

Роль тканевого фактора в метастазировании, неоангиогенезе и гемостазе при онкологических заболеваниях

Т.А. Коваленко^{1,2}, М.А. Пантелеев¹⁻³, А.Н. Свешникова¹⁻⁴

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;
Россия, 119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 2;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Татьяна Александровна Коваленко after-ten@yandex.ru

Тканевый фактор, являясь основным инициатором системы свертывания крови *in vivo*, принимает участие еще в ряде физиологических процессов, таких как ангиогенез или миграция клеток. Данные процессы не только значимы для нормальной физиологии, но и играют роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний. В настоящем обзоре приведены данные о структуре тканевого фактора, его экспрессии в норме и при онкологических заболеваниях, его роли в развитии тромбоза, ассоциированного с онкологическими заболеваниями, в ангиогенезе опухолевых сосудов и метастазировании. Участие тканевого фактора в таком широком спектре физиологических процессов, важных для прогрессирования онкологического заболевания, делает его привлекательной молекулой-мишенью для терапии.

Ключевые слова: внешняя тенеза, свертывание крови, фактор VIIa, рецептор PAR2, неоплазия

Для цитирования: Коваленко Т.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Роль тканевого фактора в метастазировании, неоангиогенезе и гемостазе при онкологических заболеваниях. Онкогематология 2019;14(2):70–85.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-70-85

The role of tissue factor in metastasising, neoangiogenesis and hemostasis in cancer

T.A. Kovalenko^{1,2}, M.A. Panteleev¹⁻³, A.N. Sveshnikova¹⁻⁴

¹Lomonosov Moscow State University; Build. 2, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences;
4, Kosygina St., Moscow 119991, Russia;

³Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia;
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Tissue factor, being the main initiator of the blood coagulation *in vivo*, is involved in a number of physiological processes, such as angiogenesis or cell migration. These processes are not only significant for normal physiology, but also play a role in the development and progression of oncological diseases. This review presents data on the structure of tissue factor, its expression in normal conditions and in cancer, its role in thrombosis development associated with cancer, in angiogenesis and in metastasis. The involvement of tissue factor in such a wide range of physiological processes important for the progression of cancer makes it an attractive target molecule for therapy.

Key words: extrinsic tenase, blood coagulation, factor VIIa, receptor PAR2, neoplasm

For citation: Kovalenko T.A., Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. The role of tissue factor in metastasising, neoangiogenesis and hemostasis in cancer. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):70–85.

Введение

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности в современном мире. Несмотря на то что для пациентов с некоторыми

типами опухолей 5-летняя выживаемость составляет более 90 % [1, 2], значительная часть случаев заболеваний бывает диагностирована на поздних стадиях, после начала метастазирования, при этом 5-летняя

выживаемость уменьшается до 5–25 % [3, 4]. Таким образом, важной задачей считается обнаружение новых маркеров развития онкологического заболевания для ранней диагностики, а также новых белков-мишеней для направленного воздействия на опухоль. Одним из подобных белков может являться тканевый фактор (TF).

Тканевый фактор, называемый тромбопластином, или CD142, – интегральный мембранный гликопротеин на внешней поверхности плазматической мембраны клеток организма. Он выполняет функции клеточного рецептора для фактора VII, сериновой протеазы, в основном присутствующей в плазме крови в форме неактивного предшественника. Однако 1 % циркулирующего фактора VII присутствует в форме активной протеазы – фактора VIIa (суффикс «а» обозначает активную форму фактора).

Тканевый фактор считается основным инициатором свертывания крови. Плазменный гемостаз (процесс желирования плазмы крови в результате полимеризации белка фибрина) критически важен для нормального формирования тромба. Его участниками являются белки плазмы крови, факторы свертывания, а основной путь инициации *in vivo* – внешний. Инициация свертывания происходит, когда после повреждения сосуда плазма крови входит в контакт с тканями организма, клетки которых несут на поверхности TF. При этом фактор VII/VIIa, присутствующий в плазме крови, связывается с TF, в результате чего формируется первый каталитически активный комплекс (VIIa/TF), также называемый внешней теназой. Этот комплекс способен активировать фактор X с образованием фактора Xa, и эта реакция первая в цепи ферментативных реакций, результатом которой является превращение фибриногена в фибрин и полимеризация фибрина.

Однако помимо инициации свертывания TF принимает участие в ряде других биологических процессов, таких как рост тромба [5, 6], миграция клеток [7], развитие кровеносных сосудов.

Тканевый фактор критически необходим для жизни и развития организма. Эмбрионы генетически модифицированных мышей, не экспрессирующие TF, обладали значительными дефектами развития сосудов желточного мешка и в 100 % случаев погибали [8–10]. У человека генетический дефицит TF несовместим с жизнью.

Тканевый фактор, являясь жизненно необходимым клеточным рецептором, играет значительную роль и во многих патофизиологических процессах. В частности, известно, что при онкологических заболеваниях TF задействован в росте, неоваскуляризации и метастазировании злокачественных опухолей [11]. Кроме этого, существует большое количество экспериментальных данных, подтверждающих, что TF играет роль в развитии тромбозов (в частности, венозной тромбоземболии (ВТ) и тромбоза глубоких вен

(ТГВ)) у пациентов с онкологическими заболеваниями [12, 13].

В настоящем обзоре приведены данные о структуре TF, его локализации в норме и при онкологических заболеваниях, освещена роль TF в нормальном гемостазе и развитии тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также в процессах ангиогенеза и метастазирования опухоли.

Структура тканевого фактора

Тканевый фактор имеет молекулярную массу около 47 кДа в полностью гликозилированном состоянии и может состоять из 261 или 263 аминокислот [14]. В его состав входит С-концевой цитоплазматический домен из 21 аминокислоты (остатки 243–263), трансмембранный домен из 22 аминокислот (остатки 220–242) и N-концевой внеклеточный домен (остатки 1–219) (рис. 1). Внеклеточный домен, в свою очередь, состоит из 2 иммуноглобулин-подобных доменов (N-концевого, находящегося в удаленной от мембраны части TF, и С-концевого, расположенного ближе к мембране) [15], соединенных полипептидным линкером (остатки Pro102–Asn107) и расположенных под углом приблизительно 130° [16].

Тканевый фактор кодируется геном *F3*, локализованным на 1-й хромосоме человека. Он состоит из 12,4 тыс. пар оснований и организован в 6 экзонах,

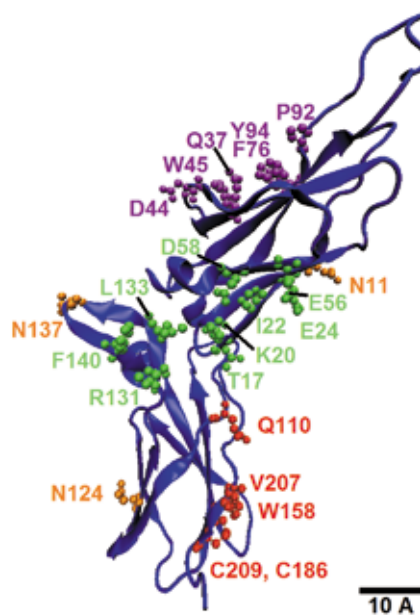


Рис. 1. Внеклеточный домен тканевого фактора. Три сайта гликозилирования отмечены оранжевым. Красным цветом показаны аминокислотные остатки, которые связывают Gla-домен фактора VIIa; зеленым – аминокислотные остатки, связывающие EGF1-домен фактора VIIa; фиолетовым – аминокислотные остатки, связывающие EGF2- и каталитические домены фактора VIIa. Структура визуализирована с использованием *pdb*-файла 1BOY (Protein Data Bank) [15]
 Fig. 1. The extracellular domain of tissue factor. Three glycosylation sites are marked in orange. Red – amino acid residues that bind the Gla-domain of factor VIIa; green – amino acid residues binding the EGF1-domain of factor VIIa; violet – amino acid residues binding EGF2- and catalytic domains of factor VIIa. Structure visualized using 1BOY *pdb*-file (Protein Data Bank) [15]

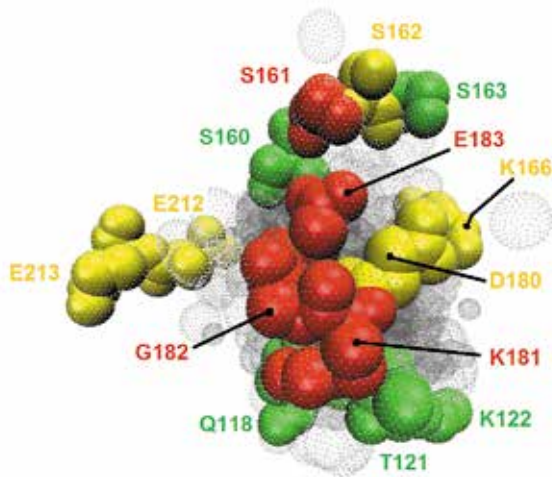


Рис. 2. Внеклеточный домен тканевого фактора, вид снизу. Цветом отмечены аминокислотные остатки в соответствии с относительным количеством времени, в течение которого они контактировали с мембраной за период молекулярной динамики: красный – для >70 % времени, желтый – для 30–70 % времени, зеленый – для <30 % времени. Структура визуализирована с использованием pdb-файла 1BOY (Protein Data Bank) [15]

Fig. 2. Extracellular domain of tissue factor, bottom view. Amino acid residues are marked by color depending on relative time of contact with membrane during the molecular dynamics: red for >70 % of the time, yellow for 30–70 % of the time, green for <30 % of the time. Structure visualized using 1BOY pdb-file (Protein Data Bank) [15]

разделенных 5 интронами. Экзон 1 кодирует сигнальный пептид, который удаляется в ходе процессинга белка. Экзон 6 кодирует трансмембранный и цитоплазматический домены [17].

Внеклеточный домен TF обладает 3 сайтами N-гликозилирования (Asn11, Asn124 и Asn137) (см. рис. 1, оранжевый), причем Asn124 и Asn137 полностью гликозилированы, а Asn11 гликозилирован на 90 % [18].

Результаты исследований с помощью молекулярной динамики показали, что аминокислотные остатки внеклеточного домена TF способны взаимодействовать с отрицательно заряженной фосфолипидной мембраной (рис. 2). Это взаимодействие способно удерживать изолированный внеклеточный домен TF (sTF, остатки 1–219) в прикрепленном к мембране состоянии [16].

В организме TF присутствует не только в изоформе трансмембранного белка, но и в растворимой изоформе – в виде TF, продукта альтернативного сплайсинга (asTF) матричной РНК (мРНК), который был обнаружен и описан в 2003 г. В этой изоформе TF отсутствует экзон 5, а экзон 4 соединяется с экзон 6. AsTF состоит из 206 аминокислот, причем первые 166 идентичны аминокислотам внеклеточного домена TF, а аминокислоты 167–206 составляют уникальный С-концевой домен [19]. Результаты более поздних исследований показали, что asTF присутствует не только в плазме крови человека, но и у мышей [20].

Связывание тканевого фактора с фактором VII/VIIa

Тканевый фактор является клеточным рецептором для факторов VII и VIIa, который присутствует в плазме крови в концентрации около 10 нМ [21], причем только 1 % фактора присутствует в активной форме – в виде фактора VIIa [22]. Фактор VII/VIIa состоит из 4 доменов: Gla-домена, который принимает участие в кальцийзависимом связывании фактора VII/VIIa с мембраной, 2 доменов, подобных эпидермальному фактору роста (домены EGF1 и EGF2) и каталитического домена [23].

Тканевый фактор с приблизительно одинаково высокой афинностью связывает факторы VII и VIIa [24, 25], причем это связывание является кальцийзависимым [26]. В результате формируется комплекс VIIa/TF, называемый внешней теназой (рис. 3).

Как показали исследования с помощью мутагенеза [27–29] и рентгеноструктурного анализа комплекса VIIa/TF [30], аминокислотные остатки TF, важные для его взаимодействия с фактором VII, формируют 3 «связывающие области»: 1) остатки в С-концевом иммуноглобулин-подобном домене внеклеточного домена TF, которые связывают Gla-домен фактора VIIa (см. рис. 1, красный); 2) остатки в N-концевом иммуноглобулин-подобном домене, связывающие EGF1-домен фактора VIIa (см. рис. 1, зеленый); 3) остатки в N-концевом иммуноглобулин-подобном домене, связывающие EGF2- и каталитический

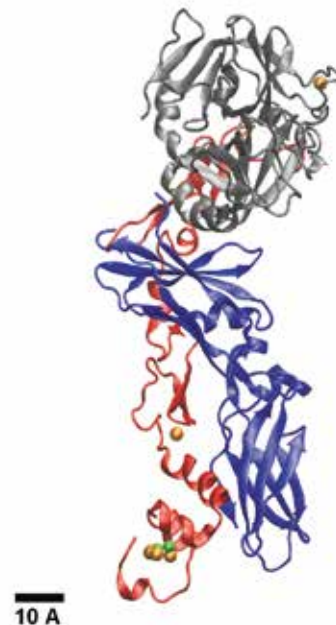


Рис. 3. Комплекс внеклеточного домена тканевого фактора и фактора VIIa. Синим цветом показан тканевый фактор, красным – легкая цепь фактора VIIa, серым – тяжелая цепь фактора VIIa, оранжевым – ионы Ca^{2+} , зеленым – ионы Mg^{2+} . Структура комплекса VIIa/TF визуализирована с использованием pdb-файла 3TH2 (Protein Data Bank) [31]

Fig. 3. The complex of tissue factor extracellular domain and factor VIIa. Blue – tissue factor, red – light chain of factor VIIa, gray – heavy chain of factor VIIa, orange – Ca^{2+} ions, green – Mg^{2+} ions. Structure of VIIa/TF complex visualized using 3TH2 pdb-file (Protein Data Bank) [31]

домены фактора VIIa (см. рис. 1, фиолетовый). При этом наиболее важные из них – это Lys20, Trp45, Asp58, Tyr94 и Phe140 [27].

Локализация и функции тканевого фактора в норме

Экспрессия TF неодинакова в различных органах и тканях организма. Иммуногистохимический анализ замороженных образцов тканей показал, что TF мало или он не содержится в печени, скелетных мышцах, суставах. Его экспрессия велика в легких, миокарде, мозге, слизистой оболочке кишечника, эпидермисе кожи, почечных клубочках [32, 33]. В сосудах TF значительно экспрессируется в адвентициальной оболочке, в меди его экспрессия меньше [34, 35]. TF не экспрессируется клетками эндотелия сосуда и в капиллярах [35].

В кровотоке TF присутствует на поверхности внеклеточных мембранных везикул [5] или в растворимой форме asTF [19].

Несмотря на то что в лабораторных условиях свертывание крови может быть инициировано по контактному пути (с участием фактора XII), *in vivo* основным инициатором свертывания считается TF.

При контакте с плазмой крови TF связывает протеолитический фермент, фактор VIIa, и его неактивный предшественник, фактор VII. В результате формируются комплексы VIIa/TF и VII/TF соответственно, в которых TF выполняет функции аллостерического кофактора, а фактор VIIa – активной субъединицы. Связывание с TF абсолютно необходимо для функционирования фактора VIIa в свертывании, поскольку до связывания фактор VIIa гораздо менее протеолитически активен [36]. Комплекс VII/TF неактивен [37], однако может быстро активироваться под действием других протеаз системы свертывания крови, в число которых входят фактор Ха, тромбин, фактор IXa и фактор XIIa [38–40]. Кроме этого, комплекс VII/TF способен к автоактивации [41–43].

Комплекс VIIa/TF связывает и активирует факторы X и IX с образованием Ха и IXa соответственно [44, 45]. Эта реакция первая в системе последовательных каталитических превращений белков плазмы крови, факторов свертывания, из неактивных предшественников в активные протеазы. Данная система реакций составляет плазменное звено гемостаза (системы остановки кровотечения). Ее результатом является превращение протромбина в тромбин, который расщепляет фибриноген с образованием фибрина. Фибрин способен полимеризоваться, в результате чего формируется фибриновый сгусток, и плазма железируется. Другое звено гемостаза – сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, заключающийся в сужении просвета сосуда, активации тромбоцитов (в том числе тромбином) и их агрегации. В результате совместного действия звеньев формируется тромбоцитарный агрегат, скрепленный фибриновыми нитями, который в норме

образуется в месте повреждения сосуда и препятствует вытеканию крови [46, 47].

Тканевый фактор принимает также участие в росте формирующегося тромба. Модели тромбоза *in vitro* показали, что TF аккумулируется в тромбе, формирующемся на покрытой коллагеном подложке или на меди из артерии свиньи [5]. Этот TF активен, и при внесении в систему ингибитора TF (фактора VIIa – фактора VIIa с ингибированным каталитическим сайтом) размер формирующегося тромба существенно сокращается [5]. Аналогичные результаты были получены в мышинной модели лазериндуцированного тромбоза [6]. При этом накопление TF в тромбе зависело от экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов и гликопротеинового лиганда 1 P-селектина (PSGL-1) на поверхности лейкоцитов. У генетически модифицированных мышей, не экспрессирующих либо P-селектин, либо PSGL-1, TF не аккумулировался в тромбе, и при этом количество сформировавшегося фибрина также сокращалось [6].

Однако помимо важной роли в свертывании крови TF выполняет и другие физиологические функции. Так, он влияет на миграцию клеток. Миграция клеток гладкой мускулатуры в ответ на эмбриональную бычью сыворотку значительно ослаблена у мышей с пониженной экспрессией TF [7]. Миграция клеток с нормальной экспрессией TF усиливается в присутствии фактора VIIa [7] и ингибируется TFPI (ингибитором пути TF) [48].

Локализация тканевого фактора при онкологических заболеваниях

При онкологических заболеваниях экспрессия TF изменяется по сравнению с его экспрессией в здоровом организме. Клетки множества типов злокачественных новообразований содержат значительное количество TF, что было показано с помощью иммуногистохимического анализа образцов злокачественных тканей пациентов [2, 12, 49–52], иммунохимического анализа клеточных культур [53] и анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) мРНК TF в опухолевых клетках различных типов [50, 52–54].

В ходе иммуногистохимического исследования было продемонстрировано, что для многих типов опухолей уровень экспрессии TF коррелирует с клинической стадией злокачественного новообразования или со степенью его дифференцировки (см. таблицу). TF экспрессируется опухолевыми клетками значительно сильнее, чем здоровыми [12, 53, 55].

У пациентов со злокачественными новообразованиями множества типов повышена также концентрация TF в плазме крови по сравнению с таковой у здоровых доноров [56–59]. Концентрация TF-положительных везикул в плазме при метастазирующих опухолях больше, чем при не метастазирующих [57]. При проведении химиотерапии количество TF-положительных везикул в плазме также растет [57].

При онкологических заболеваниях ТФ играет роль в таких важных для развития опухоли процессах, как неоангиогенез и метастазирование, а также в возникновении нарушений системы гемостаза.

Нарушения в системе гемостаза. Существует большое количество данных, подтверждающих роль ТФ в развитии ВТ и ТГВ. Их связь с онкологическими заболеваниями была подробно описана еще в середине XIX века Арманом Труссо. В современных работах проведены исследования на больших группах пациентов с различными типами опухолей, подтверждающие эту связь. Так, пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены развитию ВТ и ТГВ [60–62]. При этом наибольший риск возникновения ВТ/ТГВ существует у пациентов со злокачественными опухолями в почках, яичниках, желудке, поджелудочной железе и мозге, а также при лимфоме, наименьший риск – при опухолях головы/шеи, груди, матки или мочевого пузыря [60]. Вероятность рецидивирующей ВТ/ТГВ в течение 180 дней после лечения диагностированной ВТ/ТГВ гораздо выше у пациентов со злокачественными опухолями по сравнению с пациентами без них. Возникновение ВТ/ТГВ коррелирует с клинической стадией опухоли: вероятность ВТ/ТГВ выше для пациентов с опухолями более продвинутых стадий [61, 62]. Также возникновение ВТ/ТГВ коррелирует с выживаемостью больных: у пациентов с ВТ прогноз хуже, чем у пациентов без нее [60, 62]. Кроме этого, у пациентов с диагностированной ВТ/ТГВ, но без онкологических заболеваний риск последующей диагностики онкологических заболеваний выше, чем в общей популяции, особенно в течение первых 6 мес после первичного диагноза ВТ/ТГВ [63].

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что существует корреляция риска развития ВТ/ТГВ с уровнем экспрессии ТФ опухолевыми клетками (см. таблицу).

Значительную роль в развитии ВТ/ТГВ играют ТФ-положительные везикулы в плазме крови. На больших группах пациентов с различными типами опухолей было показано, что в плазме пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТ повышена как концентрация ТФ-положительных везикул [57, 58], так и их прокоагулянтная активность [58, 64] по сравнению с пациентами без ВТ или со здоровыми донорами.

Роль ТФ в неоангиогенезе. Существует значительное число исследований, подтверждающих роль ТФ, экспрессируемого клетками опухоли, в развитии опухолевых сосудов.

Неоваскуляризация абсолютно необходима для роста и развития опухоли, поскольку без формирования собственных кровеносных сосудов или доступа к сосудистой системе пациента опухоль не может вырасти больше 1–2 мм³ и метастазировать [65].

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что высокая экспрессия ТФ клетками

опухоли коррелирует как с высокой плотностью сосудов в опухоли, так и с высокой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), важного цитокина, способствующего ангиогенезу (см. таблицу).

Механизмы, по которым тканевый фактор может влиять на ангиогенез

1. Не напрямую, влияя на экспрессию других молекул, участвующих в ангиогенезе.

Так, фибробласты человека экспрессируют повышенный уровень VEGF в присутствии фактора VIIa. Антитела, препятствующие связыванию VIIa с ТФ, блокировали этот эффект, из чего был сделан вывод о том, что усиление экспрессии VEGF является ТФ-зависимым. Кроме этого, для экспрессии повышенного уровня VEGF была необходима протеолитическая активность VIIa, поскольку в присутствии VIIa с ингибированным активным сайтом эффект был на 70 % слабее. Для повышения экспрессии VEGF требуется активация протеинкиназы С (PKC) и тирозинкиназ, так как специфические антагонисты PKC и генистеин (ингибитор тирозинкиназ) ослабляют ТФ-зависимый синтез VEGF [66].

2. Через комплекс VIIa/ТФ и рецепторы PAR1 и PAR2, по независимому от свертывания механизму [11, 67, 68].

Этот путь зависит от присутствия фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB), и ингибирование тирозинкиназного домена рецептора PDGFβ ослабляет усиление ТФ-зависимого формирования сосудов. *In vivo* в мышинных моделях индуцированной кислородом ретинопатии и с помощью анализа ангиогенеза микрососудов вокруг мышины аорты [67, 68] было показано, что этот путь эффективно отрицательно регулируется цитоплазматическим доменом ТФ. Так, усиление ангиогенеза через PAR2 наблюдалось только у мышей, экспрессирующих ТФ с урезанным цитоплазматическим доменом (без 18 С-концевых аминокислотных остатков) и не наблюдалось у мышей с ТФ дикого типа [67, 68]. Важную роль в регуляции сигнализации VIIa/ТФ через PAR2 играет фосфорилирование остатков серина цитоплазматического домена ТФ. Так, фосфорилированный ТФ наблюдается только в тканях, в которых идет патологическая неоваскуляризация, и не наблюдается в тканях без этой патологии. Таким образом, возможно, что фосфорилирование остатков серина цитоплазматического домена ТФ «отключает» его ингибирующее воздействие на сигнализацию через PAR2, что приводит к усилению ангиогенеза [67, 68].

3. Через связывание с интегринами αvβ3 и αβ1.

AsTF активирует ангиогенез по независимому от PAR2 пути через связывание с интегринами αvβ3 и αβ1 на поверхности эндотелиальных клеток. При этом миграция эндотелиальных клеток зависит от интегрина αvβ3 и функционирования p38 MAP-киназы и PI3-киназы, а формирование

Результаты популяционных исследований, полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуногистохимических исследований опухолей пациентов с онкологическими заболеваниями
The results of population studies, real-time polymerase chain reaction and immunohistochemistry of tumors in cancer patients

Опухоль Tumor	Корреляция уровня экспрессии TF с клинической стадией или со степенью дифференцировки Correlation of TF expression level with clinical stage or degree of differentiation	Корреляция уровня экспрессии TF с плотностью сосудов в опухоли/экспрессией VEGF Correlation of TF expression level with tumor blood vessels density/VEGF expression	Корреляция уровня экспрессии TF с развитием венозной тромбоэмболии Correlation of TF expression level with venous thromboembolism development	Корреляция уровня экспрессии TF с общей выживаемостью пациентов Correlation of TF expression level with overall survival of patients	Ссылка Reference
Глиома Glioma	Высокая экспрессия TF при IV стадии (глиобластома) и низкая – при I (пилочитная астроцитома) и II (астроцитома) стадиях High TF expression in stage IV (glioblastoma) and low in stage I (pilocytic astrocytoma) and II (astrocytoma)	Высокая плотность сосудов при высокой экспрессии TF High vascular density with high TF expression	ND	ND	[53]
Уvealная меланома Uveal melanoma	ND	ND	Нет корреляции No correlation	ND	[69]
Рак молочной железы Breast cancer	Нет корреляции No correlation	Высокая плотность сосудов при высокой экспрессии TF High vascular density with high TF expression	ND	ND	[52]
	Нет корреляции No correlation	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[49]
	Нет корреляции No correlation	Высокая плотность сосудов и экспрессия VEGF при высокой экспрессии TF High vascular density and VEGF expression with high TF expression	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[70]
Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	Высокая экспрессия TF характерна для III и IV стадий, низкая – для I и II стадий High TF expression is characteristic for stage III and IV, low for I and II	ND	Нет корреляции No correlation	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF, но различие не достигает статистической значимости Survival higher with low TF expression, but the difference does not reach statistical significance	[71]
	Высокая экспрессия TF характерна для III и IV стадий, низкая – для I и II стадий High TF expression is characteristic for stage III and IV, low for I and II	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[72]

Опухоль Tumor	Корреляция уровня экспрессии TF с клинической стадией или со степенью дифференцировки Correlation of TF expression level with clinical stage or degree of differentiation	Корреляция уровня экспрессии TF с плотностью сосудов в опухоли/экспрессией VEGF Correlation of TF expression level with tumor blood vessels density/VEGF expression	Корреляция уровня экспрессии TF с развитием венозной тромбозомболии Correlation of TF expression level with venous thromboembolism development	Корреляция уровня экспрессии TF с общей выживаемостью пациентов Correlation of TF expression level with overall survival of patients	Ссылка Reference
Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic ductal adenocarcinoma	Высокая экспрессия TF более характерна для низкодифференцированных опухолей, низкая – для высокодифференцированных High TF expression is more characteristic for low differentiated tumors, low – for highly differentiated tumors	ND	ND	ND	[51]
Аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic adenocarcinoma	Высокая экспрессия TF более характерна для IVa, IVb стадий по сравнению со стадиями I–III High expression of TF is more characteristic for stages IVa, IVb compared with stages I–III	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[73]
Аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic adenocarcinoma	Высокая экспрессия TF более характерна для низкодифференцированных опухолей, низкая – для высокодифференцированных High TF expression is more characteristic for low differentiated tumors, low – for highly differentiated tumors	Высокая плотность сосудов и экспрессия VEGF при высокой экспрессии TF High vascular density and VEGF expression with high TF expression	Вероятность венозной тромбозомболии выше при высокой экспрессии TF Venous thromboembolism probability is higher with high TF expression	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[12]
Опухоль желудка Gastric cancer	Высокая экспрессия TF характерна для стадий III и IVa по TNM-классификации, низкая – для I и II High TF expression is characteristic for TNM stage III and IVa, low – for I and II	Высокая плотность сосудов при высокой экспрессии TF High vascular density with high TF expression	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[74]
Нефробластома Nephroblastoma	Нет корреляции No correlation	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[1]
Светлоклеточный рак почки Renal clear cell carcinoma	Высокая экспрессия TF характерна для стадий III и IV по TNM-классификации, низкая – для I и II High TF expression is characteristic for TNM stage III and IV, low – for I and II	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[2]

Окончание таблицы
End of table

Опухоль Tumor	Корреляция уровня экспрессии TF с клинической стадией или со степенью дифференцировки Correlation of TF expression level with clinical stage or degree of differentiation	Корреляция уровня экспрессии TF с плотностью сосудов в опухоли/ экспрессией VEGF Correlation of TF expression level with tumor blood vessels density/VEGF expression	Корреляция уровня экспрессии TF с развитием венозной тромбоземболии Correlation of TF expression level with venous thromboembolism development	Корреляция уровня экспрессии TF с общей выживаемостью пациентов Correlation of TF expression level with overall survival of patients	Ссылка Reference
Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	Высокая экспрессия TF характерна для стадий III и IVa по TNM-классификации, низкая – для I и II High TF expression is characteristic for TNM stage III and IVa, low - for I and II	Высокая плотность сосудов и экспрессия VEGF при высокой экспрессии TF High vascular density and VEGF expression with high TF expression	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[55]
Эпителиальная карцинома яичников Epithelial ovarian carcinoma	Высокая экспрессия TF характерна для стадий I, низкая – для стадий III и IV High TF expression – for stage I, low – for stage III and IV	ND	Вероятность венозной тромбоземболии выше при высокой экспрессии TF Venous thromboembolism probability is higher with high TF expression	ND	[13]
Карцинома предстательной железы Prostate carcinoma	Нет корреляции No correlation	Высокая плотность сосудов при высокой экспрессии TF High vascular density with high TF expression	ND	ND	[75]
Остеосаркома Osteosarcoma	ND	ND	ND	Выживаемость выше при низкой экспрессии TF Survival higher with low TF expression	[76]

Примечание. TF – тканевый фактор; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ND – не определено.
Note. TF – tissue factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; ND – no data.

капилляров — от интегрин $\alpha\beta 1$ и функционирования p42/p44 MAP-киназы и PI3-киназы [76].

Однако, несмотря на приведенное выше разнообразие механизмов, по которым TF, экспрессируемый самими опухолевыми клетками, способствует ангиогенезу и развитию онкологического заболевания, внеклеточный домен TF, направленно доставленный в опухолевые сосуды, может ингибировать рост опухоли. Речь идет об урезанном внеклеточном домене TF, состоящем из аминокислот 1–219 или 1–218, экспрессированном в *E. coli*, к которому «пришивались» антитела или аминокислотные последовательности для его направленной доставки в сосуды опухоли. В качестве специфичных маркеров опухолевых сосудов может выступать изоформа аминопептидазы N (CD13) [77] или ED-B домен фибронектина, присутствующий в сайтах патологической неоваскуляризации, но отсутствующий в нормальных тканях [78]. В мышинных моделях опухолей такой TF вводился в хвостовую вену [77], после чего быстро вызывал окклюзию опухолевых сосудов, остановку роста опухоли и отмирание ее клеток, при этом не вызывая никаких патологических изменений в органах животных [78].

Роль TF в метастазировании. Метастазирование, т. е. развитие вторичных опухолей в местах, удаленных от первичной опухоли, зависит от большого числа физиологических процессов, включающих отделение клеток от первичной опухоли, их миграцию по сосудам, выживание, прикрепление к эндотелию, проникновение в ткани и рост во вторичном сайте. Часто метастазирование опухоли связано с худшим прогнозом для пациента.

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что экспрессия TF клетками немелкоклеточного рака легкого [79], опухоли молочной железы [49] и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [73] коррелирует с метастазированием опухоли: экспрессия TF выше у метастазирующих опухолей по сравнению с неметастазирующими. Это косвенно свидетельствует о возможной функциональной роли TF в метастазировании.

Кроме этого, в литературе существует достаточно доказательств, что TF стимулирует миграцию клеток посредством активации рецептора PAR2 [80–83].

Далее подробно рассмотрены экспрессия TF опухолевыми клетками и его роль в развитии злокачественных новообразований некоторых типов.

Опухоли центральной нервной системы и глаз

Глиома

Экспрессия TF. С помощью иммуногистохимического анализа 34 фиксированных в 4 % параформальдегиде образцов глиомы было показано, что высокий уровень TF экспрессируют 90 % опухолей IV степени злокачественности (глиобластома) и только 20 % I степени (пилоцитарная астроцитома) и 43 % II степени

(астроцитома) [53], т. е. уровень экспрессии TF коррелирует со степенью злокачественности заболевания. При этом в данном исследовании в образцах нормальной ткани мозга TF не наблюдался.

Клеточная линия глиомы U251 также экспрессирует TF, что было показано с помощью иммунохимического анализа культуры клеток и ПЦР-анализа [53].

Увеальная меланома

Экспрессия TF. При исследовании с участием пациентов с увеальной меланомой было обнаружено, что клетки в 9 образцах опухолей содержали TF [52].

Клеточная линия увеальной меланомы, содержащая преимущественно эпителиоидные клетки, Mel290 экспрессирует TF, в отличие от линии Mel270, содержащей веретенообразные клетки, которая TF не экспрессирует [52].

Рак молочной железы

Экспрессия TF. При иммуногистохимическом анализе 213 образцов ткани рака молочной железы корреляции степени экспрессии TF с клинической стадией не выявлено [49], однако 90 % образцов содержали TF.

В отличие от эндотелия нормального кровеносного сосуда эндотелиальные клетки кровеносных сосудов злокачественной опухоли молочной железы экспрессируют TF [84]. Интересно, что эндотелий доброкачественных опухолей молочной железы не содержит TF [84], поэтому экспрессия TF эндотелиальными клетками может быть важным маркером злокачественности новообразования.

Прогностическое значение экспрессии TF. Анализ выживаемости показал, что уровень экспрессии TF клетками опухоли молочной железы коррелирует с общей выживаемостью пациентов [49]. Общая выживаемость выше у пациентов с новообразованиями, клетки которых не экспрессируют TF или экспрессируют малые его количества, и ниже у пациентов с новообразованиями, клетки которых экспрессируют высокие концентрации TF (см. таблицу). Таким образом, низкая экспрессия TF может являться важным фактором для более благоприятного прогноза.

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза. Культуры клеточных линий рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-10A экспрессируют TF, и он является прокоагулянтно активным [85, 86]. При этом метастазирующая клеточная линия MDA-MB-231 активирует свертывание лучше, чем неметастазирующая MCF-10A [86]. При метастазировании, когда такие клетки переносятся кровотоком, TF на их поверхности входит в контакт с плазмой крови, что может активировать систему свертывания крови и внести вклад в развитие тромбоза [86].

Клеточная линия MDA-MB-231 способна также испускать несущие TF везикулы в ответ на стимуля-

цию рецептора PAR2 пептидом SLIGRL. Эти везикулы могут активировать свертывание [85].

Роль TF в метастазировании. Согласно иммуногистохимическим исследованиям экспрессия TF клетками рака молочной железы [49] коррелирует с метастазированием опухоли: экспрессия TF больше у метастазирующих опухолей по сравнению с неметастазирующими.

На клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-453 было показано, что клетки этой линии экспрессируют не только TF, но и фактор VIIa, причем гипоксия вызывает его синтез [54]. Этот фактор VIIa является каталитически активным, способен связываться с TF, и блокировка этого связывания антителами к TF нарушает миграцию и инвазию клеток.

В экспериментах на клеточной линии MDA-MB-231 использование блокирующих антител против TF и PAR2 показало, что комплекс VIIa/TF усиливает миграцию клеток рака молочной железы через активацию PAR2, причем фактор VIIa является хемоаттрактантом для этих клеток [82]. На клеточной линии Adr-MCF-7 рака молочной железы было показано, что при концентрациях фактора VIIa, близких к физиологическим (порядка 10 нМ), TF в комплексе с VIIa и Ха активует рецептор PAR2, и эта активация стимулирует миграцию клеток, причем присутствие фактора Ха абсолютно необходимо [80]. Активация PAR2 по этому пути приводит к фосфорилированию p42/p44 MAP-киназы, которое также абсолютно необходимо для клеточной миграции [80].

Немелкоклеточный рак легкого

Экспрессия TF. При немелкоклеточном раке легкого экспрессия TF опухолевыми клетками значительно выше для III и IV стадий по сравнению с I и II стадиями [71, 72], что было показано при анализе 53 и 39 образцов опухолей (см. таблицу).

Клетки немелкоклеточного рака легкого экспрессируют не только полноразмерный TF, но и его растворимую форму asTF [87], и его экспрессия значительно выше по сравнению с таковой в здоровых клетках.

У пациента с немелкоклеточным раком легкого было показано, что концентрация TF в плазме крови значительно превышает нормальные значения [58].

Прогностическое значение экспрессии TF. При немелкоклеточном раке легкого общая выживаемость пациентов выше при более низкой экспрессии TF опухолевыми клетками [72, 88] (см. таблицу).

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза. Результаты исследований *in vitro* на культурах клеточных линий аденокарциномы легкого (PC-3, ABC-1, A549) показали, что эти клетки способны активировать свертывание по TF-зависимому пути [79], поскольку антитела к TF блокировали прокоагулянтную активность.

Опухоли пищеварительной системы

Опухоли поджелудочной железы

Экспрессия TF. Для аденокарциномы поджелудочной железы экспрессия TF выше в низкодифференцированных опухолях по сравнению с высокодифференцированными [12, 51] (см. таблицу). При этом внутри опухоли TF распределен неравномерно: его экспрессия особенно повышена на инвазивном фронте [73]. В отличие от нормального эндотелия сосудов эндотелиальные клетки капилляров в аденокарциноме поджелудочной железы экспрессируют TF. Однако эта экспрессия слабая и идет преимущественно в капиллярах на периферии опухоли, в то время как большие сосуды внутри опухоли не демонстрируют экспрессии TF [51]. Также было показано, что неинвазивные предшественники инвазивной опухоли поджелудочной железы (интраэпителиальная неоплазия PanIN и внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль IPMN) экспрессируют TF у большинства пациентов [12]. Здоровые клетки поджелудочной железы TF не экспрессируют [12, 51].

Клетки опухоли поджелудочной железы экспрессируют также asTF значительно сильнее, чем здоровые клетки [89]. В плазме крови пациентов с неоперабельными и метастазирующими опухолями концентрация asTF выше, чем в плазме не только здоровых доноров, но и пациентов с операбельными опухолями [70].

Прогностическое значение экспрессии TF. Анализ выживаемости показал, что при опухолях поджелудочной железы общая выживаемость пациентов выше, если клетки опухоли экспрессируют низкий уровень TF [12, 73].

Кроме этого, прогностическое значение может иметь уровень TF-положительных везикул в плазме крови пациента: прогноз хуже для пациентов с большей концентрацией везикул [69].

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза. Результаты иммуногистохимических исследований образцов опухолей показали, что для пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [12] риск развития ВТ/ТГВ выше в том случае, если клетки опухоли экспрессируют высокий уровень TF (см. таблицу).

Кроме этого, постепенный рост уровня TF в плазме в течение курса химиотерапии сопутствовал последующему развитию ВТ [90]. Таким образом, повышенный уровень TF во время курса химиотерапии может быть маркером развития ВТ. Однако другими исследователями было показано, что уровень TF-положительных везикул в плазме при опухоли поджелудочной железы не коррелирует с развитием ВТ [69].

Результаты исследований *in vivo* на мышцах показали, что у мышей с эктопическими опухолями поджелудочной железы (инъекция опухолевых клеток делается подкожно, после чего развивается эктопическая опухоль) в плазме крови присутствуют

TF-положительные везикулы. После стеноза нижней полой вены тромб сформировался у 100 % мышей с опухолями, но только у 2 из 7 здоровых животных [91]. Аналогично, тромб сформировался у 100 % здоровых мышей, которым сделали инъекцию везикул (0,2 мкг/г массы тела животного), испущенных культурой опухолевых клеток Panc02. С помощью модифицированных клеток Panc02, экспрессирующих низкие концентрации TF, была продемонстрирована необходимость присутствия TF на этих везикулах для формирования тромба [91]. Размер сформировавшихся тромбов был значительно меньше, чем в случае с инъекцией везикул от Panc02 с нормальной экспрессией TF. При формировании тромба микровезикулы аккумулируются в месте тромбоза. Таким образом, испущенные опухолью TF-положительные микровезикулы, возможно, способствуют развитию ВТ/ТГВ [91].

Испускаемый опухолевыми клетками asTF гораздо менее прокоагулянтно активен по сравнению с TF на поверхности везикул [89, 92]. Таким образом, основная прокоагулянтная активность ассоциирована не с asTF, а с TF-положительными микровезикулами.

Роль TF в неоангиогенезе. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что для рака поджелудочной железы высокая экспрессия TF клетками опухоли коррелирует как с высокой плотностью сосудов в опухоли, так и с высокой экспрессией VEGF [12].

В мышинной модели подкожной опухоли из клеток рака поджелудочной железы было продемонстрировано, что повышенная экспрессия TF клетками MiaPaCa (которые обычно не экспрессируют TF) приводит к ослаблению роста опухоли [89]. Однако повышенная экспрессия этими клетками TF – продукта альтернативного сплайсинга (asTF), напротив, приводит к усилению роста опухоли и ангиогенеза [89].

Опухоли желудка

Экспрессия TF. Для опухолей желудка интестинального типа высокая экспрессия TF характерна для III и IV стадий по TNM-классификации, низкая – для I и II [74], что было показано при исследовании группы из 91 пациента.

Прогностическое значение экспрессии TF. Анализ выживаемости показал, что при опухолях желудка интестинального типа общая выживаемость пациентов выше, если клетки опухоли экспрессируют низкий уровень TF [74].

Роль TF в неоангиогенезе. Результаты иммуногистохимических исследований образцов опухолей желудка интестинального типа показали, что высокая экспрессия TF клетками опухоли коррелирует с высокой плотностью опухолевых сосудов [74]. Кроме этого, общая выживаемость пациентов существенно ниже при высокой плотности сосудов в опухоли [74].

Для клеточной линии SGC-7901 опухоли желудка высокая экспрессия TF клетками коррелировала с высокой экспрессией VEGF [93]. В мышинной модели эктопической опухоли желудка экспрессия VEGF зависела от цитоплазматического домена TF: при экспрессии урезанного варианта TF (без остатков 252–263 цитоплазматического домена) экспрессия VEGF и плотность опухолевых сосудов уменьшались [93].

Гепатоцеллюлярная карцинома

Экспрессия TF. При гепатоцеллюлярной карциноме [55] высокая экспрессия TF характерна для III и IV стадий по TNM-классификации, низкая – для I и II стадий.

В 2006 г. с помощью ПЦР в реальном времени была обнаружена комплементарная ДНК еще одной изоформы TF, экспрессируемой в культурах клеток аденокарциномы поджелудочной железы (Capan-2) и гепатоцеллюлярной аденокарциномы (HepG-2). Комплементарная ДНК этой изоформы, называемой TF-A, образуется в результате альтернативного сплайсинга мРНК, при котором между экзонами 1 и 2 появляется еще один экзон 1A, формирующийся из последовательности интрона 1. Присутствие мРНК TF-A на 2 порядка выше в клетках злокачественных опухолей по сравнению с таковым в здоровых тканях печени и плаценты [94].

Прогностическое значение экспрессии TF. При гепатоцеллюлярной карциноме выживаемость пациентов выше, если клетки новообразования экспрессируют более низкий уровень TF [55] (см. таблицу).

Роль TF в неоангиогенезе. Результаты иммуногистохимических исследований образцов опухолей показали, что для гепатоцеллюлярной карциномы высокая экспрессия TF клетками опухоли коррелирует как с высокой плотностью сосудов в опухоли, так и с высокой экспрессией VEGF [55].

Опухоли толстого кишечника

Экспрессия TF. Для опухолей толстого кишечника было показано, что в плазме крови пациентов существенно повышена концентрация TF-положительных микровезикул по сравнению со здоровыми донорами [56]. Концентрация везикул коррелирует с клинической стадией опухоли: она выше для III и IV стадий по сравнению с I и II [56]. TF-положительные микровезикулы в плазме пациентов имеют моноцитарную и тромбоцитарную природу [59], а также могут быть испущены опухолевыми клетками [85]. Несмотря на то что в норме тромбоциты не имеют детектируемого TF на поверхности [95], исследователи утверждают, что TF на тромбоцитарных везикулах может быть синтезирован другими клетками, а впоследствии перенесен на тромбоциты [59]. Примером таких клеток являются лейкоциты, TF с которых переносится на тромбоциты лейкоцитарными фосфолипидными везикулами [95, 96]. У пациентов с онкологическими

заболеваниями источником TF на тромбоцитарных везикулах могут быть опухолевые клетки [59], поскольку эти клетки также способны испускать TF-положительные микровезикулы [85, 97].

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза.

Для аденокарциномы толстой кишки на клеточной линии Сасо-2 было показано, что данные клетки экспрессируют прокоагулянтно активный TF, а также способны испускать TF-положительные прокоагулянтные везикулы в ответ на стимуляцию рецептора PAR2 пептидом SLIGRL [85].

Опухоли мочеполовой системы

Светлоклеточный рак почки

Экспрессия TF. Для светлоклеточного рака почки [2] высокая экспрессия TF характерна для III и IV стадий по TNM-классификации, низкая – для I и II стадий.

Прогностическое значение экспрессии TF. При опухолях почек общая выживаемость пациентов выше при более низкой экспрессии TF опухолевыми клетками [1, 2].

Эпителиальная карцинома яичников

Экспрессия TF. Для эпителиальной карциномы яичников высокая экспрессия TF опухолевыми клетками характерна для I стадии, низкая – для IV (см. таблицу).

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза.

Как показали результаты иммуногистохимических исследований, для пациентов с карциномой яичников [13] риск развития ВТ/ТГВ выше в случае высокой экспрессии TF опухолевыми клетками.

Опухоли костей, мягких тканей и кожи

Остеосаркома

Экспрессия TF. В исследовании с участием пациентов с остеосаркомой при анализе 53 образцов опухоли было выявлено, что все образцы экспрессируют TF [83].

Клеточные линии остеосаркомы U2OS, SAOS-2, MNNG-HOS и 143B экспрессируют как полноразмерный TF, так и его растворимую форму asTF [83]. При этом метастазирующая клеточная линия 143B экспрессирует в 2 раза больше TF по сравнению с неметастазирующей линией TE85 [98].

Прогностическое значение экспрессии TF. При остеосаркоме общая выживаемость пациентов выше при более низкой экспрессии TF опухолевыми клетками [83] (см. таблицу).

Тканевый фактор и нарушения системы гемостаза.

В 2012 г. у пациентов с остеосаркомой таза были обнаружены тромбы, ассоциированные с опухолью, причем опухолевые клетки внутри этих тромбов экспрессировали TF [98]. На культурах клеток остеосаркомы

(клеточные линии 143B, TE85) было показано, что эти клетки способны активировать свертывание по TF-зависимому пути. При этом метастазирующая клеточная линия 143B активирует свертывание значительно сильнее по сравнению с неметастазирующей линией TE85 [98].

Роль TF в неоангиогенезе. На мышинной модели эктопической остеосаркомы, полученной из клеточной линии 143B, было показано, что присутствие антител к TF, ингибирующих TF-зависимую активацию фактора X и рецептора PAR2, значительно снижает плотность опухолевых сосудов. Кроме этого, в присутствии этих антител значительно замедляется рост опухоли [83].

Роль TF в метастазировании. На клеточных линиях остеосаркомы 143B, U2OS, SAOS-2 и MNNG-HOS было показано, что инвазия этих клеток ингибируется в присутствии антител к TF [83], причем аналогичный эффект имели как антитела 10H10, блокирующие активацию PAR2 комплексом VIIa/TF, так и антитела, блокирующие активацию фактора X.

Фибросаркома

Роль TF в неоангиогенезе. В 1994 г. было впервые показано *in vivo*, что TF влияет на экспрессию молекул, участвующих в ангиогенезе, в клетках мышинной фибросаркомы [99]. Так, повышенная экспрессия TF клетками опухоли приводит к повышению плотности опухолевых сосудов и ускорению роста опухоли по причине усиления экспрессии VEGF и ослабления экспрессии тромбоспондинов, препятствующих ангиогенезу [99]. Механизм действия TF не зависит от свертывания, поскольку ингибирование свертывания варфарином не вносит вклад в наблюдаемые эффекты [99].

Роль TF в метастазировании. Как было показано *in vivo* на мышинной модели фибросаркомы [100], TF является критически важной молекулой для метастазирования, поскольку опухоли, клетки которых не экспрессируют TF, практически не метастазируют по сравнению с опухолями, клетки которых экспрессируют TF [100]. При этом внутриклеточный домен TF не влияет на метастазирование. TF способствует метастазированию, давая возможность метастазам избежать уничтожения NK-клетками [100]. Этот механизм функционирования TF зависит от присутствия в организме фибрина, тромбина и от функционирования тромбоцитов, поскольку у мышей, обладающих дефицитом тромбина, фибрина или дефектом функционирования тромбоцитов, связанным с нарушением G-белковой сигнализации, метастазы формируются значительно хуже по сравнению с нормальным контролем [100].

Меланома

Роль TF в неоангиогенезе. В клетках меланомы TF влияет на экспрессию молекул, участвующих в ангиогенезе. Экспрессия VEGF повышается с ростом

экспрессии TF, причем этот эффект зависит от цитоплазматического домена TF: при повышенной экспрессии урезанного варианта TF (без остатков 252–263 цитоплазматического домена) экспрессия VEGF практически не увеличивается. Наблюдаемый эффект не зависит от способности TF инициировать свертывание или от присутствия в среде фактора VIIa [101].

Роль TF в метастазировании. На мышинной модели меланомы [102] было показано, что опухоли, клетки которых экспрессируют TF без внутриклеточного домена или TF с мутированным внутриклеточным доменом (мутация Ser253 → Ala, Ser258 → Ala, Ser263 → Ala, не позволяющая фосфорилировать остатки Ser внутриклеточного домена) [102], формируют

значительно меньше метастаз по сравнению с опухолями, клетки которых экспрессируют полноразмерный TF. Таким образом, для меланомы внутриклеточный домен важен для метастазирования.

Заключение

Тканевый фактор принимает участие во многих (пато)физиологических процессах, результатом которых является прогрессирование онкологического заболевания. Его повышенная экспрессия клетками злокачественных опухолей может быть маркером более агрессивного течения заболевания. Это делает TF привлекательной молекулой-мишенью для терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maciel E.O., Carvalho G.F., da Silva V.D. et al. Increased tissue factor expression and poor nephroblastoma prognosis. *J Urol* 2009;182(4):1594–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.011.
- Silva D.D., Noronha J.A.P., Silva V.D., Carvalho G.F. Increased tissue factor expression is an independent predictor of mortality in clear cell carcinoma of the kidney. *Int Braz J Urol* 2014;40(4):499–506. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.08.
- Davis M.E. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20(5 Suppl):S2–8. DOI: 10.1188/16.CJON.S1.2-8.
- Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090–5.
- Giesen P.L., Rauch U., Bohrmann B. et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(5):2311–5. DOI: 10.1073/pnas.96.5.2311.
- Falati S., Liu Q., Gross P. et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi *in vivo* is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med* 2003;197(11):1585–98. DOI: 10.1084/jem.20021868.
- Pyo R.T., Sato Y., Mackman N., Taubman M.B. Mice deficient in tissue factor demonstrate attenuated intimal hyperplasia in response to vascular injury and decreased smooth muscle cell migration. *Thromb Haemost* 2004;92(3):451–8. DOI: 10.1160/TH04-02-0122.
- Bugge T.H., Xiao Q., Kombrinck K.W. et al. Fatal embryonic bleeding events in mice lacking tissue factor, the cell-associated initiator of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(13):6258–63. DOI: 10.1073/pnas.93.13.6258.
- Carmeliet P., Mackman N., Moons L. et al. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development. *Nature* 1996;383(6595):73–5. DOI: 10.1038/383073a0.
- Toomey J.R., Kratzer K.E., Lasky N.M. et al. Targeted disruption of the murine tissue factor gene results in embryonic lethality. *Blood* 1996;88(5):1583–7.
- Hembrough T.A., Swartz G.M., Papatnassiu A. et al. Tissue factor/factor VIIa inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism. *Cancer Res* 2003;63(11):2997–3000.
- Khorana A.A., Ahrendt S.A., Ryan C.K. et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2870–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2351.
- Sakurai M., Matsumoto K., Goshio M. et al. Expression of tissue factor in epithelial ovarian carcinoma is involved in the development of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(1):37–43. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000848.
- Morrissey J.H., Fakhrai H., Edgington T.S. Molecular cloning of the cDNA for tissue factor, the cellular receptor for the initiation of the coagulation protease cascade. *Cell* 1987;50(1):129–35. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90669-6.
- Harlos K., Martin D.M., O'Brien D.P. et al. Crystal structure of the extracellular region of human tissue factor. *Nature* 1994;370(6491):662–6. DOI: 10.1038/370662a0.
- Ohkubo Y.Z., Morrissey J.H., Tajkhorshid E. Dynamical view of membrane binding and complex formation of human factor VIIa and tissue factor. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):1044–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03826.x.
- Mackman N., Morrissey J.H., Fowler B., Edgington T.S. Complete sequence of the human tissue factor gene, a highly regulated cellular receptor that initiates the coagulation protease cascade. *Biochemistry* 1989;28(4):1755–62.
- Paborsky L.R., Harris R.J. Post-translational modifications of recombinant human tissue factor. *Thromb Res* 1990;60(5):367–76. DOI: 10.1016/0049-3848(90)90219-3.
- Bogdanov V.Y., Balasubramanian V., Hathcock J. et al. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 2003;9(4):458–62. DOI: 10.1038/nm841.
- Bogdanov V.Y., Kirk R.I., Miller C. et al. Identification and characterization of murine alternatively spliced tissue factor. *J Thromb Haemost* 2006;4(1):158–67. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01680.x.
- Fair D.S. Quantitation of factor VII in the plasma of normal and warfarin-treated individuals by radioimmunoassay. *Blood* 1983;62(4):784–91.
- Morrissey J.H., Macik B.G., Neuen-schwander P.F., Comp P.C. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993;81(3):734–44.
- Zwaal R.F., Comfurius P., Bevers E.M. Lipid-protein interactions in blood coagulation. *Biochim Biophys Acta* 1998;1376(3):433–53. DOI: 10.1016/S0304-4157(98)00018-5.
- Bach R., Gentry R., Nemerson Y. Factor VII binding to tissue factor in reconstituted phospholipid vesicles: induction of cooperativity by phosphatidylserine. *Biochemistry* 1986;25(14):4007–20.
- O'Brien D.P., Kemball-Cook G., Hutchinson A.M. et al. Surface plasmon resonance studies of the interaction between factor VII and tissue factor. Demonstration of defective tissue factor binding in a variant FVII molecule (FVII-R79Q). *Biochemistry* 1994;33(47):14162–9.
- McCallum C.D., Hapak R.C., Neuen-schwander P.F. et al. The location of the active site of blood coagulation factor VIIa above the membrane surface and its reori-

- entation upon association with tissue factor. A fluorescence energy transfer study. *J Biol Chem* 1996;271(45):28168–75.
27. Kelley R.F., Costas K.E., O'Connell M.P., Lazarus R.A. Analysis of the factor VIIa binding site on human tissue factor: effects of tissue factor mutations on the kinetics and thermodynamics of binding. *Biochemistry* 1995;34(33):10383–92.
 28. Gibbs C.S., McCurdy S.N., Leung L.L., Paborsky L.R. Identification of the factor VIIa binding site on tissue factor by homologous loop swap and alanine scanning mutagenesis. *Biochemistry* 1994;33(47):14003–10.
 29. Schullek J.R., Ruf W., Edgington T.S. Key ligand interface residues in tissue factor contribute independently to factor VIIa binding. *J Biol Chem* 1994;269(30):19399–403.
 30. Banner D.W., D'Arcy A., Chene C. et al. The crystal structure of the complex of blood coagulation factor VIIa with soluble tissue factor. *Nature* 1996;380(6569):41–6. DOI: 10.1038/380041a0.
 31. Vadivel K., Agah S., Messer A.S. et al. Structural and functional studies of gamma-carboxyglutamic acid domains of factor VIIa and activated Protein C: role of magnesium at physiological calcium. *J Mol Biol* 2013;425(11):1961–81. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.02.017.
 32. Drake T.A., Morrissey J.H., Edgington T.S. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol* 1989;134(5):1087–97.
 33. Fleck R.A., Rao L.V., Rapaport S.I., Varki N. Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. *Thromb Res* 1990;59(2):421–37.
 34. Osterud B., Tindall A., Brox J.H., Olsen J.O. Thromboplastin content in the vessel walls of different arteries and organs of rabbits. *Thromb Res* 1986;42(3):323–29.
 35. Wilcox J.N., Smith K.M., Schwartz S.M., Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(8):2839–43. DOI: 10.1073/pnas.86.8.2839.
 36. Bom V.J., Bertina R.M. The contributions of Ca²⁺, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J* 1990;265(2):327–36. DOI: 10.1042/bj2650327.
 37. Rao L.V., Rapaport S.I. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(18):6687–91. DOI: 10.1073/pnas.85.18.6687.
 38. Kisiel W., Fujikawa K., Davie E.W. Activation of bovine factor VII (proconvertin) by factor XIIa (activated Hageman factor). *Biochemistry* 1977;16(19):4189–94.
 39. Butenas S., Mann K.G. Kinetics of human factor VII activation. *Biochemistry* 1996;35(6):1904–10. DOI: 10.1021/bi951768c.
 40. Nemerson Y., Repke D. Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII: the role of a bifunctional coagulation cofactor. *Thromb Res* 1985;40(3):351–8. DOI: 10.1016/0049-3848(85)90270-1.
 41. Waters E.K., Morrissey J.H. Restoring full biological activity to the isolated ectodomain of an integral membrane protein. *Biochemistry* 2006;45(11):3769–74. DOI: 10.1021/bi052600m.
 42. Neuenschwander P.F., Morrissey J.H. Deletion of the membrane anchoring region of tissue factor abolishes autoactivation of factor VII but not cofactor function. Analysis of a mutant with a selective deficiency in activity. *J Biol Chem* 1992;267(20):14477–82.
 43. Neuenschwander P.F., Fiore M.M., Morrissey J.H. Factor VII autoactivation proceeds via interaction of distinct protease-cofactor and zymogen-cofactor complexes. Implications of a two-dimensional enzyme kinetic mechanism. *J Biol Chem* 1993;268(29):21489–92.
 44. Ke K., Yuan J., Morrissey J.H. Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One* 2014;9(2):e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675.
 45. Komiyama Y., Pedersen A.H., Kisiel W. Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids, and tissue factor. *Biochemistry* 1990;29(40):9418–25.
 46. Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
 47. Шатурный В.И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия* 2014;60(2):198–200. DOI: 10.18097/PBMC20146002182. [Shaturnyi V.I., Shakhidzhanov S.S., Sveshnikova A.N., Pantelev M.A. Activators, receptors and signal transduction pathways of blood platelets. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry* 2014;60(2):198–200. (In Russ.)].
 48. Sato Y., Kataoka H., Asada Y. et al. Overexpression of tissue factor pathway inhibitor in aortic smooth muscle cells inhibits cell migration induced by tissue factor/factor VIIa complex. *Thromb Res* 1999;94(6):401–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(99)00032-8.
 49. Ueno T., Toi M., Koike M. et al. Tissue factor expression in breast cancer tissues: its correlation with prognosis and plasma concentration. *Br J Cancer* 2000;83(2):164–70. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1272.
 50. Regina S., Rollin J., Blechet C. et al. Tissue factor expression in non-small cell lung cancer: relationship with vascular endothelial growth factor expression, microvascular density, and K-ras mutation. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):689–97. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c1b21.
 51. Kakkar A.K., Lemoine N.R., Scully M.F. et al. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1101–4. DOI: 10.1002/bjs.1800820831.
 52. Walker T.M., Van Ginkel P.R., Gee R.L. et al. Expression of angiogenic factors Cyr61 and tissue factor in uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1719–25. DOI: 10.1001/archophth.120.12.1719.
 53. Guan M., Jin J., Su B. et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human glioma. *Clin Biochem* 2002;35(4):321–5. DOI: 10.1016/S0009-9120(02)00312-0.
 54. Koizume S., Jin M.-S., Miyagi E. et al. Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res* 2006;66(19):9453–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1803.
 55. Poon R.T.P., Lau C.P.Y., Ho J.W.Y. et al. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5339–45.
 56. Zhao L., Bi Y., Kou J. et al. Phosphatidylserine exposing-platelets and microparticles promote procoagulant activity in colon cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:54. DOI: 10.1186/s13046-016-0328-9.
 57. Campello E., Spiezia L., Radu C.M. et al. Endothelial, platelet, and tissue factor-bearing microparticles in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127(5):473–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.01.002.
 58. Del Conde I., Bharwani L.D., Dietzen D.J. et al. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):70–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02301.x.
 59. Hron G., Kollars M., Weber H. et al. Tissue factor-positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2007;97(1):119–23.
 60. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285–91.
 61. Brandes A.A., Scelzi E., Salmistraro G. et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1592–6. DOI: 10.1016/S0959-8049(97)00167-6.

62. Connolly G.C., Menapace L., Safadjou S. et al. Prevalence and clinical significance of incidental and clinically suspected venous thromboembolism in lung cancer patients. *Clin Lung Cancer* 2013;14(6): 713–8. DOI: 10.1016/j.clcc.2013.06.003.
63. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Steffensen F.H. et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338(17):1169–73. DOI: 10.1056/NEJM199804233381701.
64. Manly D.A., Wang J., Glover S.L. et al. Increased microparticle tissue factor activity in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;125(6):511–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.019.
65. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82(1):4–6.
66. Ollivier V., Bentolila S., Chabbat J. et al. Tissue factor-dependent vascular endothelial growth factor production by human fibroblasts in response to activated factor VII. *Blood* 1998;91(8):2698–703.
67. Uusitalo-Jarvinen H., Kurokawa T., Mueller B.M. et al. Role of protease activated receptor 1 and 2 signaling in hypoxia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1456–62. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142539.
68. Belting M., Dorrell M.I., Sandgren S. et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nat Med* 2004;10(5):502–9. DOI: 10.1038/nm1037.
69. Thaler J., Preusser M., Ay C. et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb Res* 2013;131(2):162–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.09.020.
70. Unruh D., Sagin F., Adam M. et al. Levels of alternatively spliced tissue factor in the plasma of patients with pancreatic cancer may help predict aggressive tumor phenotype. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):1206–11. DOI: 10.1245/s10434-015-4592-2.
71. de Meis E., Azambuja D., Ayres-Silva J.P. et al. Increased expression of tissue factor and protease-activated receptor-1 does not correlate with thrombosis in human lung adenocarcinoma. *Brazilian J Med Biol Res* 2010;43(4):403–8. DOI: 10.1590/S0100-879X2010007500017.
72. Regina S., Valentin J.B., Lachot S. et al. Increased tissue factor expression is associated with reduced survival in non-small cell lung cancer and with mutations of TP53 and PTEN. *Clin Chem* 2009;55(10):1834–42. DOI: 10.1373/clinchem.2009.123695.
73. Nitori N., Ino Y., Nakanishi Y. et al. Prognostic significance of tissue factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(7):2531–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0866.
74. Yamashita H., Kitayama J., Ishikawa M., Nagawa H. Tissue factor expression is a clinical indicator of lymphatic metastasis and poor prognosis in gastric cancer with intestinal phenotype. *J Surg Oncol* 2007;95:324–31. DOI: 10.1002/jso.20680.
75. Abdulkadir S.A., Carvalho G.F., Kaleem Z. et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31(4):443–7. DOI: 10.1053/hp.2000.6547.
76. van den Berg Y.W., van den Hengel L.G., Myers H.R. et al. Alternatively spliced tissue factor induces angiogenesis through integrin ligation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(46):19497–502. DOI: 10.1073/pnas.0905325106.
77. Bieker R., Kessler T., Schwoppe C. et al. Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience. *Blood* 2009;113(20):5019–27. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150318.
78. Nilsson F., Kosmehl H., Zardi L., Neri D. Targeted delivery of tissue factor to the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, mediates the infarction of solid tumors in mice. *Cancer Res* 2001;61(2):711–6.
79. Sawada M., Miyake S., Ohdama S. et al. Expression of tissue factor in non-small-cell lung cancers and its relationship to metastasis. *Br J Cancer* 1999;79(3–4): 472–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690073.
80. Jiang X., Bailly M.A., Panetti T.S. et al. Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells. *J Thromb Haemost* 2004;2(1):93–101. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00545.x.
81. Morris D.R., Ding Y., Ricks T.K. et al. Protease-activated receptor-2 is essential for factor VIIa and Xa-induced signaling, migration, and invasion of breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66(1):307–14. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1735.
82. Hjortoe G.M., Petersen L.C., Albrektsen T. et al. Tissue factor-factor VIIa-specific up-regulation of IL-8 expression in MDA-MB-231 cells is mediated by PAR-2 and results in increased cell migration. *Blood* 2004;103(8):3029–37. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3417.
83. Tiekens C., Verboom M.C., Ruf W. et al. Tissue factor associates with survival and regulates tumour progression in osteosarcoma. *Thromb Haemost* 2016;115(5):1025–33. DOI: 10.1160/TH15-07-0541.
84. Contrino J., Hair G., Kreutzer D.L., Rickles F.R. *In situ* detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med* 1996;2(2):209–15.
85. Ettelaie C., Collier M.E., Featherby S. et al. Analysis of the potential of cancer cell lines to release tissue factor-containing microvesicles: correlation with tissue factor and PAR2 expression. *Thromb J* 2016;14:2. DOI: 10.1186/s12959-016-0075-3.
86. Bery-Lang M.A., Aslan J.E., Tormoen G.W. et al. Promotion of experimental thrombus formation by the procoagulant activity of breast cancer cells. *Phys Biol* 2011;8(1):15014. DOI: 10.1088/1478-3975/8/1/015014.
87. Goldin-Lang P., Tran Q.V., Fichtner I. et al. Tissue factor expression pattern in human non-small cell lung cancer tissues indicate increased blood thrombogenicity and tumor metastasis. *Oncol Rep* 2008;20(1):123–8. DOI: 10.3892/or.20.1.123.
88. Koomagi R., Volm M. Tissue-factor expression in human non-small-cell lung carcinoma measured by immunohistochemistry: correlation between tissue factor and angiogenesis. *Int J Cancer* 1998;79(1):19–22. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980220)79:1<19::AID-IJC4>3.0.CO;2-Z.
89. Hobbs J.E., Zakarija A., Cundiff D.L. et al. Alternatively spliced human tissue factor promotes tumor growth and angiogenesis in a pancreatic cancer tumor model. *Thromb Res* 2007;120(Suppl 2):13–21. DOI: 10.1016/S0049-3848(07)70126-3.
90. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost* 2008;6(11):1983–5. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03156.x.
91. Thomas G.M., Brill A., Mezouar S. et al. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2015;13(7):1310–9. DOI: 10.1111/jth.13002.
92. Yu J.L., Rak J.W. Shedding of tissue factor (TF)-containing microparticles rather than alternatively spliced TF is the main source of TF activity released from human cancer cells. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):2065–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00972.x.
93. Zhang J., Ding J., Zhang X. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) production and angiogenesis by tissue Factor (TF) in SGC-7901 gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2005;4(7):769–72.
94. Chand H.S., Ness S.A., Kiesel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells. *Int J Cancer* 2006;118(7):1713–20. DOI: 10.1002/ijc.21550.
95. Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P., Lopez J.A. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood* 2005;106(5):1604–11. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1095.
96. Rauch U., Bonderman D., Bohrmann B. et al. Transfer of tissue factor from leuko-

- cytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood* 2000;96(1):170–5.
97. Hisada Y., Auriemma A.C., Alexander W. et al. Detection of tissue factor-positive extracellular vesicles by laser scanning confocal microscopy. *Thromb Res* 2017;150:65–72. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.021.
98. Ichikawa J., Cole H.A., Magnussen R.A. et al. Thrombin induces osteosarcoma growth, a function inhibited by low molecular weight heparin *in vitro* and *in vivo*: procoagulant nature of osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(9):2494–506. DOI: 10.1002/encr.26518.
99. Zhang Y., Deng Y., Luther T. et al. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994;94(3):1320–7. DOI: 10.1172/JCI117451.
100. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood* 2007;110(1):133–41. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065995.
101. Abe K., Shoji M., Chen J. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(15):8663–8. DOI: 10.1073/pnas.96.15.8663.
102. Bromberg M.E., Sundaram R., Homer R.J. et al. Role of tissue factor in metastasis: functions of the cytoplasmic and extracellular domains of the molecule. *Thromb Haemost* 1999;82(1):88–92.

Вклад авторов

Т.А. Коваленко: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных литературы;

М.А. Пантелеев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

А.Н. Свешникова: разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

T.A. Kovalenko: concept and design, article writing, reviewing of publications on the article's topic, literature data analysis;

M.A. Panteleev: concept and design, reviewing of publications on the article's topic;

A.N. Sveshnikova: concept and design, article writing and editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Пантелеев/M.A. Panteleev: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

А.Н. Свешникова/A.N. Sveshnikova: <https://orcid.org/0000-0003-4720-7319>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований 17-54-04009, 17-00-00 138/17-00-00 140 и 18-34-20026.

Financing. The study was supported by Russian Basic Research Foundation, grants N 17-54-04009, 17-00-00 138/17-00-00 140 and 18-34-20026.

Статья поступила: 20.02.2019. **Принята к публикации:** 25.05.2019.

Article received: 20.02.2019. **Accepted for publication:** 25.05.2019.