

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ XII

Яковлева Е. В.^{*}, Зозуля Н. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наиболее распространенным представлением о функции фактора свертывания крови XII (FXII) является его участие во внутреннем пути свертывания крови. Однако биологическая роль FXII многообразна.

Цель — обзор разнообразных биологических функций FXII.

Основные сведения. FXII является сериновой протеазой. Структура FXII имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и урокиназным активатором плазминогена. Активированный FXII (FXIIa) имеет пять субстратов: высокомолекулярный кининоген, прекалликреин, FXI, плазминоген, белки комплемента (C1s, C1r). FXII обеспечивает гемостатическое равновесие, участвуя в процессах свертывания крови и фибринолиза. FXII регулирует воспалительные и аллергические реакции, взаимодействуя с калликреин-кининовой системой и системой комплемента. FXII имеет биологическую активность в различных клетках *in vivo*: эндотелиоцитах, тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах, фибробластах, дендритных клетках, что определяет его многообразную роль в физиологических и патологических процессах.

Ключевые слова: фактор свертывания крови XII, фактор Хагемана, внутренний путь свертывания крови, контактная активация, калликреин-кининовая система, фибринолиз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела финансовой поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(4): 570–578. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578>

PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL ROLE OF FACTOR XII

Yakovleva E. V., Zozulya N. I.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The most widely accepted notion of the function of blood clotting factor XII (FXII, Hageman factor) is its involvement in the internal blood clotting pathway. However, the biological role of FXII is diverse.

Aim — to review the diverse biological functions of FXII.

Main findings. FXII is a serine protease. The structure of FXII has a high degree of homology with plasminogen, tissue plasminogen activator and urokinase plasminogen activator. Activated FXII (FXIIa) has five substrates: high-molecular kininogen, precallikrein, FXI, plasminogen, complement proteins (C1s, C1r). FXII provides hemostatic balance by participating in the processes of blood clotting and fibrinolysis. FXII regulates inflammatory and allergic reactions by interacting with the kallikrein-kinin system and the complement system. FXII has biological activity in various cells in vivo: endotheliocytes, platelets, monocytes, neutrophils, fibroblasts, dendritic cells, which determines its diverse role in physiological and pathological processes.

Keywords: factor XII, Hageman factor, intrinsic pathway of coagulation, contact activation, kallikrein-kinin system, fibrinolysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Yakovleva E.V., Zozulya N.I. Physiological and pathological role of factor XII. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(4): 570–578 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578>

Введение

Наиболее распространенным знанием о функции фактора свертывания крови XII (FXII), или фактора Хагемана, является его участие во внутреннем пути свертывания крови. Однако биологическая роль FXII многообразна.

Цель настоящей работы — продемонстрировать разнообразие биологических функций FXII.

Образование фибрина может быть вызвано двумя путями: повреждением сосудистой стенки (внешний путь свертывания крови) или контактной активацией с вовлечением отрицательно заряженных поверхностей (внутренний путь свертывания крови). Внутренний путь свертывания инициируется FXII с участием высокомолекулярного кининогена (ВМК) и прекалликреина (ПК), что приводит к активации фактора свертывания крови XI (FXI) и далее формированию теназного комплекса.

FXII по своим биохимическим свойствам, как и большинство факторов свертывания крови, является протеолитическим белком, сериновой протеазой. FXII

представляет собой гликопротеин, имеет средний молекулярный вес (80 кДа) по сравнению с другими факторами свертывания крови. Концентрация в плазме составляет ~40 мкг/мл (~500 нмоль/л); нормальная активность — 70–150 % [1–3]. Во время беременности активность FXII в плазме увеличивается [4]. Период полужизни FXII составляет 50–70 часов. FXII синтезируется в печени, однако он также образуется и в лейкоцитах [5–7]. Ген *F12* локализован на длинном плече 5-й хромосомы (5q33), включает 12 килобаз и состоит из 14 экзонов и 13 интронов [5, 8–10]. Ген кодирует последовательность 596 аминокислот.

Начиная с N-конца, в структуре FXII имеется лидер-пептид, далее следуют домен II типа фибронектина, домен ростового фактора (EGF-подобный домен), домен I типа фибронектина, снова EGF-подобный домен, крингл-домен, домен богатый пролином, каталитический домен (рис. 1) [4, 11, 12]. У каждого домена своя функция. Домен II типа фибронектина обеспечивает взаимодействие с FXI, с цинком, с искусственной по-

верхностью [5, 13–17]. Как следует из названия домена, его структура гомологична последовательности аминокислотных остатков фибронектина [18]. FXII взаимодействует с эндотелиальными клетками через рецептор урокиназного активатора плазминогена (urokinase-type plasminogen activator, uPA), цитокератина I, gC1qR, тромбоцитами через комплекс GPIIb-IX-V, нейтрофилами [19–24]. Однако это взаимодействие возможно в присутствии достаточных концентраций ионов цинка [20]. *In vivo* источником ионов цинка являются активированные тромбоциты. Связывание с ионами цинка приводит к конформационным изменениям в структуре FXII, что обеспечивает его взаимодействие с указанными клетками. Две области FXII гомологичны аминокислотной последовательности эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF). Такая гомология также определяется в трансформирующем факторе роста (transforming growth factor, TGF) типа 1, тканевом активаторе плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA), одноцепочечном урокиназном активаторе плазминогена и некоторых факторах свертывания крови, например FX [5, 11]. EGF является митогеном для различных клеток и стимулирует плейотропный ответ в клетках-мишенях [25, 26]. Неизвестно, опосредуют ли EGF-подобные домены FXII эти действия. Два EGF-подобных домена, наряду с доменом II типа фибронектина, имеют сайты связывания с ионами цинка

[24]. Домен I типа фибронектина — небольшой домен, включающий 43 аминокислотных остатка, разделяющих 2 EGF-домена. Предполагается, что домен I типа фибронектина обеспечивает взаимодействие с искусственной поверхностью, фибрином и гепарином [11, 27]. Крингл-домен включает 80 аминокислотных остатков и гомологичен tPA, протромбину [5, 11]. Он обеспечивает взаимодействие с искусственной поверхностью, фибриногеном, фибрином [4, 5, 11, 12]. Далее следует пролин-богатый домен, в котором 33 % аминокислот представлены пролином. Этот домен не имеет какой-либо гомологии с другими белками. Значение этого домена остается неопределенным [11]. Каталитический домен является глобулярным. Расщепление связи Arg353-Val354 превращает одноцепочечный зимоген FXII в активированную форму — α -FXIIa [5]. *In vivo* этот расщепленный белок циркулирует в виде двухцепочечного белка, тяжелой цепи ~50 кДа (353 аминокислотных остатка) и легкой цепи ~30 кДа (243 аминокислотных остатка), удерживаемых вместе дисульфидной связью. Восстановление дисульфидной связи высвобождает легкую цепь ~30 кДа в виде β -FXIIa [4, 11, 12]. β -FXIIa сохраняет свою протеолитическую активность по отношению к белковым субстратам, но не способен связываться с отрицательно заряженными поверхностями и, следовательно, способствовать свертыванию крови [4, 11, 28].

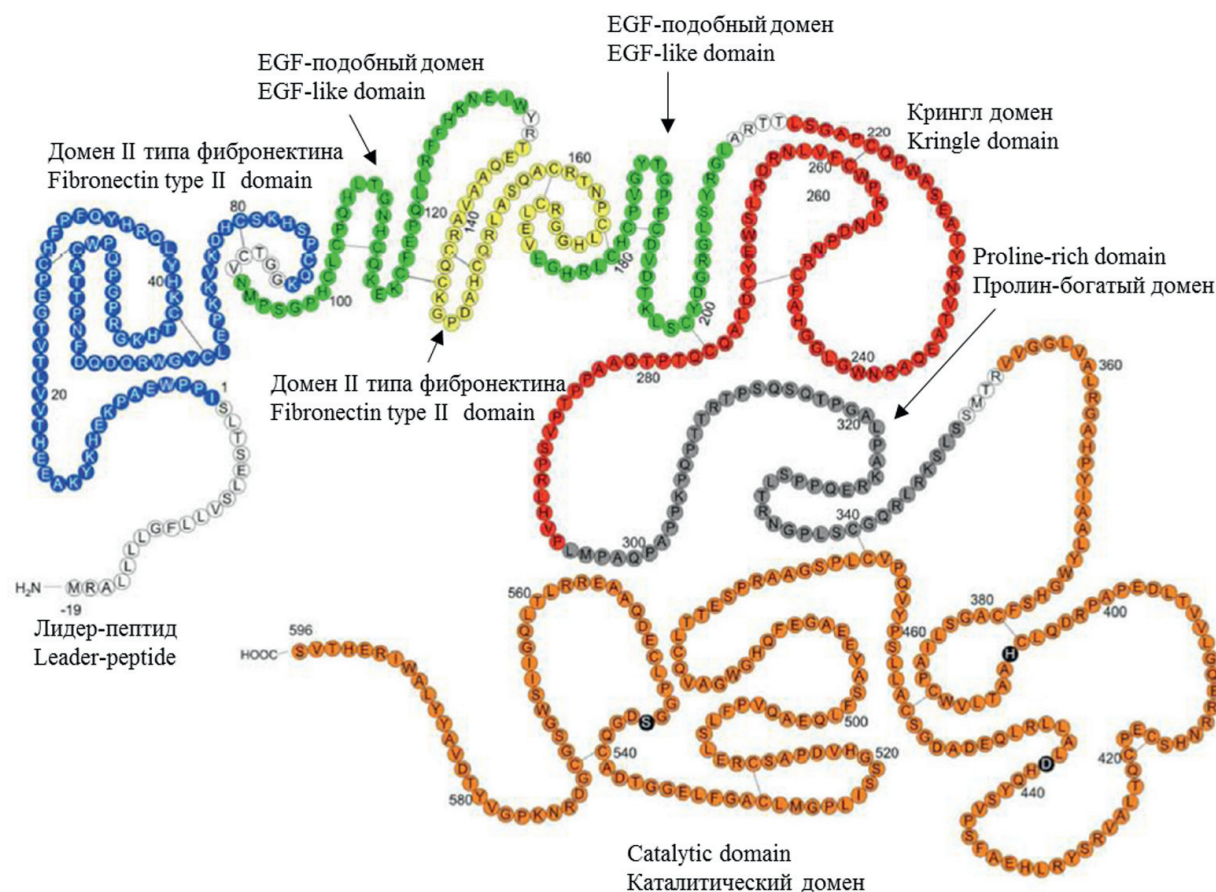


Рисунок 1. Структура FXII [11]

Figure 1. FXII structure [11]

FXIIa активирует свертывание крови по внутреннему пути. Контактная активация на нефизиологических поверхностях — защитный механизм. Примером активации свертывающей системы по внутреннему пути *in vitro* являются лабораторные коагуляционные тесты, *in vivo* — соприкосновение крови с полимерными поверхностями при катетеризации, проведении диализа, экстракорпоральной мембранной оксигенации, сердечно-легочном шунтировании, установке искусственных клапанов сердца. Более того, биологическими субстанциями, приводящими к контактной активации, являются ДНК, РНК, денатурированные белки (например, β-амилоид), открытый коллаген стенки сосуда, полифосфат тромбоцитов и внеклеточные ловушки (сетки) нейтрофильных клеток, которые служат платформой для аутоактивации FXII. Это, в свою очередь, лежит в основе патофизиологии инфекционных заболеваний или онкологических процессов [3, 12]. FXII обладает уникальной способностью аутоактивации, однако это событие еще не до конца изучено. Процесс аутоактивации FXII очень медленный, происходит в течение 90–120 мин. при контакте с отрицательно заряженной поверхностью и называется твердофазной активацией. Процесс активации FXII значительно ускоряется в присутствии ВМК, прекалликреина и называется активацией в жидкой фазе [3, 11, 28, 29]. FXIIa активирует прекалликреин в плазменный калликреин, это приводит к реципрокной (взаимной) активации FXII. Последующий процесс амплификации заключается в нарастающей активации прекалликреина и FXIIa [3]. ВМК принимает участие в контактной активации как неэнзиматический кофактор, который имеет сайты

связывания анионных поверхностей, прекалликреина, FXI. FXIIa и калликреин расщепляют ВМК, тем самым высвобождается брадикинин. FXIIa активирует FXI, запуская коагуляционный каскад и образование тромбина с последующей независимой от FXII активацией им FXI. Таким образом, контактная система активации включает четыре белка и характеризуется процессами аутоактивации, реципрокной активацией и амплификацией FXIIa. Молекулярный комплекс FXII, FXI, прекалликреин, ВМК является связующим звеном коагуляции и воспаления (рис. 2) [30, 31]. Контактная система активации находится в тесной взаимосвязи с калликреин-кининовой системой, которая инициируется образованием плазменного калликреина. Плазменный калликреин, FXIIa расщепляют ВМК с образованием брадикинина и фрагментов кининогена. Брадикинин, взаимодействуя с G-белком, рецепторами B2 и B1, влияет на сосудистые реакции. Он является непосредственным участником воспалительного процесса — расширяет сосуды, влияет на проницаемость сосудистой стенки, артериальное давление [3, 31]. FXIIa активирует классический путь системы комплемента, активируя C1q и C1s. Нарушения системы контактной активации, активности калликреин-кининовой системы являются патогенетическим механизмом развития острых приступов наследственного ангионевротического отека. Одним из этиологических вариантов наследственного ангионевротического отека являются генетические дефекты FXII [3, 31–35].

Структура FXII имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, tPA, uPA. Контактная активация является инициатором внутреннего пути фибрино-

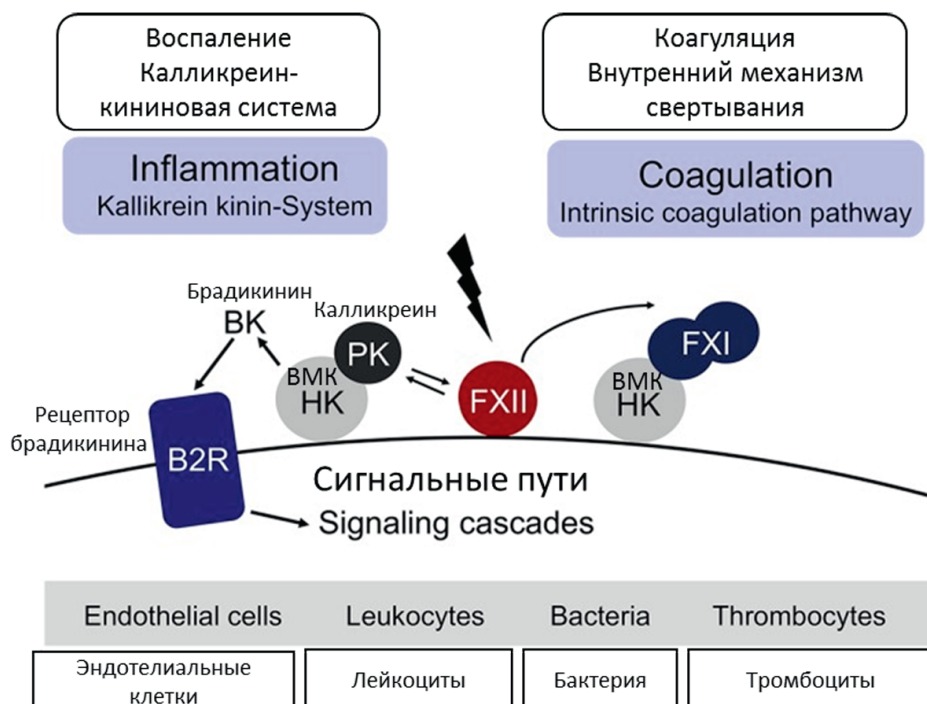


Рисунок 2. Контактная активация: взаимосвязь коагуляции и калликреин-кининовой системы [31]

Примечание: ВМК — высокомолекулярный кининоген.

Figure 2. Contact activation: relationship between coagulation and kallikrein-kinin system [31]

Note: НК — high molecular weight kininogen, PK — plasma kallikrein, B2R — bradykinin B2receptor, BK — bradykinin.

лиза и повышает фибринолитическую активность плазмы [4]. Калликреин, FXIIa, FXIa способны расщеплять плазминоген, но менее эффективно, чем tPA и uPA [36–39]. Фибринолитическая активность FXIIa определяется тестом FXIIa-зависимого фибринолиза, принцип которого основан на выделении из плазмы крови эуглобулиновой фракции, содержащей плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащей ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции хлористого кальция образуется сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором XIIa [40].

Исследования активности калликреина *in vitro* показали, что он является активатором одноцепочечной урокиназы преимущественно на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток [41, 42]. Одноцепочечный uPA (предшественник tPA) способен непосредственно активировать плазминоген с образованием пламина, а затем плазмин превращает одноцепочечную форму в двухцепочечную, фибринолитическая активность которой в 2,5 раза выше [43, 44]. Высвобождаемый при активации калликреина и FXII брадикинин в свою очередь является мощным и селективным индуктором высвобождения tPA из эндотелиальных клеток, что было продемонстрировано на человеческих и животных экспериментальных моделях [45, 46]. Таким образом, FXIIa имеет пять субстратов: ВМК, прекалликреин, FXI, плазминоген, белки комплемента (C1s, C1r) [2, 3].

Основным плазменным ингибитором протеаз α -FXIIa и β -FXIIa является ингибитор эстеразы C1 (ингибитор C1 или C1-ING). Ингибитор C1 связывает оба этих фермента необратимо и инактивирует их. Но когда FXIIa связан с отрицательно заряженной поверхностью, он защищен от инактивации ингибитором C1. Антитромбин III и ингибитор активатора плазминогена I (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), α -1-антитрипсин, α -2-макроглобулин, α -2-антиплазмин оказывают некоторое ингибирующее действие на FXIIa [47–53].

Зимоген FXII имеет биологическую активность в различных клетках *in vivo*. Первыми, описавшими влияние FXII на клеточную биологию, были P. Chien и соавт., согласно данным которых FXIIa регулирует экспрессию рецепторов Fc гамма R1 моноцитов, а именно повышает ее [54]. В других исследованиях [26, 55] показано, что FXII и FXIIa стимулировали митогенез с помощью митоген-активируемой протеинкиназы в клетках HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека).

В настоящее время имеется много данных, подтверждающих влияние FXII на васкулярную биологию. В эндотелии FXII, связываясь с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) и далее через β 1 интегрин и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), стимулирует рост, пролиферацию, ангиогенез после повреждения [56, 57].

В нейтрофилах FXII также связывается с uPAR, что приводит к стимуляции Akt2 (фермент протеинкиназа, кодируемый геном *Akt2*, влияет на накопление метаболитов и является участником сигнальных путей) и инициации нейтрофилами адгезии, миграции, хемотаксиса и в итоге к нетозу (программированной клеточной гибели нейтрофилов) [7, 58].

В фибробластах TGF- β повышает экспрессию FXII, что приводит к их пролиферации, способствуя фиброзу тканей [57, 59].

При исследованиях дендритных клеток установлено, что FXII играет роль в нейровоспалении. У больных рассеянным склерозом наблюдались высокие концентрации циркулирующего в крови FXII во время рецидива заболевания. В экспериментальных моделях рассеянного склероза на мышцах показано уменьшение нейровоспаления у мышей *F12^{-/-}* [60].

R. Hess и соавт. [61] описали регуляцию воспалительных процессов в легочной ткани, опосредованную FXII. Исследование включало 54 больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и контрольную группу, состоящую из 43 человек. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с ОРДС определялась высокая активность FXII, которая ассоциировалась с высокой концентрацией интерлейкинов (ИЛ)-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа, и это, в свою очередь, коррелировало с выживаемостью. Имеются данные, что при идиопатическом легочном фиброзе, COVID-19, пневмонии повышается экспрессия и локальная активация FXII в легких. В 2015 г. опубликована работа, где впервые рассматривалась роль FXII в развитии легочного фиброза. Экспрессию FXII исследовали в легких больных идиопатическим легочным фиброзом. Была показана независимая от коагуляции профибротическая функция FXII, продуцируемого фибробластами легких. Генетическая абляция или фармакологическая блокада амидолитической активности FXII ингибитором кукурузного трипсина или инфестином-4 отменяли фиброгенез в модели повреждения легких блеомицином у мышей [62–65].

Таким образом, биологическая роль FXII многообразна. Он является участником двух противоположных процессов, обеспечивающих гемостатический баланс — внутреннего пути свертывания крови и фибринолиза. FXII запускает контактную систему активации, калликреин-кининовую систему, активирует систему комплемента. Тем самым FXII является связующим звеном коагуляции крови, воспалительных и аллергических реакций. Доказана его разнообразная роль в клеточном взаимодействии и клеточной регуляции, а именно в процессах пролиферации, ангиогенеза, клеточной миграции, экспрессии медиаторов воспаления. В связи с этим целесообразно учитывать роль FXII при различных патологических состояниях.

Литература

1. Revak S.D., Cochrane C.G., Johnston A.R., Hugli T.E. Structural changes accompanying enzymatic activation of human Hageman factor. *J Clin Invest.* 1974; 54(3): 619–27. DOI: 10.1172/JCI107799.
2. Saito H., Ratnoff O.D., Pensky J. Radioimmunoassay of human Hageman factor (factor XII). *J Lab Clin Med.* 1976; 88(3): 506–14.
3. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3(4): 599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.
4. Colman R.W., Schmaier A.H. Contact system: A vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood.* 1997; 90(10): 3819–43.
5. Cool D.E., Edgell C.J., Louie G.V., et al. Characterization of human blood coagulation factor XII cDNA. Prediction of the primary structure of factor XII and the tertiary structure of beta-factor XIIa. *J Biol Chem.* 1985; 260(25): 13666–76.
6. Gordon E.M., Gallagher C.A., Johnson T.R., et al. Hepatocytes express blood coagulation factor XII (Hageman factor). *J Lab Clin Med.* 1990; 115(4): 463–9.
7. Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L., et al. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest.* 2018; 128(3): 944–59. DOI: 10.1172/JCI92880.
8. Citarella F., Tripodi M., Fantoni A., et al. Assignment of human coagulation factor XII (fXII) to chromosome 5 by cDNA hybridization to DNA from somatic cell hybrids. *Hum Genet.* 1988; 80(4): 397–8. DOI: 10.1007/BF00273661.
9. Royle N.J., Nigli M., Cool D., et al. Structural gene encoding human factor XII is located at 5q33-qter. *Somat Cell Mol Genet.* 1988; 14(2): 217–21. DOI: 10.1007/BF01534407.
10. Cool D.E., MacGillivray R.T. Characterization of the human blood coagulation factor XII gene. Intron/exon gene organization and analysis of the 5'-flanking region. *J Biol Chem.* 1987; 262(28): 13662–73.
11. Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: What does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res.* 2010; 125(3): 210–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
12. Didiasova M., Wujak L., Schaefer L., Wygrecka M. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cell Signal.* 2018; 51: 257–65. DOI: 10.1016/j.celsig.2018.08.006.
13. Clarke B.J., Côté H.C., Cool D.E., et al. Mapping of a putative surface-binding site of human coagulation factor XII. *J Biol Chem.* 1989; 264(19): 11497–502.
14. Samuel M., Samuel E., Villanueva G.B. Histidine residues are essential for the surface binding and autoactivation of human coagulation factor XII. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 191(1): 110–7. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1191.
15. Citarella F., Fedele G., Roem D., et al. The second exon-encoded factor XII region is involved in the interaction of factor XII with factor XI and does not contribute to the binding site for negatively charged surfaces. *Blood.* 1998; 92(11): 4198–206.
16. Baglia F.A., Jameson B.A., Walsh P.N. Identification and characterization of a binding site for factor XIIa in the Apple 4 domain of coagulation factor XI. *J Biol Chem.* 1993; 268(6): 3838–44.
17. Schousboe I. Contact activation in human plasma is triggered by zinc ion modulation of factor XII (Hageman factor). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993; 4(5): 671–8.
18. Petersen T.E., Thøgersen H.C., Skorstengaard K., et al. Partial primary structure of bovine plasma fibronectin: Three types of internal homology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(1): 137–41. DOI: 10.1073/pnas.80.1.137.
19. Mahdi F., Madar Z.S., Figueroa C.D., Schmaier A.H. Factor XII interacts with the multiprotein assembly of urokinase plasminogen activator receptor, gC1qR, and cytokeratin 1 on endothelial cell membranes. *Blood.* 2002; 99(10): 3585–96. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3585.

References

1. Revak S.D., Cochrane C.G., Johnston A.R., Hugli T.E. Structural changes accompanying enzymatic activation of human Hageman factor. *J Clin Invest.* 1974; 54(3): 619–27. DOI: 10.1172/JCI107799.
2. Saito H., Ratnoff O.D., Pensky J. Radioimmunoassay of human Hageman factor (factor XII). *J Lab Clin Med.* 1976; 88(3): 506–14.
3. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3(4): 599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.
4. Colman R.W., Schmaier A.H. Contact system: A vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood.* 1997; 90(10): 3819–43.
5. Cool D.E., Edgell C.J., Louie G.V., et al. Characterization of human blood coagulation factor XII cDNA. Prediction of the primary structure of factor XII and the tertiary structure of beta-factor XIIa. *J Biol Chem.* 1985; 260(25): 13666–76.
6. Gordon E.M., Gallagher C.A., Johnson T.R., et al. Hepatocytes express blood coagulation factor XII (Hageman factor). *J Lab Clin Med.* 1990; 115(4): 463–9.
7. Stavrou E.X., Fang C., Bane K.L., et al. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest.* 2018; 128(3): 944–59. DOI: 10.1172/JCI92880.
8. Citarella F., Tripodi M., Fantoni A., et al. Assignment of human coagulation factor XII (fXII) to chromosome 5 by cDNA hybridization to DNA from somatic cell hybrids. *Hum Genet.* 1988; 80(4): 397–8. DOI: 10.1007/BF00273661.
9. Royle N.J., Nigli M., Cool D., et al. Structural gene encoding human factor XII is located at 5q33-qter. *Somat Cell Mol Genet.* 1988; 14(2): 217–21. DOI: 10.1007/BF01534407.
10. Cool D.E., MacGillivray R.T. Characterization of the human blood coagulation factor XII gene. Intron/exon gene organization and analysis of the 5'-flanking region. *J Biol Chem.* 1987; 262(28): 13662–73.
11. Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: What does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res.* 2010; 125(3): 210–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
12. Didiasova M., Wujak L., Schaefer L., Wygrecka M. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond. *Cell Signal.* 2018; 51: 257–65. DOI: 10.1016/j.celsig.2018.08.006.
13. Clarke B.J., Côté H.C., Cool D.E., et al. Mapping of a putative surface-binding site of human coagulation factor XII. *J Biol Chem.* 1989; 264(19): 11497–502.
14. Samuel M., Samuel E., Villanueva G.B. Histidine residues are essential for the surface binding and autoactivation of human coagulation factor XII. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 191(1): 110–7. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1191.
15. Citarella F., Fedele G., Roem D., et al. The second exon-encoded factor XII region is involved in the interaction of factor XII with factor XI and does not contribute to the binding site for negatively charged surfaces. *Blood.* 1998; 92(11): 4198–206.
16. Baglia F.A., Jameson B.A., Walsh P.N. Identification and characterization of a binding site for factor XIIa in the Apple 4 domain of coagulation factor XI. *J Biol Chem.* 1993; 268(6): 3838–44.
17. Schousboe I. Contact activation in human plasma is triggered by zinc ion modulation of factor XII (Hageman factor). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993; 4(5): 671–8.
18. Petersen T.E., Thøgersen H.C., Skorstengaard K., et al. Partial primary structure of bovine plasma fibronectin: Three types of internal homology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(1): 137–41. DOI: 10.1073/pnas.80.1.137.
19. Mahdi F., Madar Z.S., Figueroa C.D., Schmaier A.H. Factor XII interacts with the multiprotein assembly of urokinase plasminogen activator receptor, gC1qR, and cytokeratin 1 on endothelial cell membranes. *Blood.* 2002; 99(10): 3585–96. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3585.

20. Henderson L.M., Figueroa C.D., Müller-Esterl W., Bhoola K.D. Assembly of contact-phase factors on the surface of the human neutrophil membrane. *Blood*. 1994; 84(2): 474–82.
21. Hasan A.A., Zisman T., Schmaier A.H. Identification of cytokeratin 1 as a binding protein and presentation receptor for kininogens on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(7): 3615–20. DOI: 10.1073/pnas.95.7.3615.
22. Bradford H.N., Pixley R.A., Colman R.W. Human factor XII binding to the glycoprotein Ib-IX-V complex inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *J Biol Chem*. 2000; 275(30): 22756–63. DOI: 10.1074/jbc.M002591200.
23. Mahdi F., Shariat-Madar Z., Todd R.F., et al. Expression and colocalization of cytokeratin 1 and urokinase plasminogen activator receptor on endothelial cells. *Blood*. 2001; 97(8): 2342–50. DOI: 10.1182/blood.v97.8.2342.
24. Røjkaer R., Schousboe I. Partial identification of the Zn²⁺-binding sites in factor XII and its activation derivatives. *Eur J Biochem*. 1997; 247(2): 491–6. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.00491.x.
25. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990; 265(14): 7709–12.
26. Gordon E.M., Venkatesan N., Salazar R., et al. Factor XII-induced mitogenesis is mediated via a distinct signal transduction pathway that activates a mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(5): 2174–9. DOI: 10.1073/pnas.93.5.2174.
27. Yamada K.M. Cell surface interactions with extracellular materials. *Annu Rev Biochem*. 1983; 52: 761–99. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003553.
28. Dunn J.T., Silverberg M., Kaplan A.P. The cleavage and formation of activated human Hageman factor by autodigestion and by kallikrein. *J Biol Chem*. 1982; 257(4): 1779–84.
29. Cochrane C.G., Revak S.D., Wuepper K.D. Activation of Hageman factor in solid and fluid phases. A critical role of kallikrein. *J Exp Med*. 1973; 138(6): 1564–83. DOI: 10.1084/jem.138.6.1564.
30. Shatzel J.J., DeLoughery E.P., Lorentz C.U., et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(4): 500–505. DOI: 10.1002/rth2.12349.
31. Renné T., Schmaier A.H., Nickel K.F., et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012; 120(22): 4296–303. DOI: 10.1182/blood-2012-07-292094.
32. Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Exp Med*. 1981; 153(3): 665–76. DOI: 10.1084/jem.153.3.665.
33. Ghebrehiwet B., Randazzo B.P., Dunn J.T., et al. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Clin Invest*. 1983; 71(5): 1450–6. DOI: 10.1172/jci110898.
34. Moreno A.S., Valle S.O., Levy S., et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166(2): 114–20. DOI: 10.1159/000376547.
35. Deroux A., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: A series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016; 185(3): 332–7. DOI: 10.1111/cei.12820.
36. Colman R.W. Activation of plasminogen by human plasma kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969; 35(2): 273–9. DOI: 10.1016/0006-291x(69)90278-2.
37. Goldsmith G.H. Jr., Saito H., Ratnoff O.S. The activation of plasminogen by Hageman factor (Factor XII) and Hageman factor fragments. *J Clin Invest*. 1978; 62(1): 54–60. DOI: 10.1172/JCI109113.
38. Mandle R. Jr., Kaplan A.P. Hageman factor substrates. Human plasma prekallikrein: Mechanism of activation by Hageman factor and participation in Hageman factor-dependent fibrinolysis. *J Biol Chem*. 1977; 252(17): 6097–104.
20. Henderson L.M., Figueroa C.D., Müller-Esterl W., Bhoola K.D. Assembly of contact-phase factors on the surface of the human neutrophil membrane. *Blood*. 1994; 84(2): 474–82.
21. Hasan A.A., Zisman T., Schmaier A.H. Identification of cytokeratin 1 as a binding protein and presentation receptor for kininogens on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(7): 3615–20. DOI: 10.1073/pnas.95.7.3615.
22. Bradford H.N., Pixley R.A., Colman R.W. Human factor XII binding to the glycoprotein Ib-IX-V complex inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *J Biol Chem*. 2000; 275(30): 22756–63. DOI: 10.1074/jbc.M002591200.
23. Mahdi F., Shariat-Madar Z., Todd R.F., et al. Expression and colocalization of cytokeratin 1 and urokinase plasminogen activator receptor on endothelial cells. *Blood*. 2001; 97(8): 2342–50. DOI: 10.1182/blood.v97.8.2342.
24. Røjkaer R., Schousboe I. Partial identification of the Zn²⁺-binding sites in factor XII and its activation derivatives. *Eur J Biochem*. 1997; 247(2): 491–6. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.00491.x.
25. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990; 265(14): 7709–12.
26. Gordon E.M., Venkatesan N., Salazar R., et al. Factor XII-induced mitogenesis is mediated via a distinct signal transduction pathway that activates a mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(5): 2174–9. DOI: 10.1073/pnas.93.5.2174.
27. Yamada K.M. Cell surface interactions with extracellular materials. *Annu Rev Biochem*. 1983; 52: 761–99. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003553.
28. Dunn J.T., Silverberg M., Kaplan A.P. The cleavage and formation of activated human Hageman factor by autodigestion and by kallikrein. *J Biol Chem*. 1982; 257(4): 1779–84.
29. Cochrane C.G., Revak S.D., Wuepper K.D. Activation of Hageman factor in solid and fluid phases. A critical role of kallikrein. *J Exp Med*. 1973; 138(6): 1564–83. DOI: 10.1084/jem.138.6.1564.
30. Shatzel J.J., DeLoughery E.P., Lorentz C.U., et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(4): 500–505. DOI: 10.1002/rth2.12349.
31. Renné T., Schmaier A.H., Nickel K.F., et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012; 120(22): 4296–303. DOI: 10.1182/blood-2012-07-292094.
32. Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Exp Med*. 1981; 153(3): 665–76. DOI: 10.1084/jem.153.3.665.
33. Ghebrehiwet B., Randazzo B.P., Dunn J.T., et al. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Clin Invest*. 1983; 71(5): 1450–6. DOI: 10.1172/jci110898.
34. Moreno A.S., Valle S.O., Levy S., et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015; 166(2): 114–20. DOI: 10.1159/000376547.
35. Deroux A., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: A series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016; 185(3): 332–7. DOI: 10.1111/cei.12820.
36. Colman R.W. Activation of plasminogen by human plasma kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969; 35(2): 273–9. DOI: 10.1016/0006-291x(69)90278-2.
37. Goldsmith G.H. Jr., Saito H., Ratnoff O.S. The activation of plasminogen by Hageman factor (Factor XII) and Hageman factor fragments. *J Clin Invest*. 1978; 62(1): 54–60. DOI: 10.1172/JCI109113.
38. Mandle R. Jr., Kaplan A.P. Hageman factor substrates. Human plasma prekallikrein: Mechanism of activation by Hageman factor and participation in Hageman factor-dependent fibrinolysis. *J Biol Chem*. 1977; 252(17): 6097–104.

39. Mandle R. Jr., Kaplan A.P. Hageman-factor-dependent fibrinolysis: Generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood*. 1979; 54(4): 850–62.
40. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д. и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017; 16(1): 69–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82.
41. Loza J.P., Gurewich V., Johnstone M., Pannell R. Platelet-bound prekallikrein promotes pro-urokinase-induced clot lysis: A mechanism for targeting the factor XII dependent intrinsic pathway of fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 1994; 71(3): 347–52.
42. Gurewich V., Johnstone M., Loza J.P., Pannell R. Pro-urokinase and prekallikrein are both associated with platelets. Implications for the intrinsic pathway of fibrinolysis and for therapeutic thrombolysis. *FEBS Lett*. 1993; 318(3): 317–21. DOI: 10.1016/0014-5793(93)80537-5.
43. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14(6): 61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.
44. Petersen L.C., Lund L.R., Nielsen L.S., et al. One-chain urokinase-type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J Biol Chem*. 1988; 263(23): 11189–95. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37940-7.
45. Smith D., Gilbert M., Owen W.G. Tissue plasminogen activator release in vivo in response to vasoactive agents. *Blood*. 1985; 66(4): 835–9.
46. Brown N.J., Nadeau J.H., Vaughan D.E. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost*. 1997; 77(3): 522–5.
47. Stead N., Kaplan A.P., Rosenberg R.D. Inhibition of activated factor XII by antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem*. 1976; 251(21): 6481–8.
48. Silverberg M., Dunn J.T., Garen L., Kaplan A.P. Autoactivation of human Hageman factor. Demonstration utilizing a synthetic substrate. *J Biol Chem*. 1980; 255(15): 7281–6.
49. Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W. Effect of heparin on the inactivation rate of human activated factor XII by antithrombin III. *Blood*. 1985; 66(1): 198–203.
50. Berrettini M., Schleef R.R., España F., et al. Interaction of type 1 plasminogen activator inhibitor with the enzymes of the contact activation system. *J Biol Chem*. 1989; 264(20): 11738–43.
51. Schapira M., Ramus M.A., Jallat S., et al. Recombinant alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (Met 358----Arg) is a potent inhibitor of plasma kallikrein and activated factor XII fragment. *J Clin Invest*. 1986; 77(2): 635–7. doi: 10.1172/JCI112347.
52. Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W. The regulation of human factor XIIa by plasma proteinase inhibitors. *J Biol Chem*. 1985; 260(3): 1723–9.
53. Scott C.F., Carrell R.W., Glaser C.B., et al. Alpha-1-antitrypsin-Pittsburgh. A potent inhibitor of human plasma factor XIIa, kallikrein, and factor XII. *J Clin Invest*. 1986; 77(2): 631–4. DOI: 10.1172/JCI112346.
54. Chien P., Pixley R.A., Stumpo L.G., Modulation of the human monocyte binding site for monomeric immunoglobulin G by activated Hageman factor. *J Clin Invest*. 1988; 82(5): 1554–9. DOI: 10.1172/JCI113765.
55. Schmeidler-Sapiro K.T., Ratnoff O.D., Gordon E.M. Mitogenic effects of coagulation factor XII and factor XIIa on HepG2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(10): 4382–5. DOI: 10.1073/pnas.88.10.4382.
56. LaRusch G.A., Mahdi F., Shariat-Madar Z., et al. Factor XII stimulates ERK1/2 and Akt through uPAR, integrins, and the EGFR to initiate angiogenesis. *Blood*. 2010; 115(24): 5111–20. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236430.
39. Mandle R. Jr., Kaplan A.P. Hageman-factor-dependent fibrinolysis: Generation of fibrinolytic activity by the interaction of human activated factor XI and plasminogen. *Blood*. 1979; 54(4): 850–62.
40. Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D., et al. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017; 16(1): 69–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82. (In Russian).
41. Loza J.P., Gurewich V., Johnstone M., Pannell R. Platelet-bound prekallikrein promotes pro-urokinase-induced clot lysis: A mechanism for targeting the factor XII dependent intrinsic pathway of fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 1994; 71(3): 347–52.
42. Gurewich V., Johnstone M., Loza J.P., Pannell R. Pro-urokinase and prekallikrein are both associated with platelets. Implications for the intrinsic pathway of fibrinolysis and for therapeutic thrombolysis. *FEBS Lett*. 1993; 318(3): 317–21. DOI: 10.1016/0014-5793(93)80537-5.
43. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Урокиназа-тип плазминогена активаторная система в норме и в угрожающих жизни процессах (ревью). *Общая реаниматология*. 2018; 14(6): 61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79. (In Russian).
44. Petersen L.C., Lund L.R., Nielsen L.S., et al. One-chain urokinase-type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *J Biol Chem*. 1988; 263(23): 11189–95. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37940-7.
45. Smith D., Gilbert M., Owen W.G. Tissue plasminogen activator release in vivo in response to vasoactive agents. *Blood*. 1985; 66(4): 835–9.
46. Brown N.J., Nadeau J.H., Vaughan D.E. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost*. 1997; 77(3): 522–5.
47. Stead N., Kaplan A.P., Rosenberg R.D. Inhibition of activated factor XII by antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem*. 1976; 251(21): 6481–8.
48. Silverberg M., Dunn J.T., Garen L., Kaplan A.P. Autoactivation of human Hageman factor. Demonstration utilizing a synthetic substrate. *J Biol Chem*. 1980; 255(15): 7281–6.
49. Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W. Effect of heparin on the inactivation rate of human activated factor XII by antithrombin III. *Blood*. 1985; 66(1): 198–203.
50. Berrettini M., Schleef R.R., España F., et al. Interaction of type 1 plasminogen activator inhibitor with the enzymes of the contact activation system. *J Biol Chem*. 1989; 264(20): 11738–43.
51. Schapira M., Ramus M.A., Jallat S., et al. Recombinant alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (Met 358----Arg) is a potent inhibitor of plasma kallikrein and activated factor XII fragment. *J Clin Invest*. 1986; 77(2): 635–7. doi: 10.1172/JCI112347.
52. Pixley R.A., Schapira M., Colman R.W. The regulation of human factor XIIa by plasma proteinase inhibitors. *J Biol Chem*. 1985; 260(3): 1723–9.
53. Scott C.F., Carrell R.W., Glaser C.B., et al. Alpha-1-antitrypsin-Pittsburgh. A potent inhibitor of human plasma factor XIIa, kallikrein, and factor XII. *J Clin Invest*. 1986; 77(2): 631–4. DOI: 10.1172/JCI112346.
54. Chien P., Pixley R.A., Stumpo L.G., Modulation of the human monocyte binding site for monomeric immunoglobulin G by activated Hageman factor. *J Clin Invest*. 1988; 82(5): 1554–9. DOI: 10.1172/JCI113765.
55. Schmeidler-Sapiro K.T., Ratnoff O.D., Gordon E.M. Mitogenic effects of coagulation factor XII and factor XIIa on HepG2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88(10): 4382–5. DOI: 10.1073/pnas.88.10.4382.
56. LaRusch G.A., Mahdi F., Shariat-Madar Z., et al. Factor XII stimulates ERK1/2 and Akt through uPAR, integrins, and the EGFR to initiate angiogenesis. *Blood*. 2010; 115(24): 5111–20. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236430.

57. Fernando A.N., Fernando L.P., Fukuda Y., Kaplan AP. Assembly, activation, and signaling by kinin-forming proteins on human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(1): H251–7. DOI: 10.1152/ajp-heart.00206.2004.
58. Rebuck JW. The skin window as a monitor of leukocytic functions in contact activation factor deficiencies in man. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79(4): 405–13. DOI: 10.1093/ajcp/79.4.405.
59. Jablonska E., Markart P., Zakrzewicz D., et al. Transforming growth factor- β 1 induces expression of human coagulation factor XII via Smad3 and JNK signaling pathways in human lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 2010; 285(15): 11638–51. DOI: 10.1074/jbc.M109.045963.
60. Göbel K., Pankratz S., Asaridou C.M., et al. Blood coagulation factor XII drives adaptive immunity during neuroinflammation via CD87-mediated modulation of dendritic cells. *Nat Commun.* 2016; 7: 11626. DOI: 10.1038/ncomms11626.
61. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896–1907. DOI: 10.1160/TH16-12-0904.
62. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34(6): 7265–9. DOI: 10.1096/fj.202000967.
63. Shatzel J.J., DeLoughery E.P., Lorentz C.U., et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(4): 500–5. DOI: 10.1002/rth2.12349.
64. Wygrecka M., Jablonska E., Henneke I., et al. Coagulation factor XII mediates fibrotic response to lung injury. *Pneumologie.* 2015; 69: P05. DOI: 10.1055/s-0035-1551907.
65. Wong M., Jaffar J., McMillan L., et al. CSL312, a novel anti-FXII antibody, blocks FXII-induced IL-6 production from primary non-diseased and idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: A6363.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, гематолог, научный сотрудник клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>.

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.08.2022

Принята в печать: 28.11.2022

57. Fernando A.N., Fernando L.P., Fukuda Y., Kaplan AP. Assembly, activation, and signaling by kinin-forming proteins on human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(1): H251–7. DOI: 10.1152/ajp-heart.00206.2004.

58. Rebuck JW. The skin window as a monitor of leukocytic functions in contact activation factor deficiencies in man. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79(4): 405–13. DOI: 10.1093/ajcp/79.4.405.

59. Jablonska E., Markart P., Zakrzewicz D., et al. Transforming growth factor- β 1 induces expression of human coagulation factor XII via Smad3 and JNK signaling pathways in human lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 2010; 285(15): 11638–51. DOI: 10.1074/jbc.M109.045963.

60. Göbel K., Pankratz S., Asaridou C.M., et al. Blood coagulation factor XII drives adaptive immunity during neuroinflammation via CD87-mediated modulation of dendritic cells. *Nat Commun.* 2016; 7: 11626. DOI: 10.1038/ncomms11626.

61. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896–1907. DOI: 10.1160/TH16-12-0904.

62. Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020; 34(6): 7265–9. DOI: 10.1096/fj.202000967.

63. Shatzel J.J., DeLoughery E.P., Lorentz C.U., et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(4): 500–5. DOI: 10.1002/rth2.12349.

64. Wygrecka M., Jablonska E., Henneke I., et al. Coagulation factor XII mediates fibrotic response to lung injury. *Pneumologie.* 2015; 69: P05. DOI: 10.1055/s-0035-1551907.

65. Wong M., Jaffar J., McMillan L., et al. CSL312, a novel anti-FXII antibody, blocks FXII-induced IL-6 production from primary non-diseased and idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: A6363.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Researcher, Clinical Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

* Corresponding author

Received 12.08.2022

Accepted 28.11.2022