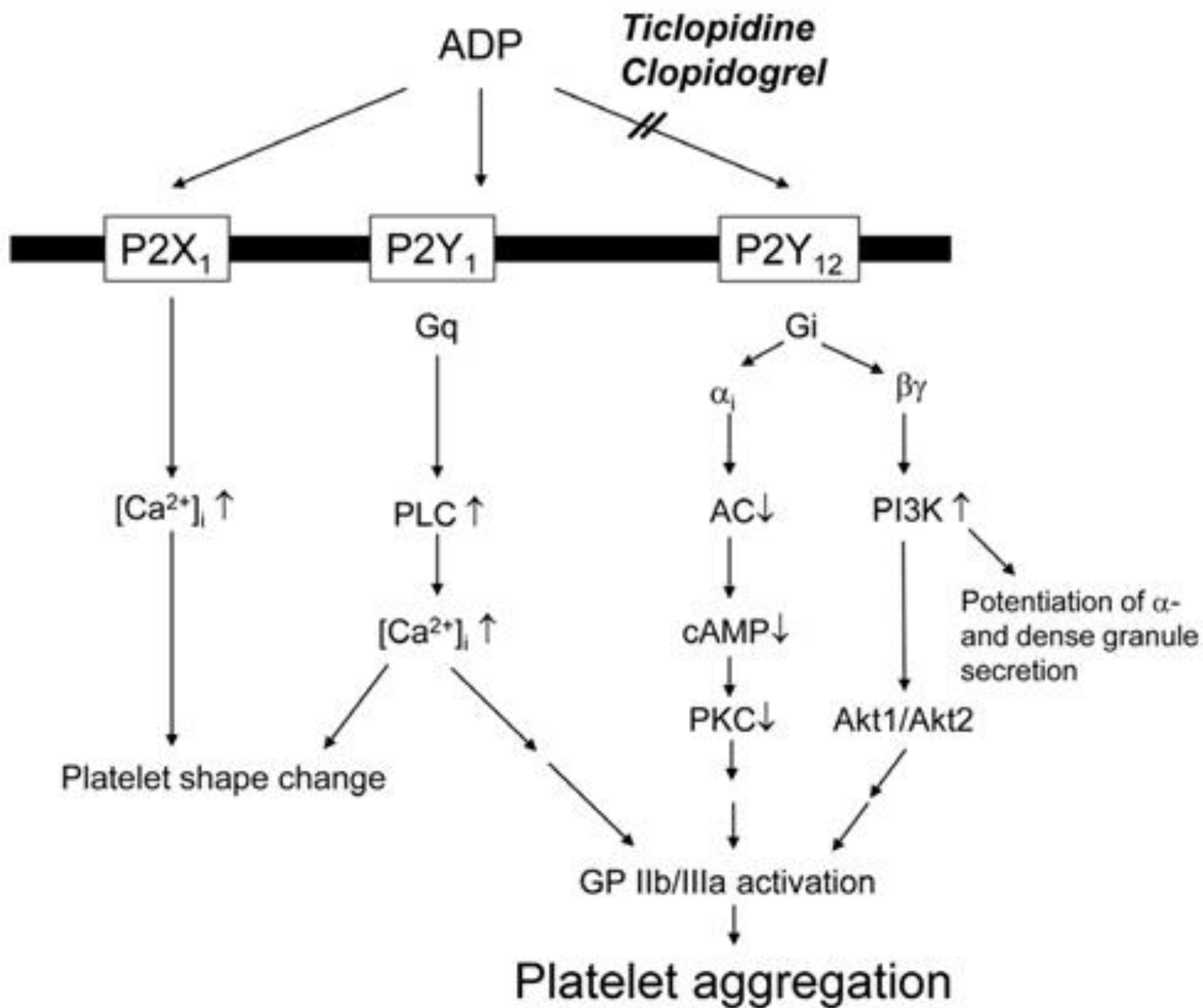
4. необратимая агрегация тромбоцитов

Дегрануляция тромбоцитов

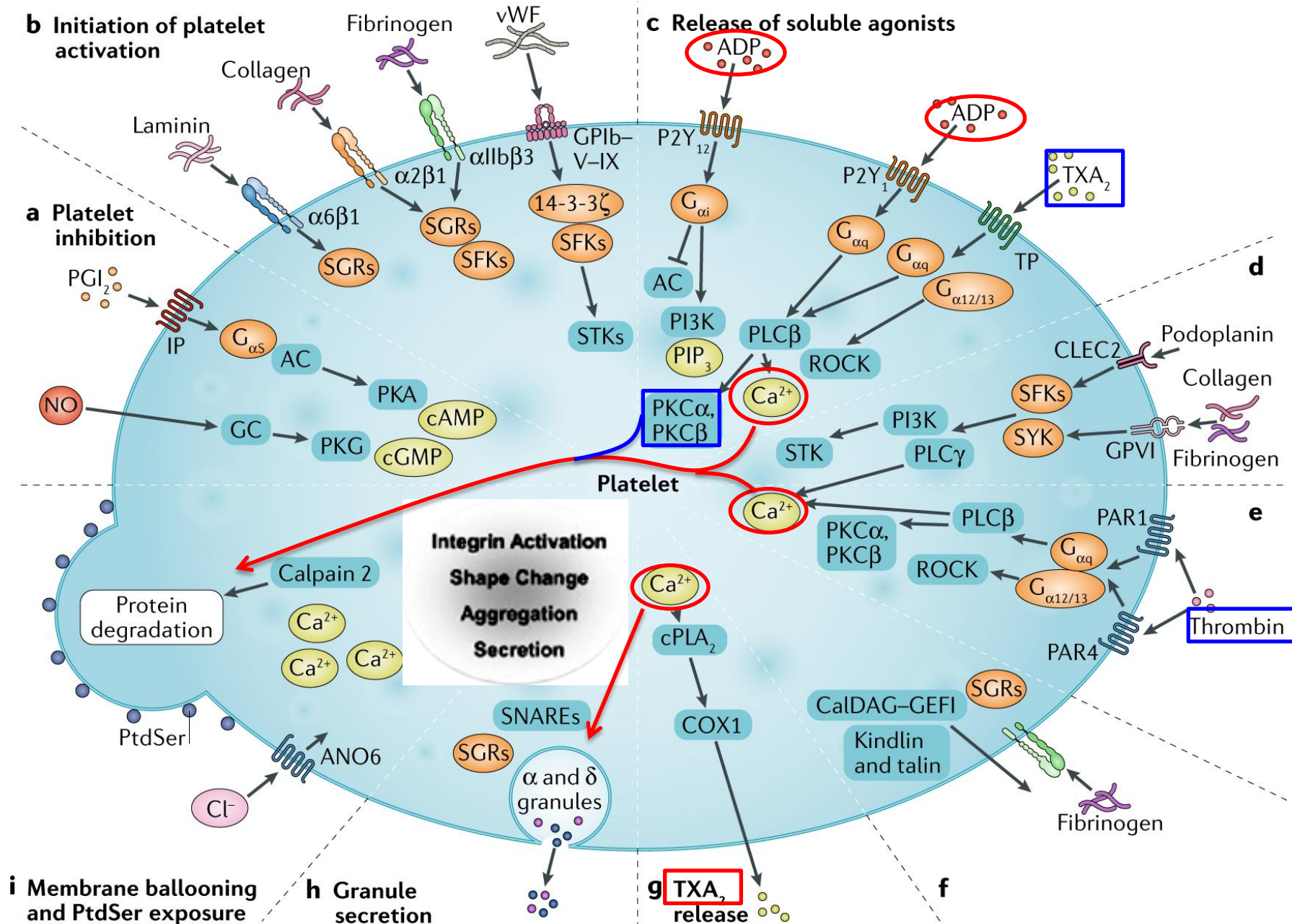
Активация тромбоцитов
– тромбиновый взрыв

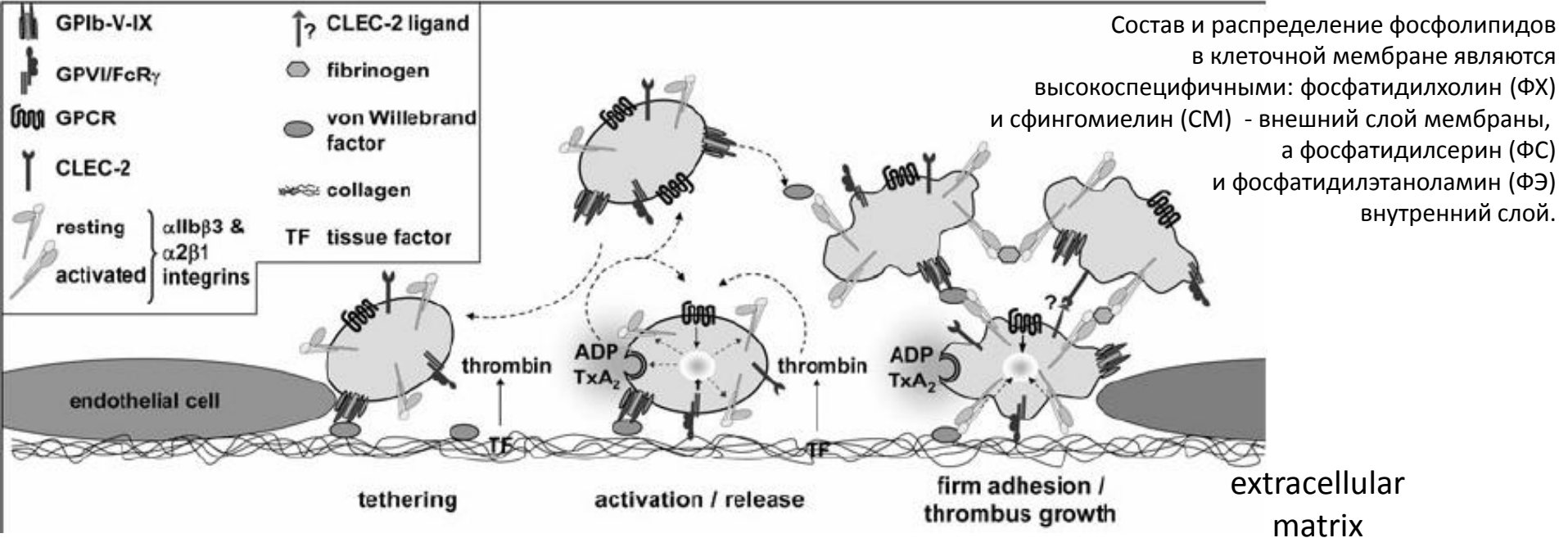
- приводит к изменению дисковидной формы тромбоцитов на сферическую, образованию у них отростков (псевдоподий) и улучшению адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, в частности к коллагену.





4. Необратимая агрегация тромбоцитов сопряжена с их активацией





Ttethering to the ECM is mediated predominantly by GPIb – vWF interactions.

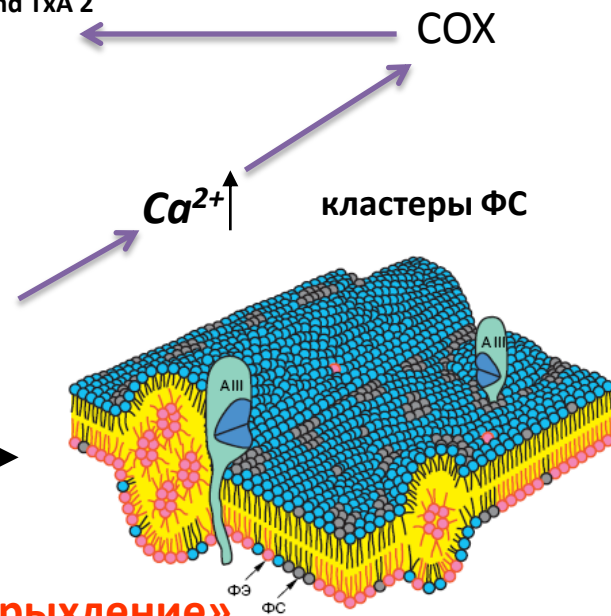
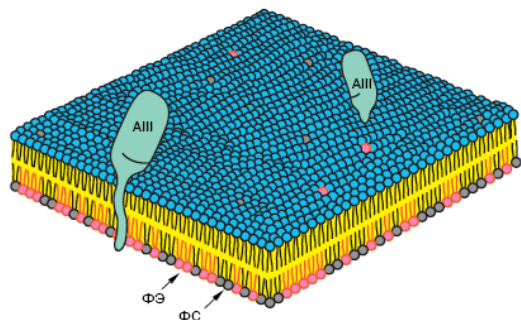
Second step, GPVI – collagen interactions initiate cellular activation

Release of second-wave agonists, most importantly ADP, ATP, and TxA₂

Тромбин, АДФ, адреналин, коллаген

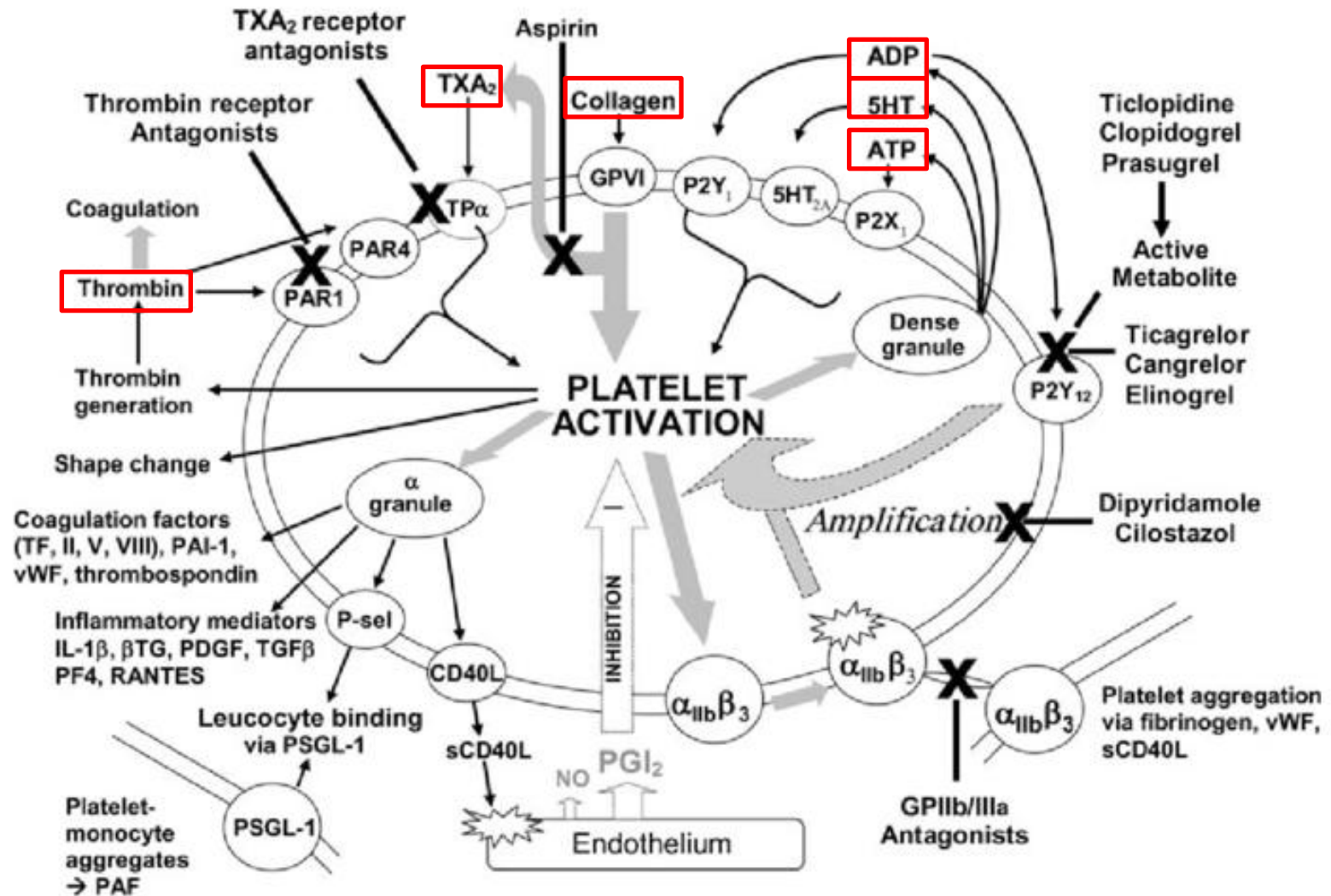
АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТА

скрамблаза

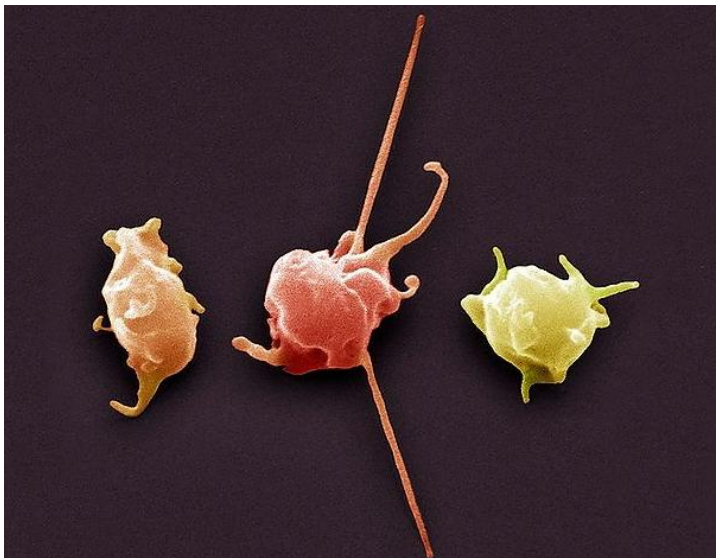


«разрыхление»

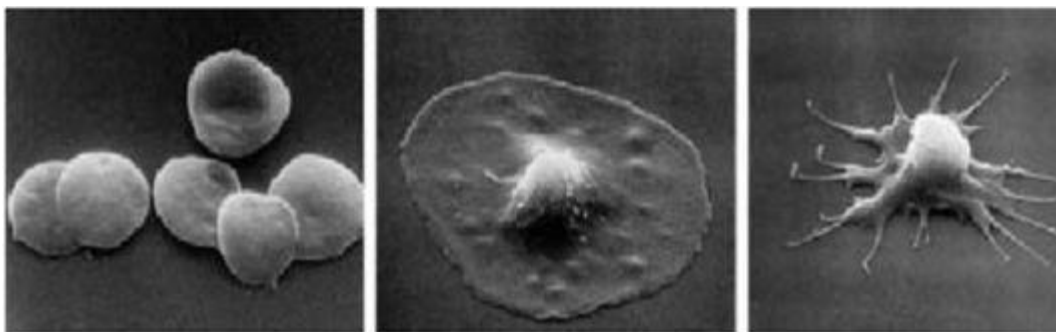
Platelet activation and inhibition mechanisms and the sites of action of antiplatelet drugs.



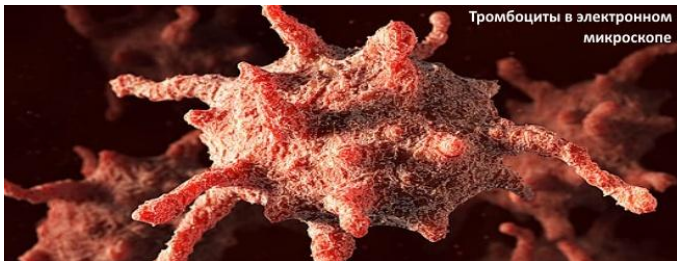
Через миллисекунды после повреждения сосуда, в течение нескольких минут образуется тромбоцитарная пробка



Тромбоциты, увеличение $\times 6000$ (SEM-фото Steve Gschmeissner / Science Photo Library).



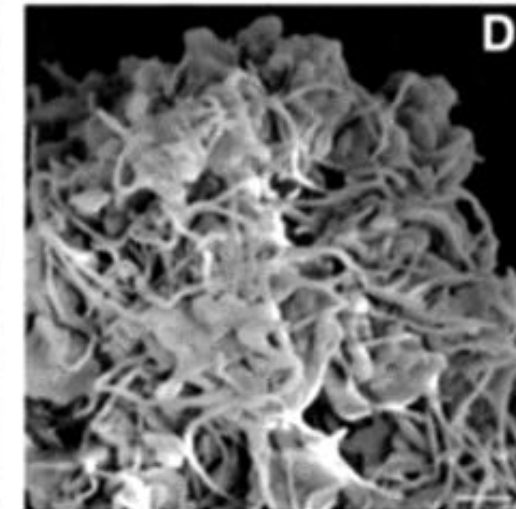
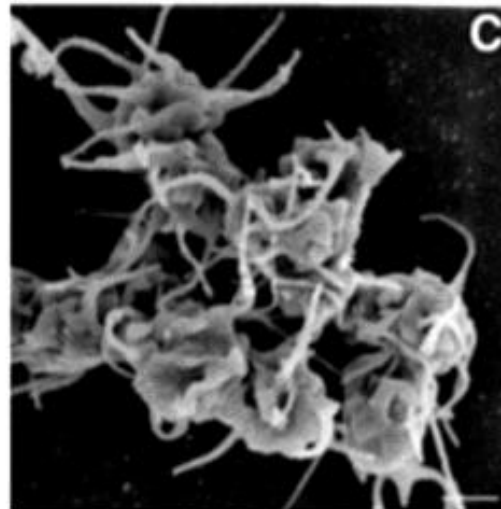
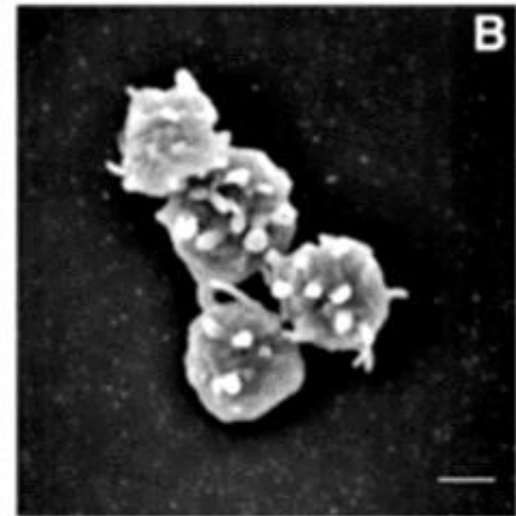
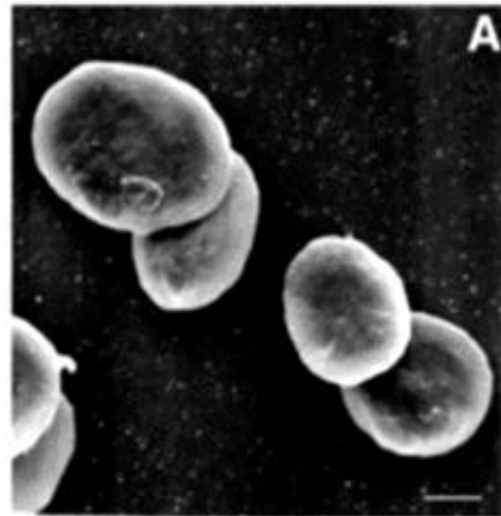
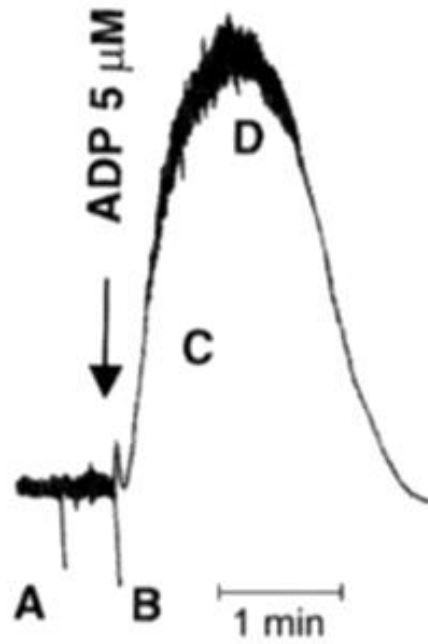
вязкий метаморфоз



Тромбоциты в электронном микроскопе



вязкий метаморфоз



НО тромбоцитарная пробка хрупкая и разрушится, если не стабилизируется **фибриновым каркасом**.



Плазменно-коагуляционный (вторичный) гемостаз
(Каскадный механизм)

ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

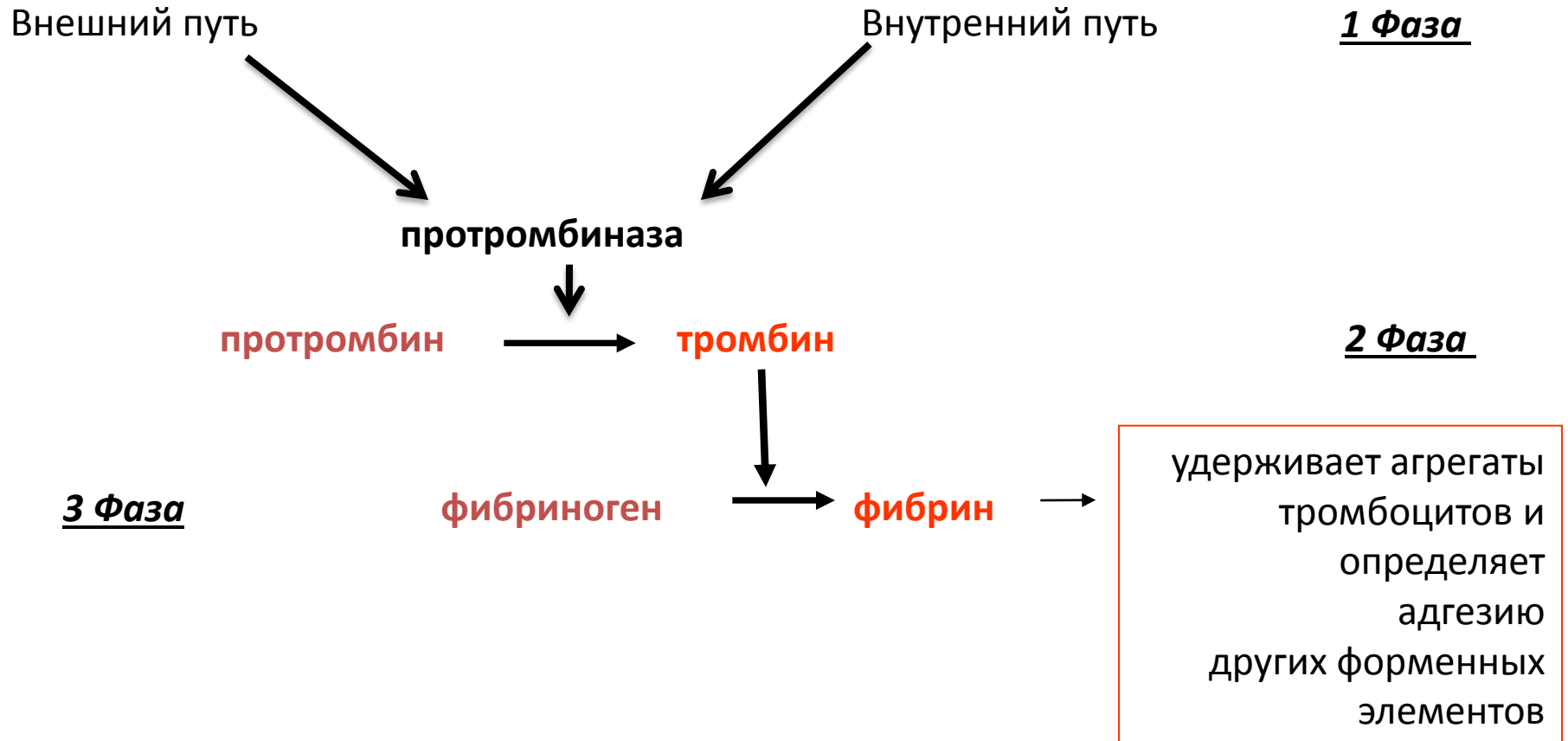
- I. Фибриноген.
 - II. Протромбин.
 - III. Тканевой тромбопластин.
 - IV. Ca^{2+}
 - V. Проакцелерин.
 - VI. Изъят из классификации (активная форма V).
 - VII. Проконвертин.
 - VIII. Антигемофилический глобулин (АГГ- А).
 - IX. Фактор Кристмаса (АГГ-В).
 - X. Фактор Стюарта-Прауэра.
 - XI. Предшественник плазменного тромбопластина (АГГ-С)
 - XII. Фактор Хагемана или фактор контакта.
 - XIII. Фибрин-стабилизирующий фактор или фибриназа
 - Прекалликреин, фактор Флетчера.
 - Высокомолекулярный кининоген, фактор Фитцджеральда
- специфические белки плазмы крови, обеспечивающие в случае активации превращение жидкой крови (золя) в сгусток (гель).

Факторы свертывания крови.

<u>Фактор или международное название</u>	<u>Содержание в плазме</u> ¹⁾		<u>Основная функция после активации</u>
	<u>нМ</u>	<u>мкг/мл</u>	
I (фибриноген)	8800	3000	Структурный белок, образует фибриновую сеть – сгусток
II (протромбин)	1400-2000	100	Расщепление фибриногена, активация факторов VII, V, VIII, XI, протеина C и тромбоцитов
V	20	10	Кофактор активации фактора II
VII ²⁾	10	0.5	Активация факторов X и IX
VIII	0.7	0.1-0.2	Кофактор активации фактора X
IX	90	5	Активация фактора X
X	170	10	Активация протромбина
XI	30	5	Активация фактора IX
XII	375	30	Активация фактора XI
ПК (прекалликреин)	450		Активация фактора XII
ВМК (высокомолекулярный кининоген)	6000		Кофактор активации фактора XII
ТФ (тромбопластин, тканевой фактор)	- ³⁾	-	Кофактор активации факторов X и IX
XIII	70	19	Образование пептидных связей между отдельными нитями фибрина

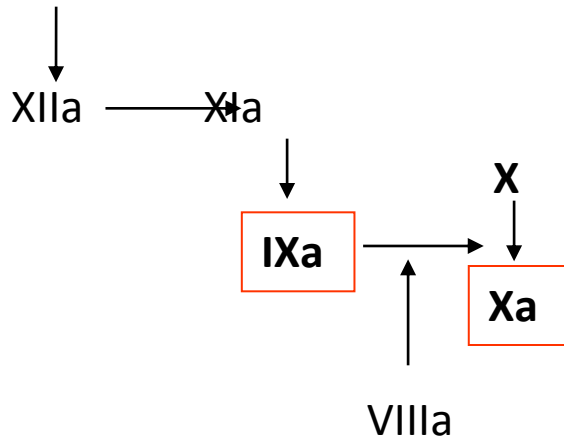
Основные этапы коагуляционного гемостаза

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ



Внутренний путь

Контакт **коллагеновых волокон** в месте повреждения сосуда с XII ф (необходимы высокомолекулярный кининоген, каллекреин, прекаллекреин, АДФ).



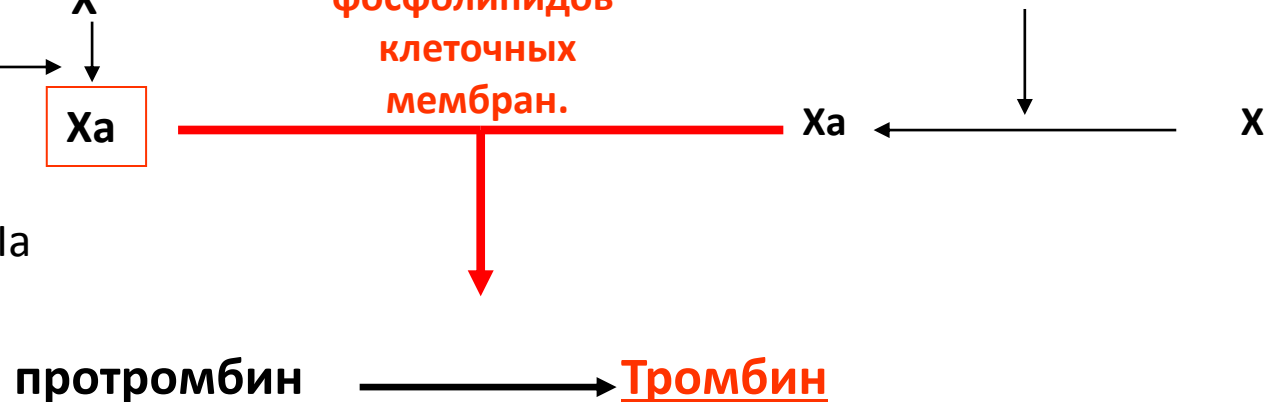
Внешний путь

Повреждение сосудистой стенки и/или внутрисосудистая активация тромбоцитов – их разрушение и высвобождение **ТФ**

контакт тканевого фактора (**тканевой тромбопластин**) с VII фактором.

При участии ионов Ca^{2+} , фосфолипидов клеточных мембран.

комплекс ТФ - VIIa



Внутренний путь

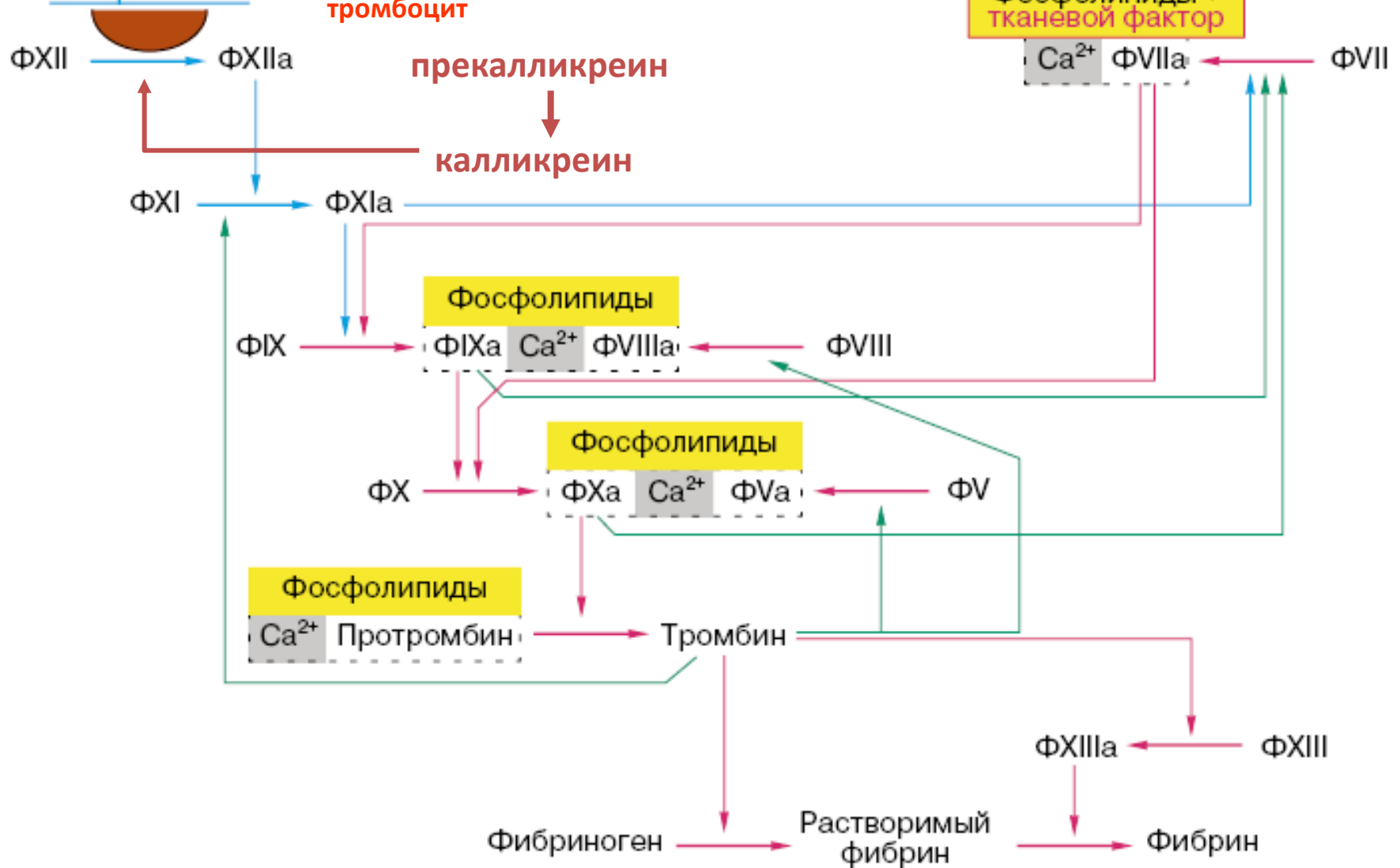
Внешний путь

Контакт с чужеродной
поверхностью

Коллаген, стекло, активированный тромбоцит

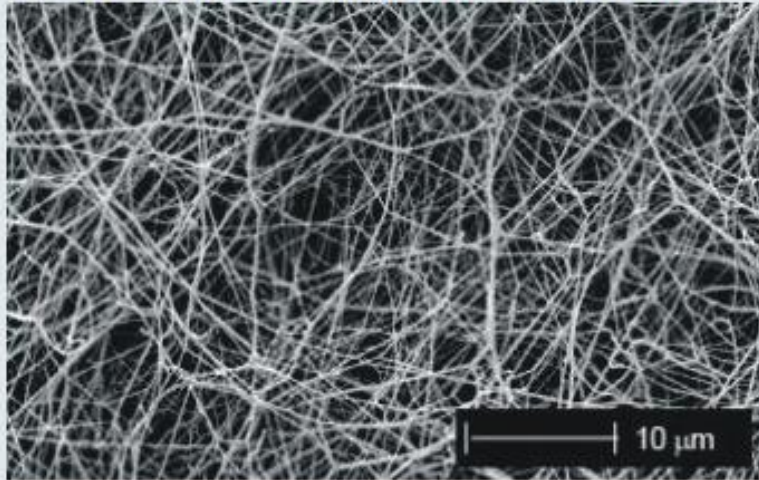
Повреждение тканей

Фосфолипиды +
тканевой фактор

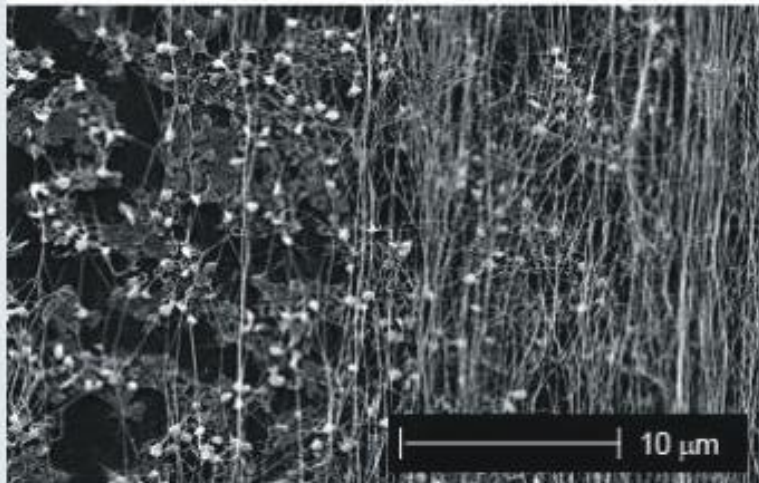
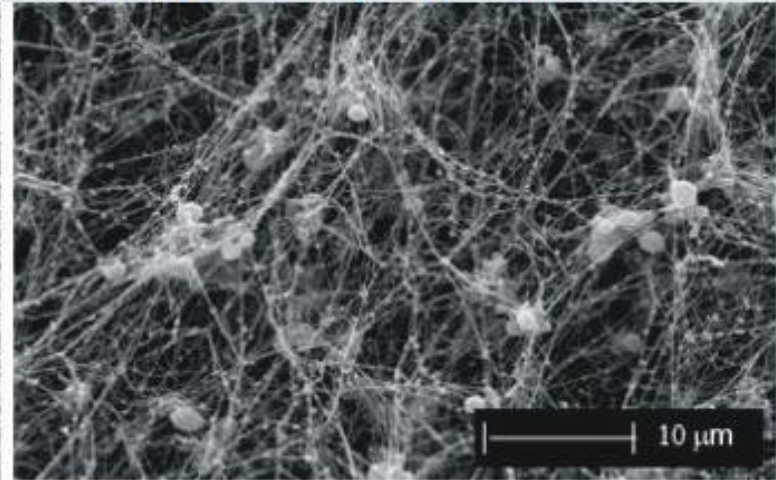


Структура фибриновых сгустков

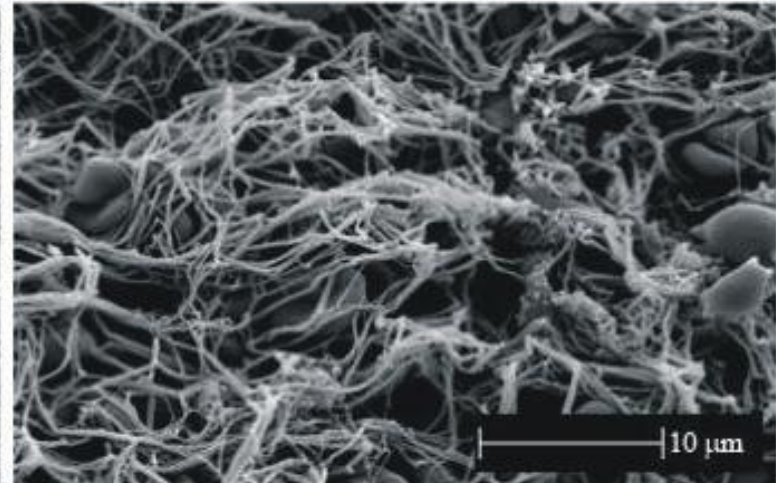
В бестромбоцитной плазме



В тромбоцитной плазме

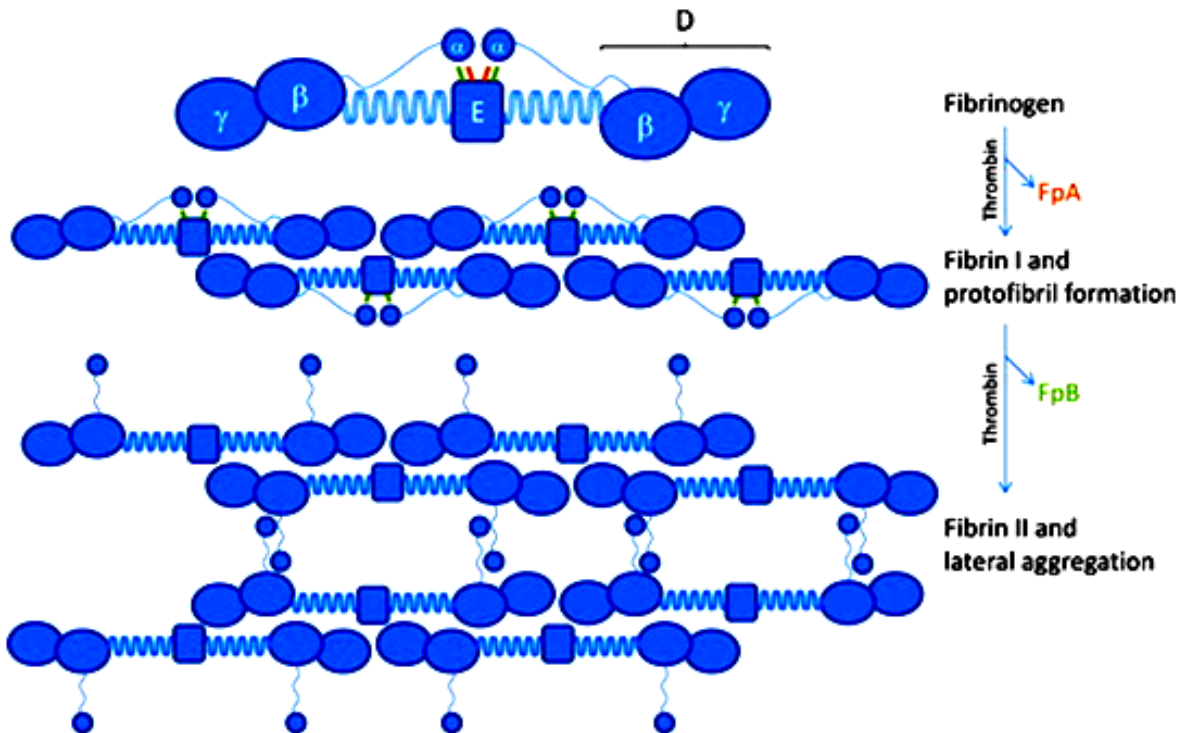
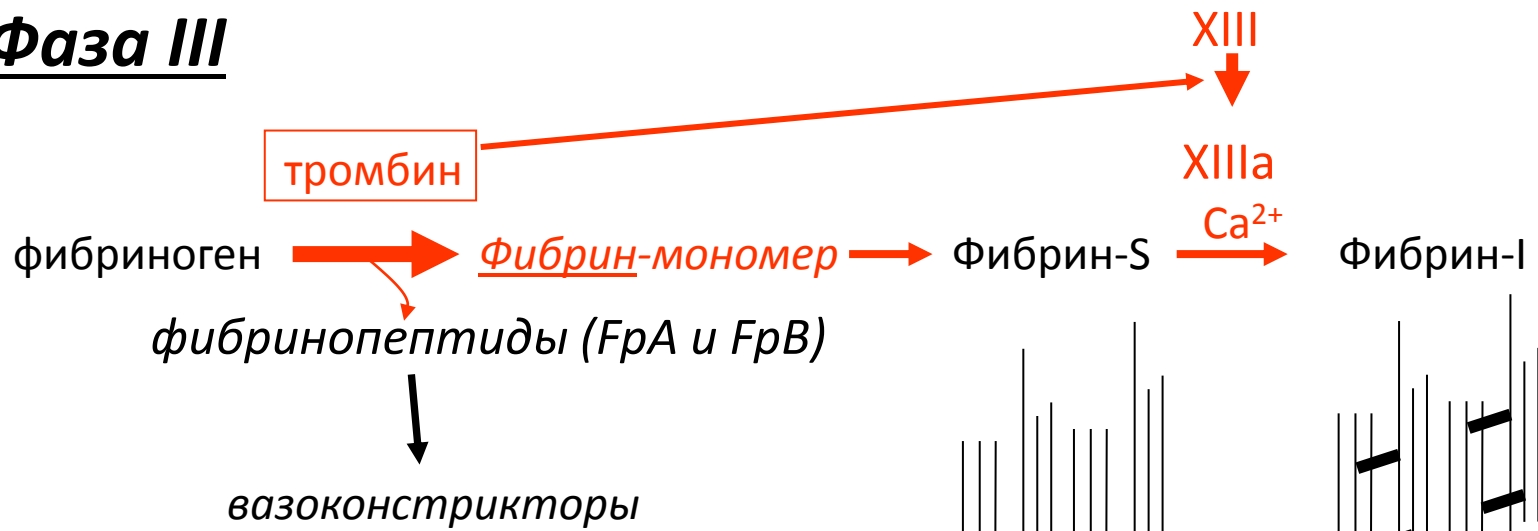


В токе жидкости



В коронарной артерии

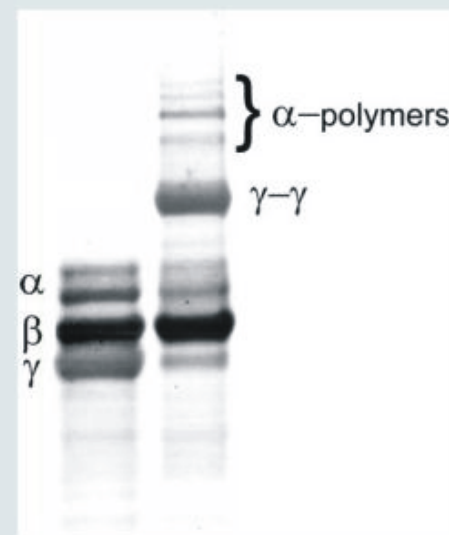
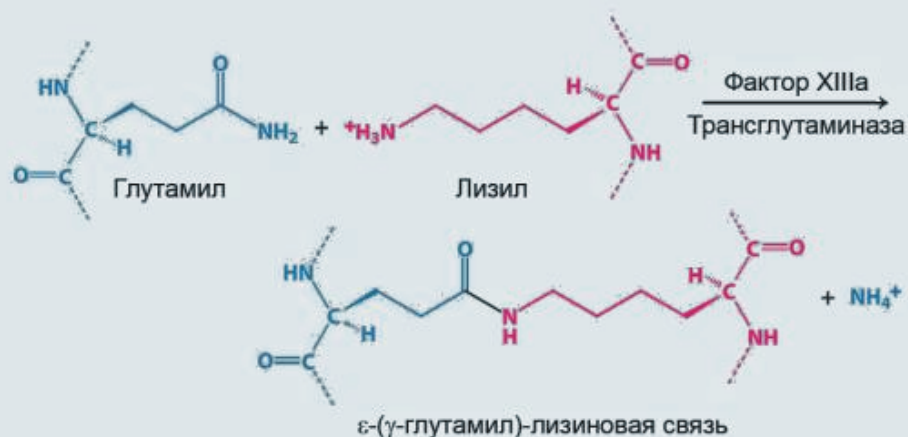
Фаза III



Полимеризация фибрина

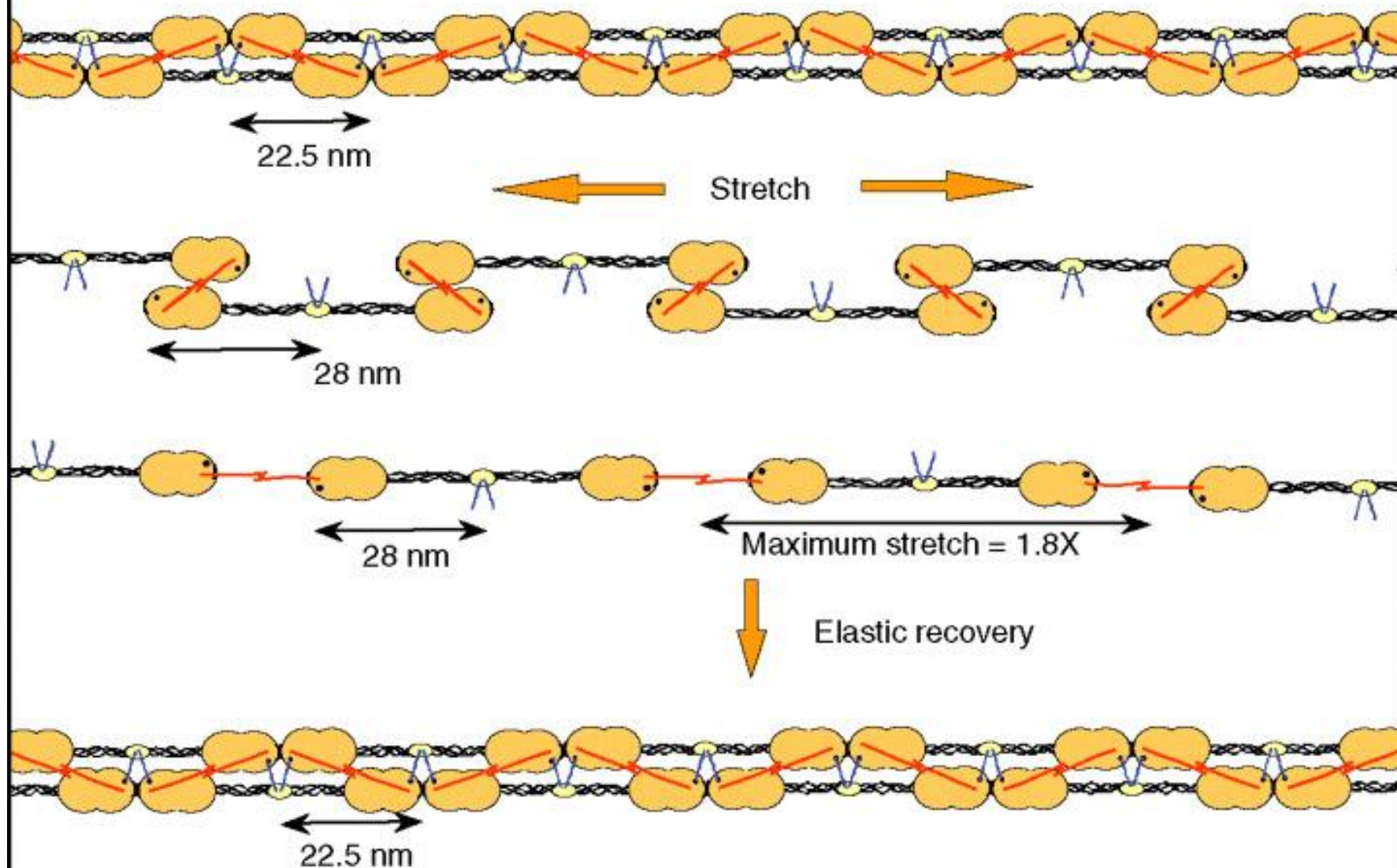


Стабилизация фибрина фактором XIIIa

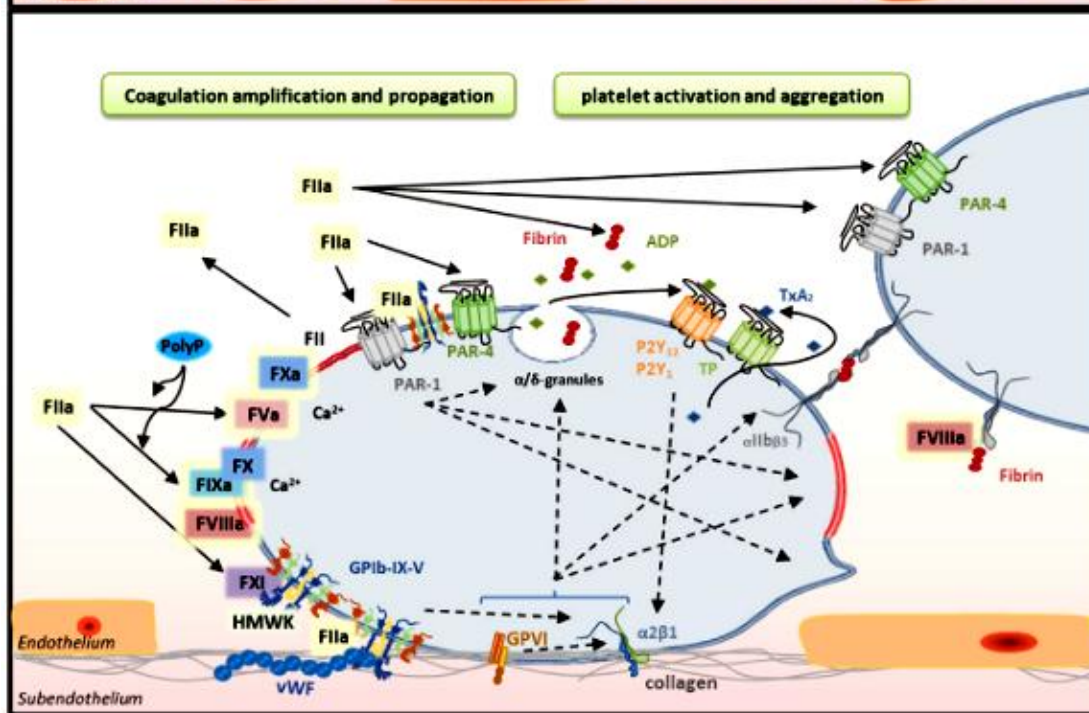
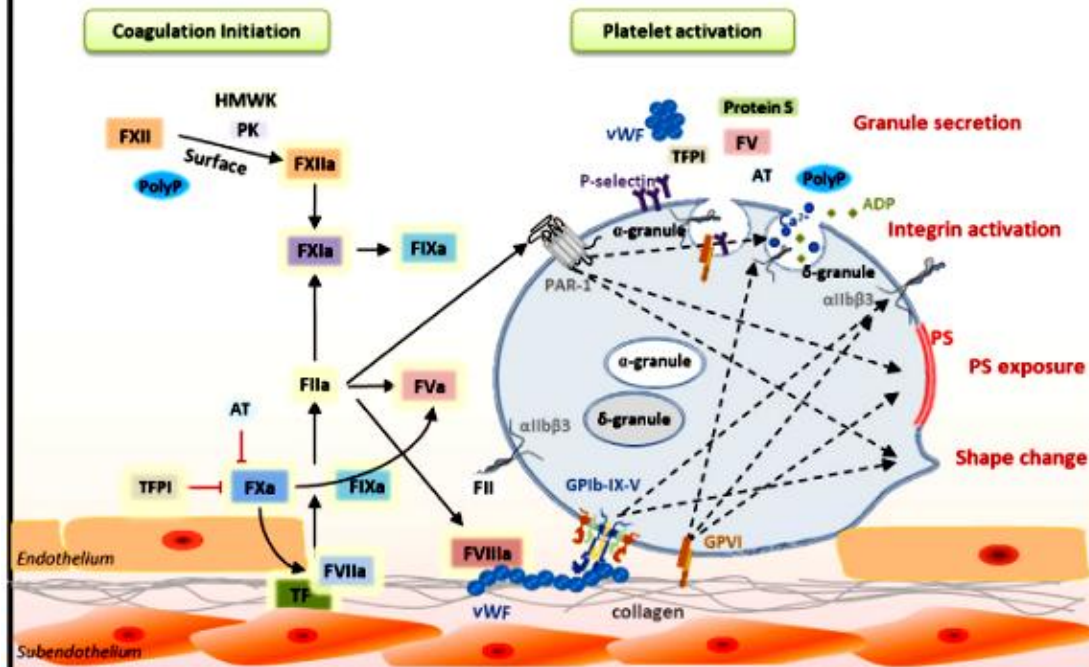


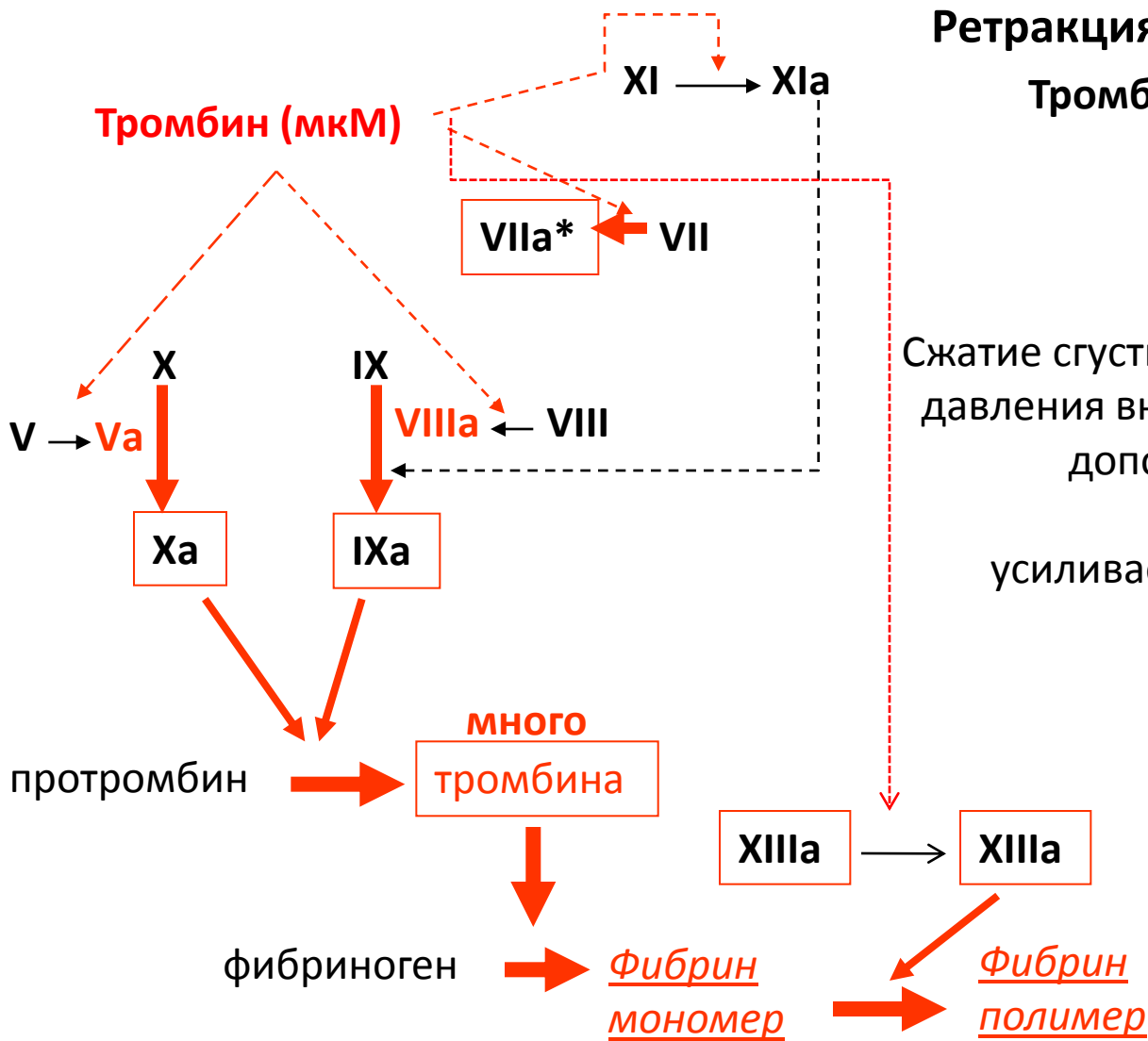
Фибрин подвергается ковалентной сшивке фактором XIIIa, который по механизму действия является трансглутаминазой и которая катализирует образование ковалентной связи между ϵ -аминогруппой лизина (Лиз) и γ -ацильной группой глутамина (Глн). Эта связь образуется между соседними молекулами мономеров фибрина через остатки Лиз и Глн, принадлежащие разным полипептидным γ и α цепям, которые образуют ковалентные γ - γ -димеры и α -полимеры.

Transversely cross-linked fibrin fibril



Interplay between platelets and coagulation
 Blood Reviews 46(Suppl. 4):100733. 2020
 Yaqiu Sang et al.
 DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733

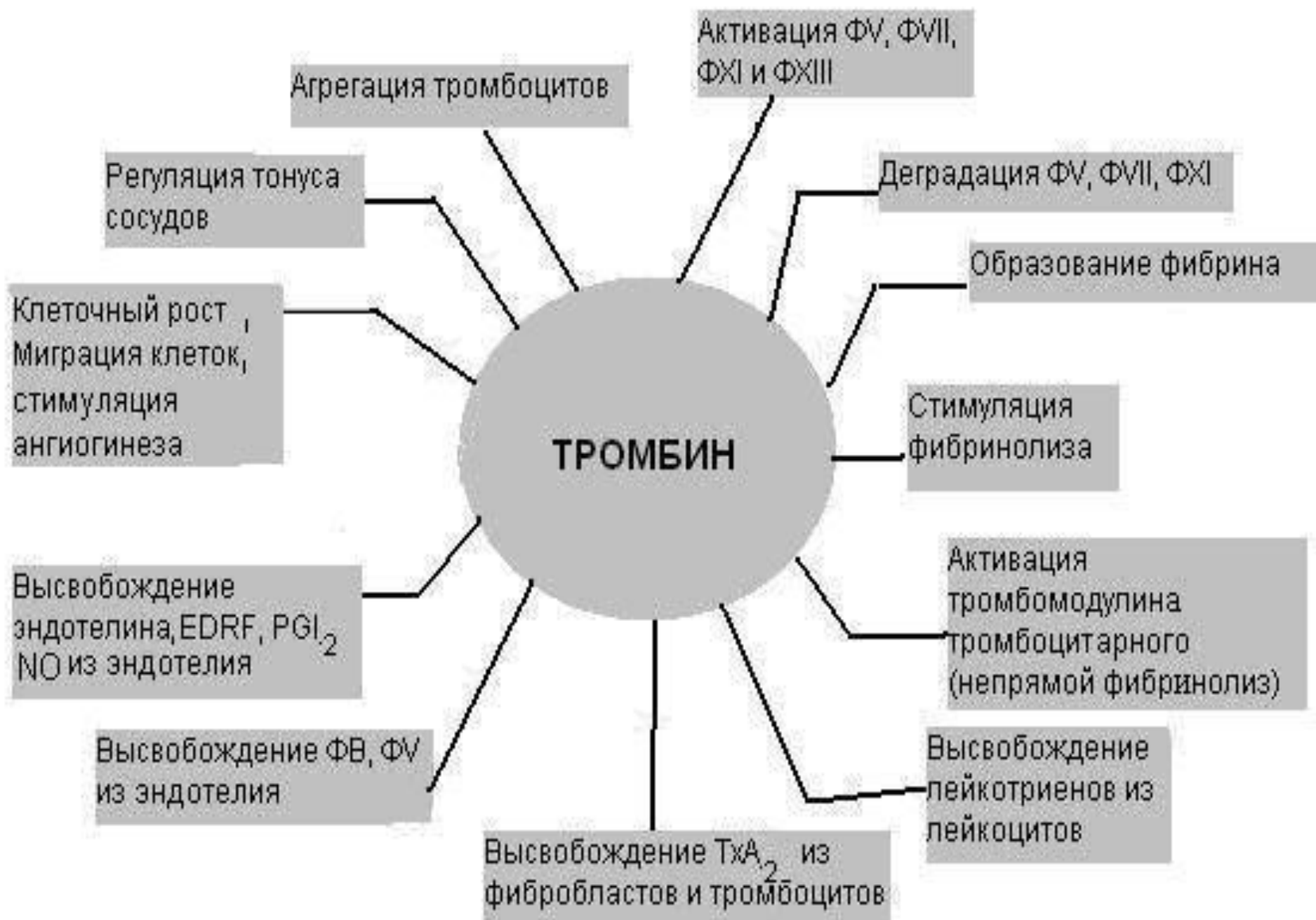




Ретракция (уплотнение) тромба:
Тромбостенин + АТФ = сжатие сгустка

Сжатие сгустка обуславливает повышение давления внутри тромбоцита и вызывает дополнительный выброс веществ из его гранул, что еще более усиливает ретракцию и окончательно уплотняет тромб.

Усиление и распространение коагуляции



Антикоагулянты

Первичные – всегда присутствуют в периферической крови

Таблица 1. Блокаторы свертывания крови

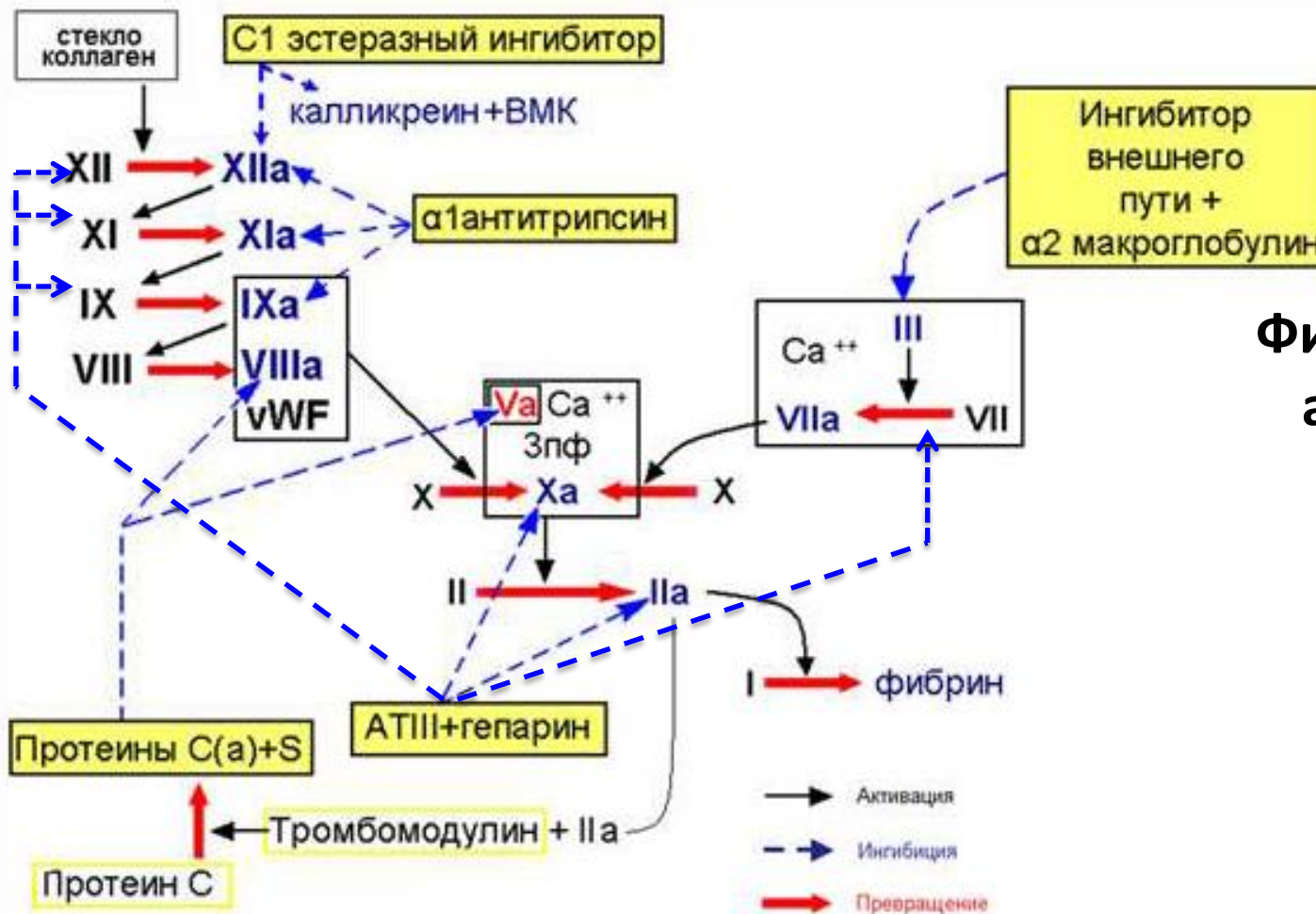
Название	Молекулярная масса	Концентрация в крови, мкМ	Природа	Функция
Антитромбин III	58 000	3,0–5,0	Белок	Подавляет действие тромбина, факторов IXa, Xa, XIa
Гепарин	6000–35 000	?	Гликозаминогликан (сульфированный полисахарид)	Резко усиливает инактивацию тромбина, фактора Xa антитромбином III и гепариновым кофактором II (кофактор антитромбинов II и III)
Гепариновый кофактор II	55 000	0,6–1,0	Белок	Ингибирует тромбин
Протеин С	62 000	0,06	Фермент	Расщепляет факторы V и VIII
α 2-Макроглобулин	720 000	3,5	Белок	Инактивирует тромбин
Инактиватор C1				XIa, XIIa, калликреин

Вторичные – образуются в процессе свертывания крови. Это в основном отработанные факторы и продукты деградации фибриногена и фибрина

Фибрин – сорбирует на своей поверхности до 90% тромбина;

Продукты распада тромбина – ингибируют Xa и Va;

Фибринопептиды – ингибируют IIa...



Физиологические антикоагулянты

Первичные – всегда присутствуют в периферической крови.

Вторичные – образуются в процессе свертывания крови. Это в основном отработанные факторы и продукты деградации фибриногена и фибрина.

Регуляция гемостаза

- Неконтролируемый гемостаз потенциально летален
- Коагуляция активируется только по необходимости
- Ограничивается только областью сосудистого повреждения
- Недостаточность антикоагулянтных факторов вызывает тромбоз

Терминация коагуляции

- В основном происходит на пов-ти эндотелиальных клеток
- Антитромбин связан с гепаранами на стенках сосудов (антитромбин III)
 - нейтрализует IIa, Xa итд
- Протеин С активируется на тромбомодулине
 - инактивирует Va и VIIIa (при связывании тромбина на эндотелии)
 - является кофактором Протеина S
- Все эти факторы образуют «кольцо безопасности» на пов-ти нормального эндотелия, окружая зону коагуляции

Фибринолиз - растворение фибрина

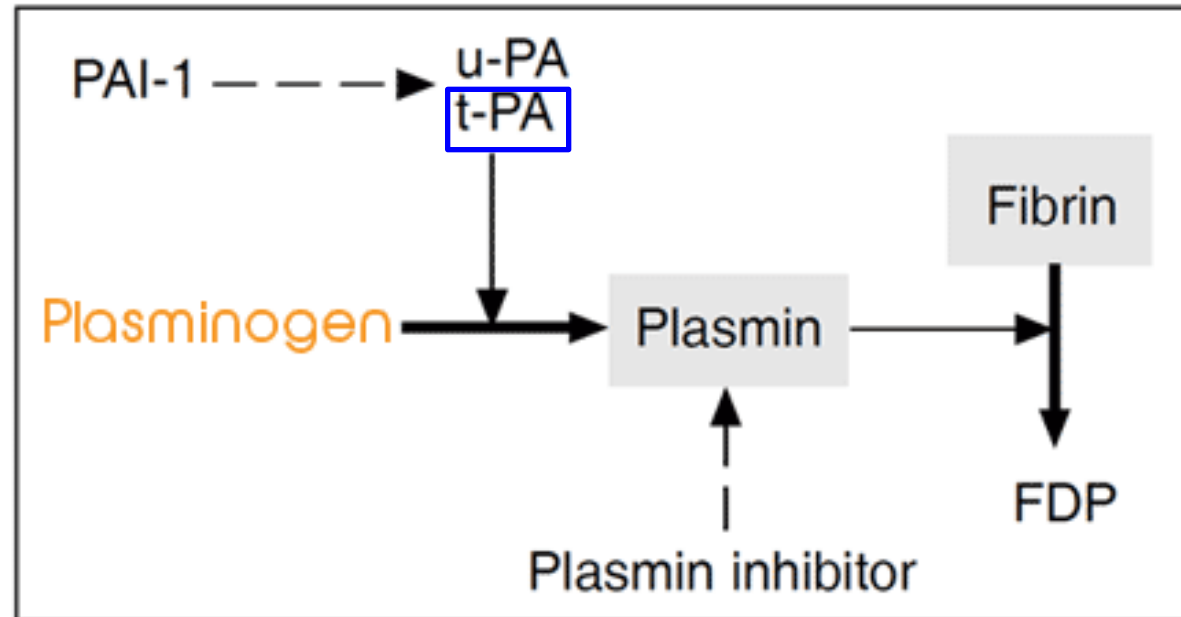
- Фибринолиз инициируется по мере образования тромба
- Активация плазминогена ограничена непосредственной близостью тромба
- Неконтролируемый фибринолиз приводит к усилению кровотечения
- Фибринолиз регулируется TAFI и антиплазмином

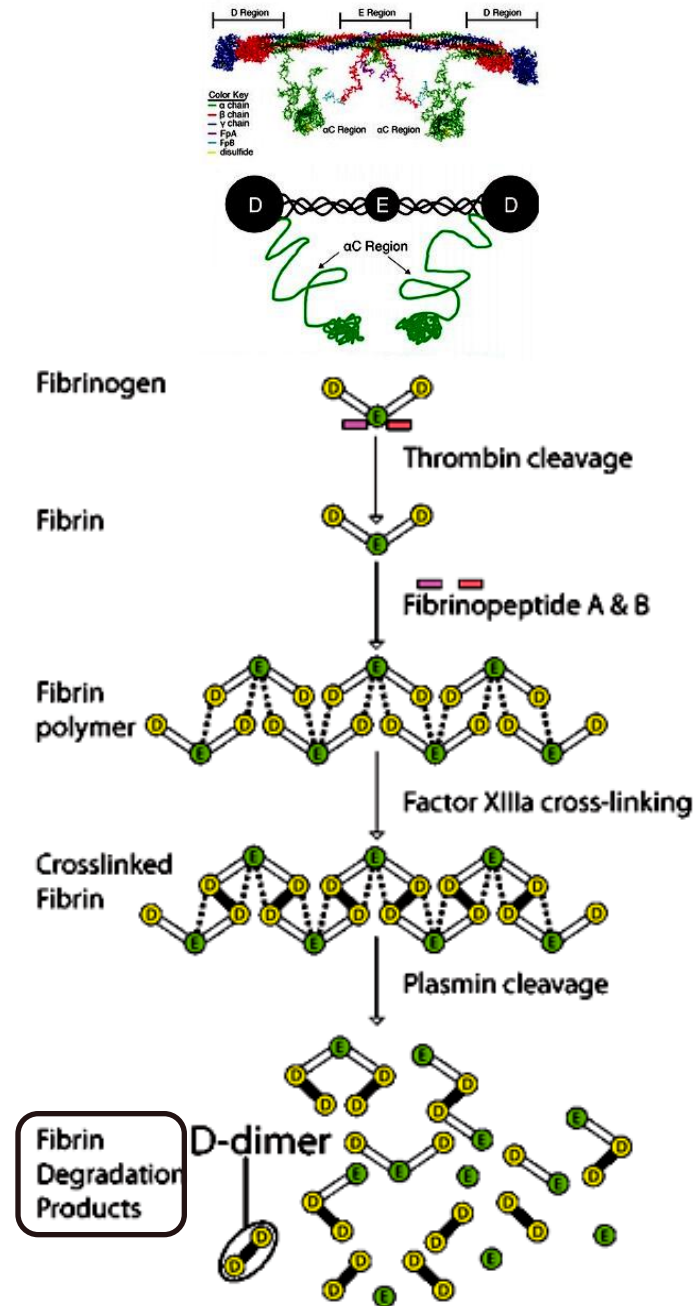
Превращение неактивного Plg в протеолитически активный Pn заключается в расщеплении пептидной связи Arg561-Val562, катализируемом активаторами Plg.

Тканевой активатор плазминогена (tPA).

Урокиназа подобный активатор плазминогена (uPA).

Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1 и -2).





Активация и регуляция фибринолиза на поверхности фибринового сгустка и в плазме крови

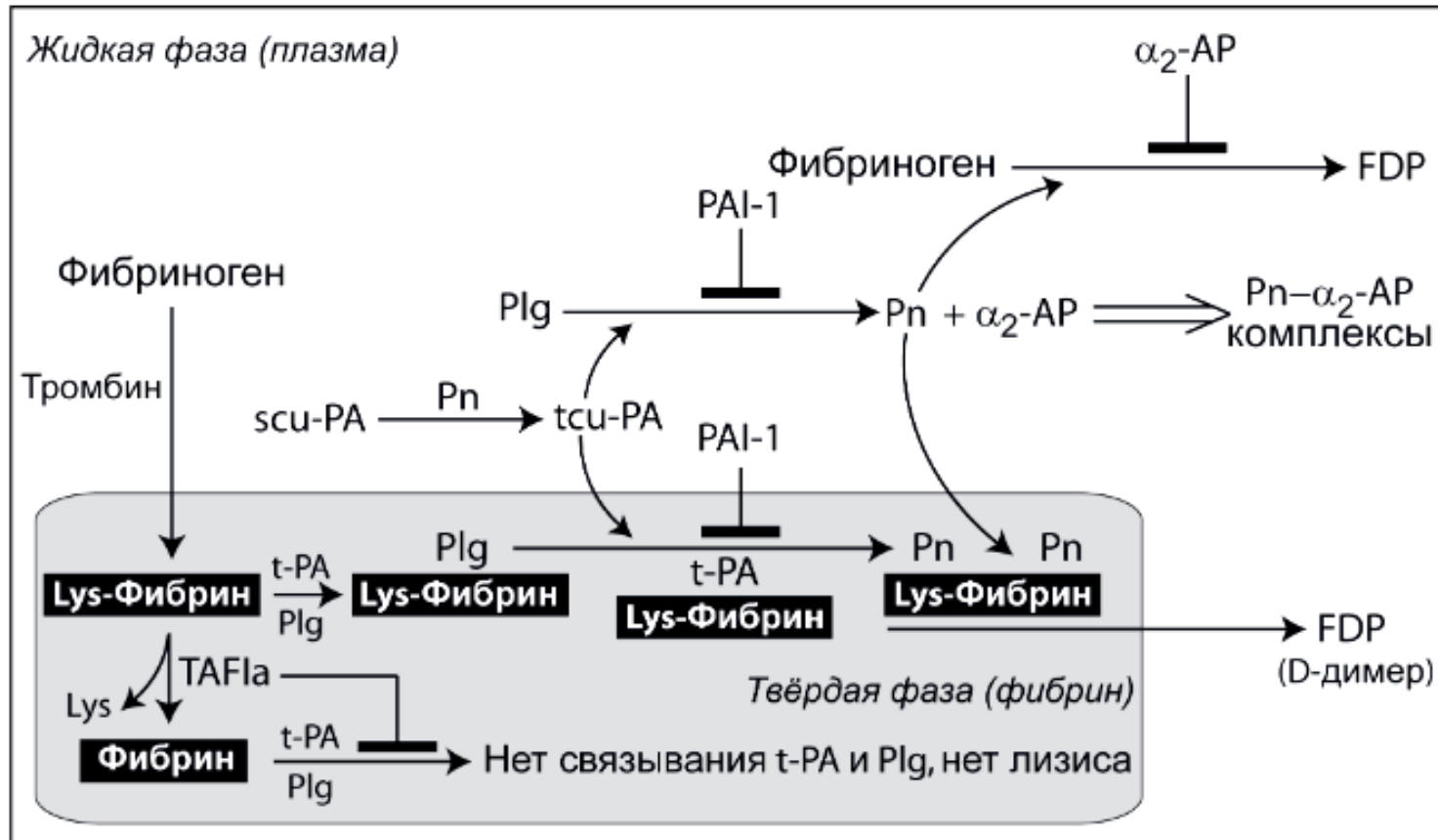
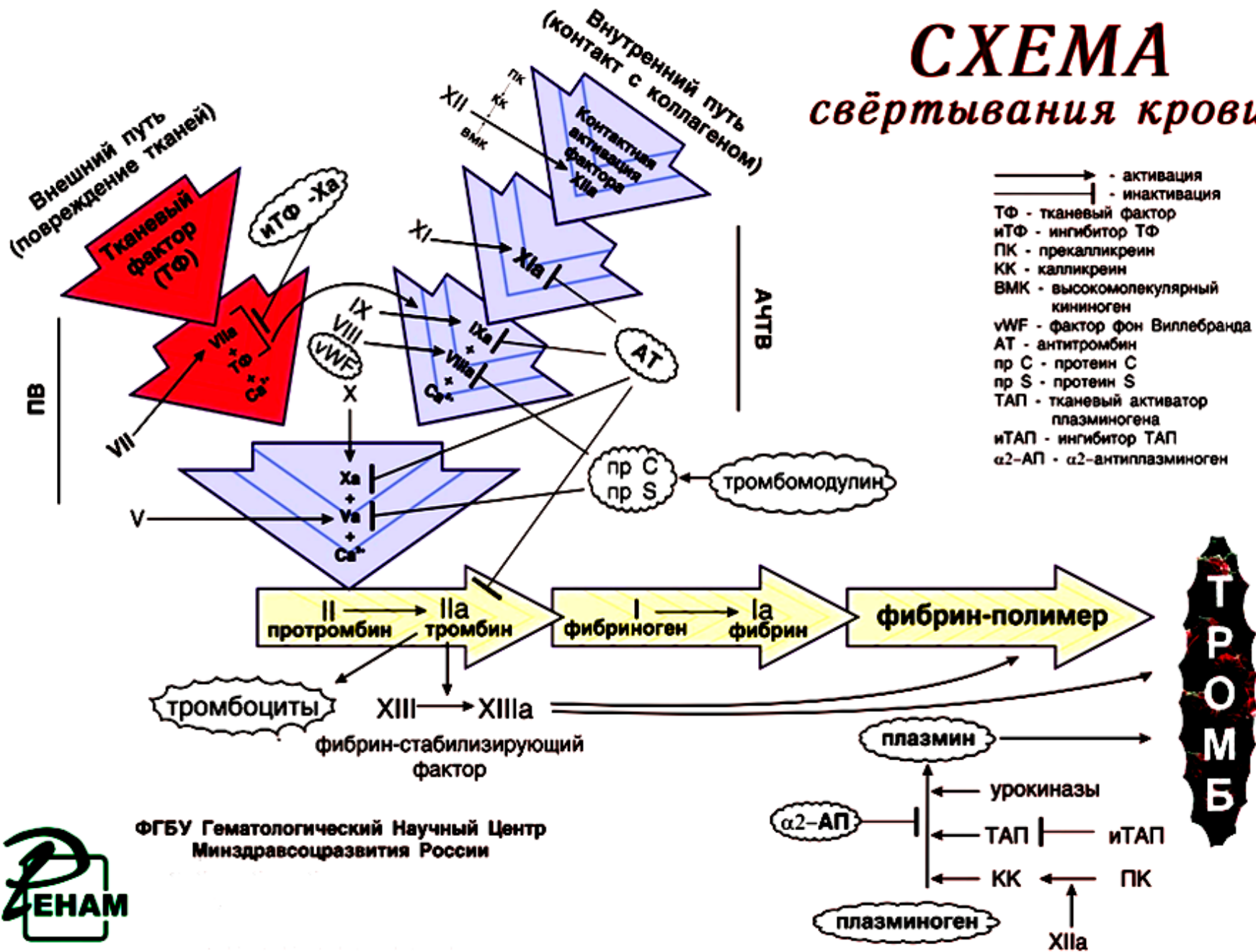


СХЕМА свёртывания крови



Coagulation

Complement

Extrinsic pathway
Tissue damage

Intrinsic pathway
Endothelial Damage

Tissue Factor (TF)
VII ... VIIa

XII ... XIIa
XI ... XIa
IX ... IXa

X ... Xa

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

Fibrinolysis

Fibrin-Degradation Products

Classical C1

Lectin: MASP2

Alternative: C3b

C3 ... C3a

C5 ... C5a ... C9

Membrane Attack system

TAFI

Platelet activation
via PARs

DIC (D-dimers)

Plasminogen

uPA, tPA | PAI-1-2

Plasmin

Pro-MMPs

Active-MMPs

Plasmin/tPA functions linked to INFLAMMATION:

Cytokine/Chemokine production; ECM remodeling; Efferocytosis; macrophage migration; M1vsM2 determination; phagocytosis; alteration of the innate and adaptive immune system.