

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 576.524:576.385.7: 576.385.8

Д.Д. ЖЕРНОСЕКОВ, д-р биол. наук, доцент
Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь

Статья поступила 28 февраля 2019г.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНТЕГРИНОВ

В обзоре описаны структурно-функциональные особенности адгезивных белков интегринового семейства, принимающих участие в установлении адгезивных связей тромбоцитов между собой и с другими клетками. Показано модулирующее действие компонентов плазминоген/плазминовой системы на эффективность адгезивного взаимодействия, опосредованного интегринами белками. Рассмотрено действие препаратов, направленных на блокирование интегриновой адгезии.

Ключевые слова: тромбоциты, интегрины, плазминоген/плазминовая система.

ZHERNOSSEKOV D.D., Doctor of Biol. Sc., Assistant Professor
Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF PLATELET INTEGRINS

In the present review the structural and functional peculiarities of integrin adhesion proteins, which take part into platelet binding, have been described. It was shown the modulating action of proteins of plasminogen/plasmin system on the efficiency of platelet binding, which was mediated by integrins. The action of drugs blocking integrin adhesion have been considered.

Keywords: platelets, integrins, plasminogen/plasmin system.

Адгезивные межклеточные взаимодействия являются необходимым условием для поддержания структуры и обеспечения нормального функционирования тканей. Процесс адгезии осуществляется благодаря взаимодействию между специфическими мембранными гликопротеинами, которые получили название молекул клеточной адгезии. Адгезивные молекулы образуют комплексный механизм, который действует на клеточной поверхности. В состав этого механизма, кроме молекул клеточной адгезии, включены также цитокины и некоторые поверхностные белки, например, аннексины. Нарушение ка-

кого-либо звена механизма адгезивных взаимодействий приводит к развитию патологических изменений в организме. Молекулы клеточной адгезии функционируют как рецепторы, контролирующие такие жизненно важные процессы, как эмбриогенез, миграцию клеток, клеточный рост, дифференциацию, апоптоз и тромбообразование [1].

В научной литературе белки клеточной адгезии разделяют на четыре основных класса:

1. Адгезивные молекулы иммуноглобулинового семейства, обладающие способностью к установлению гомофильных (клетка-

клетка) и гетерофильных (клетка-субстрат) связей.

2. Кадгерины – кальций-зависимые адгезивные белки, обеспечивающие гомофильные адгезивные контакты.

3. Интегрины – гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные и межклеточные адгезивные рецепторы.

4. Селектины – адгезивные молекулы, имеющие в своем составе лектиноподобный домен, благодаря которому обеспечивается адгезия лейкоцитов к клеткам эндотелия.

Образование адгезивных контактов между клетками крови, в частности, между тромбоцитами, отличается от формирования плотных контактов, которые встречаются в других тканях. В обычном состоянии тромбоциты не образуют контактов с поверхностью эндотелия и не контактируют между собой. Под действием активаторов на поверхности тромбоцита происходит быстрое экспонирование специфических адгезивных белков, которые ранее находились на поверхности клетки в неактивном состоянии (интегрины), или сохранялись в секреторных гранулах (тромбоспондин, витронектин, Р-селектин и другие). Такое экспонирование адгезивных молекул на поверхности тромбоцита при действии стимулирующих факторов инициирует широкий спектр изменений, которые,

главным образом, носят защитный характер, однако, длительная или интенсивная активация может привести к необратимым патологическим изменениям [2].

При установлении контактов активированных тромбоцитов между собой и с лейкоцитарными клетками (события, которые сопровождают процессы тромбообразования и воспаления) ключевая роль принадлежит адгезивным белкам интегринового семейства и их лигандам.

Структурная организация интегриновой молекулы наилучшим образом приспособлена для выполнения интегративной функции, а именно – передачи сигнала от экстрацеллюлярных лигандов на внутриклеточные цитоскелетные структуры и наоборот [3]. Все интегрины состоят из двух субъединиц α и β , которые нековалентно связаны между собой. На поверхности интактного тромбоцита экспонируются интегрины $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha III\beta 3$, $\alpha V\beta 3$, а на поверхности активированного тромбоцита, кроме всего вышеуказанного, экспонируются интегрины $\alpha L\beta 2$ и $\alpha M\beta 2$ [4].

Интегрины имеют сходный план строения: удлинённый экстрацеллюлярный домен, трансмембранный регион и короткий цитоплазматический домен (рисунок 1).

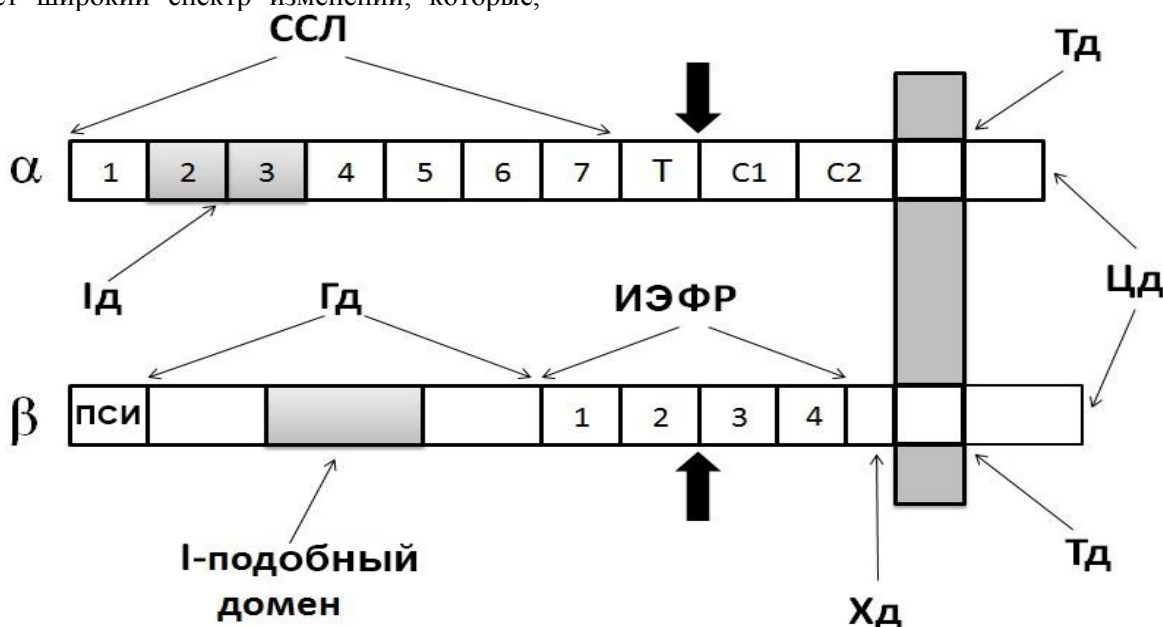
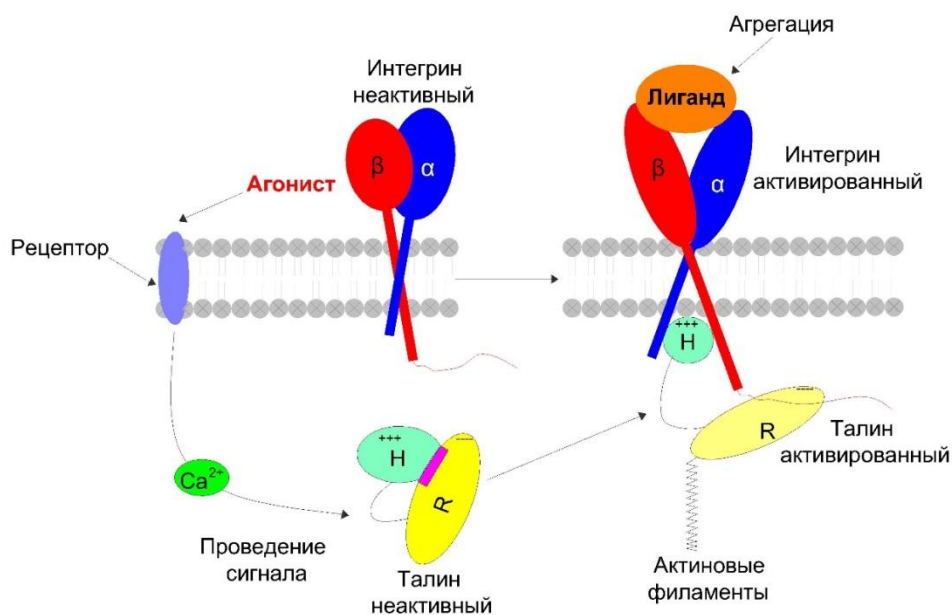


Рисунок 1 – Структура интегринов

ССЛ – сегменты складчатого листа, Iд – I домен, Т – thigh домен, C1 и C2 – calf домены, ПСИ – домен, структура которого выявляет сходство со структурой плексина, семафорина и интегринов, Гд – гибридный домен, ИЭФР – интегриновые домены, которые выявляют сходство с эпидермальным фактором роста, Хд – хвостовой домен, Тд – трансмембранные домены, Цд – цитоплазматические домены, – место перегиба субъединиц.

N-концевой домен представлен семью сегментами, каждый из которых включает около 60 аминокислотных остатков. Примерно половина всех интегриновых α -субъединиц содержит I-домен между вторым и третьим сегментом. Этот домен обладает структурной гомологией с доменами фактора фон Виллебранда и обеспечивает связывание α -субъединицы с лигандами [5]. Далее следуют T-домены (от английского thigh – бедро) и C-1 – C2-домены (от английского calf – икроножная мышца). Данные названия доменов отражают способность интегринов принимать «согнутую» конформацию, когда N-концевой домен приближается к трансмембранному домену. Изгиб происходит между доменами T и C1. Пребывание в «согнутой» конформации характерно для неактивированных интегринов. В цитоплазматическом домене α -субъединиц происходит присоединение адапторных и цитоскелетных белков. Необходимо отметить, что цитоплазматические домены двух интегриновых субъединиц связаны между собой и нарушение их взаимодействия происходит при передаче сигнала от структур цитоскелета на экстрацеллюлярный компонент [6]. Первый N-концевой домен β -субъединицы интегриновой молекулы, состоящий из 50 аминокислотных остатков получил название ПСИ-домена за его

сходство с доменами других мембранных белков (ПСИ – плексин, семафорин и интегрин). Далее следует гибридный домен, внутри которого располагается I-подобный домен. Именно здесь происходит взаимодействие структурных элементов β -субъединицы с лигандами. За гибридным доменом располагается домен, который обнаруживает сходство со структурой эпидермального фактора роста (ИЭФР), а богатый цистеиновыми остатками хвостовой домен примыкает к цитоплазматическому домену. Между вторым и третьим доменом ИЭФР находится «коленный» регион β -субъединицы. Цитоплазматический домен содержит от 45 до 60 аминокислотных остатков. Здесь происходит присоединение талина, эндонексина и некоторых кальций-связывающих белков [7]. При активации тромбоцита молекула интегрин, который в интактных тромбоцитах находился в «согнутом» состоянии в области «коленных» регионов, принимает «выпрямленное» состояние (рисунок 2). В таком состоянии интегрин приобретает способность присоединять адгезивные лиганды. Сигналом для перехода интегрин в высокоаффинную форму служит повышение концентрации ионов кальция в цитоплазме активированных тромбоцитов [8].



H – (head) головная часть молекулы талина, R – (rod) стержень молекулы талина.
Рисунок 2 – Активация молекулы интегрин на поверхности тромбоцита [9].

Повышение концентрации ионов кальция приводит к реорганизации цитоскелета и связыванию талина с $\beta 3$ -субъединицей интегрина [10]. Ассоциация талина с $\beta 3$ -субъединицей нарушает нековалентное взаимодействие между α и β -субъединицами, которое стабилизирует «согнутую» конформацию интегрина. Такие изменения в цитоплазматических доменах интегрина приводят к конформационным изменениям в экстрацеллюлярных доменах, которые соответственно переходят в «открытую» конформацию [11]. После такого перехода интегрин получает возможность для связывания адгезивных лигандов.

Среди тромбоцитарных интегринов самым распространенным является интегрин $\alpha IIb\beta 3$, его количество на поверхности тромбоцита составляет около 50 000 молекул на клетку [12]. Для сравнения, количество интегрин $\alpha V\beta 3$ не превышает нескольких сотен молекул на клетку. В процессе установления контакта между тромбоцитами во время активации интегрин $\alpha IIb\beta 3$ играет ведущую роль. Он узнает специфическую последовательность Арг-Гли-Асп в адгезивных белках, которые секретируются альфа-гранулами тромбоцитов при действии стимулирующих агентов. К числу таких адгезивных белков относят фибриноген, фибронектин и витронектин [13]. Интегрин $\alpha IIb\beta 3$ – главная мишень для фармакологических препаратов [14]. Например, препарат абциксимаб вызывает конформационные изменения связывающего участка Арг-Гли-Асп, препятствуя фиксации фибриногена и других адгезивных молекул с интегрином $\alpha IIb\beta 3$ на мембране тромбоцита. Данный препарат используется в случае острого инфаркта миокарда, постинфарктной стенокардии, нестабильной стенокардии. Препарат также назначают после ангиопластики коронарных артерий или атерэктомии для предотвращения острых коронарных ишемических осложнений у пациентов с высоким риском реокклюзии оперированного сосуда. Необходимо отметить, что препараты такого типа эффективны только при внутривенном введении и имеют ограниченное применение из-за повышенного риска кровотечений. Среди других представителей интегринового семейства следует отметить главный рецептор коллагена на поверхности тромбоцита – интегрин $\alpha 2\beta 1$. Этот интегрин экспонируется в значительном количестве (от двух до четырех тысяч молекул на тром-

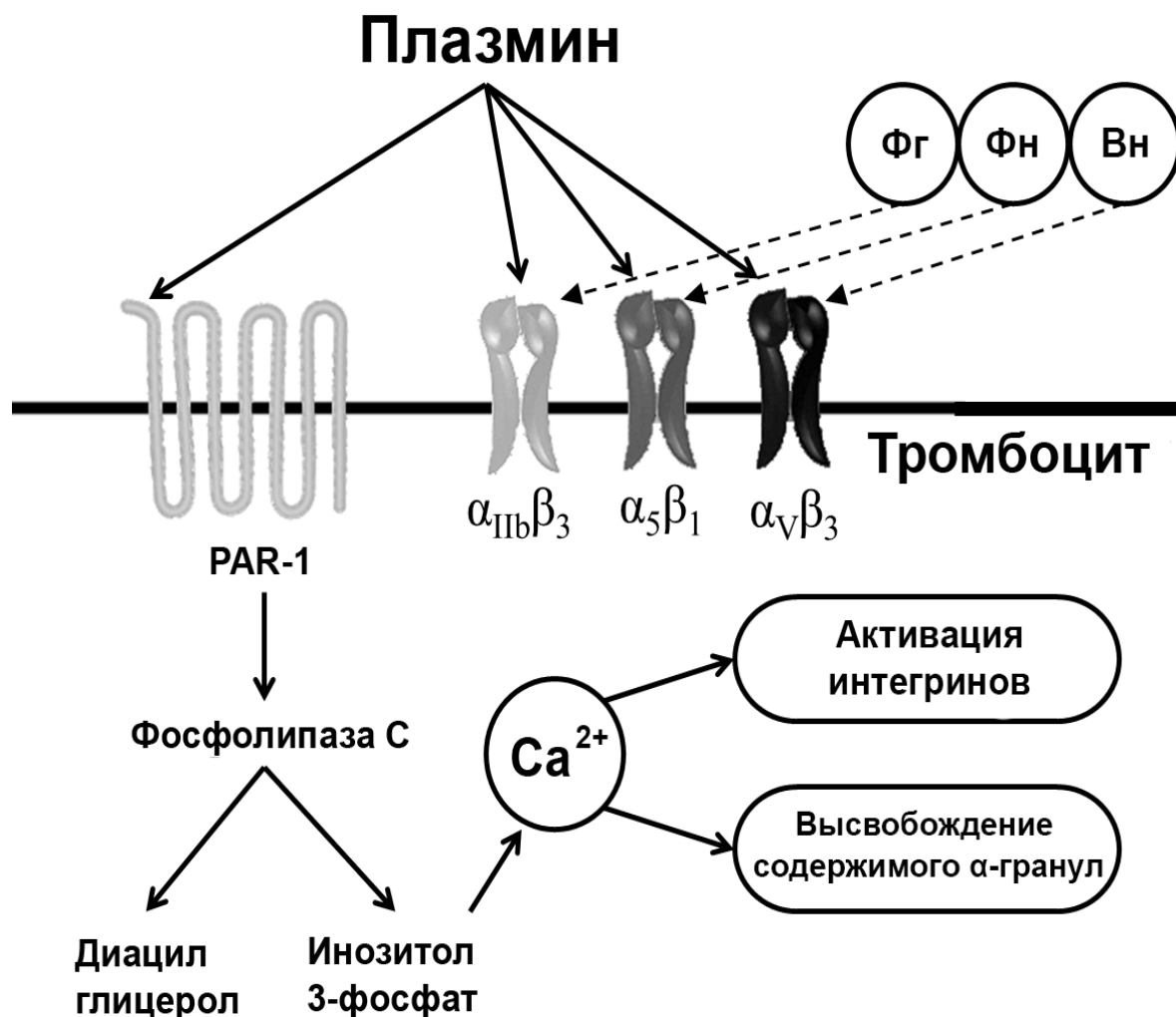
боцит). Во время активации тромбоцита $\alpha 2\beta 1$ переходит в активированное состояние, которое сопровождается конформационными изменениями в области I – домена $\alpha 2$ субъединицы. Считают, что первичный контакт с коллагеном осуществляется благодаря рецептору GPVI, но прочная коллагеновая адгезия возможна только при условии вовлечения активированной формы $\alpha 2\beta 1$ [15]. Интегрины $\alpha 5\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$ обеспечивают адгезию тромбоцитов к фибронектину и ламинину соответственно. Предполагают, что эти интегрины выступают в роли дополнительных компонентов при адгезии тромбоцитов к поврежденным сосудам [16]. Роль интегринов $\alpha L\beta 2$ и $\alpha M\beta 2$ в процессе активации тромбоцитов неизвестна. Однако есть сведения, что эти интегрины способны модулировать каспазную активацию и продолжительность жизни мышиных тромбоцитов [17]. Образование межтромбоцитарных связей – сложный процесс, в котором прочность контакта определяется не только взаимодействием адгезивных рецепторов, расположенных на поверхности соседних тромбоцитов (интегрин $\alpha IIb\beta 3$) при участии специфических лигандов (фибриноген, фибронектин), но и влиянием компонентов, составляющих клеточное окружение. Среди таких компонентов важная роль принадлежит плазминогену, который, по мнению ряда авторов, может рассматриваться как адгезивный лиганд [18]. При активации тромбоцитов, количество плазминогена, который связывается с этими клетками, возрастает в несколько раз [19]. К тому же плазминоген способен образовывать связи с адгезивными белками, которые секретируются в процессе тромбоцитарной активации и в дальнейшем сохраняют связь с поверхностью тромбоцита. Таким образом, плазминоген может оказывать модулирующее действие на образование межтромбоцитарных контактов.

Циркулирующий в кровотоке плазминоген – это Glu-плазминоген, для которого характерна закрытая конформация. Было показано, что при активации тромбоцита, связавшийся с поверхностью клетки Glu-плазминоген переходит в Lys-форму, имеющую открытую конформацию и, соответственно, обладающую более высоким сродством к поверхностным рецепторам тромбоцита [20]. Нами показано влияние экзогенного Lys- и Glu-плазминогена на эффективность тромбоцитарной агрегации. Экзогенный Lys-плазминоген в концентрации 1,2

мкМ обладал выраженным ингибирующим влиянием на тромбоцитарную агрегацию, в то время как введение экзогенного Glu-плазминогена не оказывало влияние на процесс агрегации [21].

Относительно действия плазмينا на тромбоцитарную агрегацию в научной литературе нет единого мнения. Schafer A.I. et al. показали, что низкие концентрации плазмينا (0,05 КЕ/мл) оказывают ингибирующее влияние на тромбин- и коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов человека [22]. Вместе с тем Ergin A.L. et al. показано, что инкубация тромбоцитов с плазмином, взятым в той же концентрации, приводила к активации тромбоцитов [23]. Авторы работы предупреждают от использования плазмينا в качестве тромболитика из-за возможных тромботических осложнений. При действии высоких

концентраций плазмينا (1КЕ/мл и выше) и без участия агонистов (тромбина или коллагена) наблюдается активация тромбоцитов благодаря действию фермента на PAR-рецепторы. При этом, по мнению авторов работы [24], происходит активация фосфолипазы С, образование инозитол-3 фосфата, взаимодействие его с соответствующими рецепторами на поверхности гранул и секреция ионов кальция. Это приводит к активации интегринов и повышению адгезивных свойств тромбоцитов (рисунок 3). К тому же было установлено, что ограниченный протеолиз $\alpha_{IIb}\beta_3$ способствует переходу этого интегрин в активную конформацию и сопровождается увеличением количества фибриногена, сорбированного на поверхности активированных тромбоцитов [25].



Фг-фибриноген, Фн-фибронектин, Вн-витронектин.

Рисунок 3 – Схема действия плазмينا на тромбоцитарные интегрини

Однако при условии стимулирующего действия тромбина или коллагена плазмин способен оказывать ингибирующее действие на формирование межтромбоцитарных контактов либо осуществляя протеолитическую деградацию интегриновых рецепторов, либо, связываясь с ними, препятствовать взаимодействию с лигандами, которые обеспечивают межклеточные взаимодействия [26-27].

Особенности действия плазмина важны при развитии некоторых патологических состояний. Так, было показано, что у пациентов с карциномой простаты или раком яичника наблюдается повышенное содержание остеопонтина [28]. Этот адгезивный белок способен связываться с интегрином $\alpha V\beta 3$ и, возможно, с другими тромбоцитарными интегринными, поскольку имеет в своем составе последовательность Арг-Гли-Асп. Показано, что плазминовая деградация остеопонтина приводит к усилению адгезии, которая обеспечивается благодаря интегринам $\alpha V\beta 3$ и $\alpha 5\beta 1$. Аналогичные механизмы могут быть задействованы при повреждении стенок артерий. В работе [29] отмечается, что у пациентов с атеросклерозом повышен уровень остеопонтина в плазме крови. Таким образом, при наличии у таких пациентов на поверхности клеток плазминовой активности есть серьезные предпосылки для быстрого образования тромба.

К изучению интегриновых молекул тромбоцитов возрос интерес после того, как была выяснена роль тромбоцитов при опухолевом росте и показано участие тромбоцитарных интегринов в этом процессе [30]. Интегрин $\alpha IIb\beta 3$ экспонируется на поверхности опухолевых клеток и, таким образом, может участвовать в образовании контакта опухолевой клетки с тромбоцитом [31]. Тромбоциты первые из клеток крови создают контакты с опухолью, формируя вокруг клетки опухоли специальный слой, защищающий опухоль от контроля со стороны иммунной системы [32]. В работе Dardik R et al. было показано, что тромбоциты облегчают адгезивные взаимодействия раковых клеток с эндотелием благодаря механизму, в котором главную роль играет интегрин $\alpha IIb\beta 3$ [33]. Кроме того, показано участие другого тромбоцитарного интегринного $\alpha 6\beta 1$ во взаимодействии клетка-опухоль и при опухолевых метастазах. Полагают, что это обусловлено способностью данного интегринного к взаимодействию с различными типами опухолевых клеток при

участии протеазы ADAM-9 [34]. На экспериментальных моделях было доказано, что фармакологические агенты, блокирующие действие интегринов $\alpha 6\beta 1$ и $\alpha IIb\beta 3$, приводят к снижению уровня метастазирования и могут выступать в роли перспективных средств для предотвращения метастазов [35].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что интегрины тромбоцитов принимают участие не только в физиологическом процессе свертывания крови, но и являются важнейшим компонентом при развитии сердечно-сосудистых патологий и онкозаболеваний. В связи с этим препараты, блокирующие действия тромбоцитарных интегринов, рассматриваются как перспективное направление для фармакологии. В этом плане лекарственные агенты, созданные на основе компонентов плазминоген/плазминовой системы могут сыграть положительную роль.

Список литературы

1. Cell adhesion molecules and ubiquitination-functions and significance. / M. Homrich [et al.] // *Biology* – 2016. – Vol. 5 N. 1, P. 1-41.
2. Талаева, Т. В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов./ Т. В. Талаева // *Укр. Ревматологічний журнал*. – 2001– 3-4 (5-6). – С. 45-52.
3. Hynes, R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines./ Hynes, R.O. // *Cell* – 2002. – Vol. 110, P. 673–687.
4. Activated human platelets express beta2 integrin. / M. M. Philippeaux [et al.] // *Eur J Haematol*, – 1996. – Vol. 56, P. 130–137.
5. The I domain is a major recognition site on the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) for four distinct adhesion ligands. / M. S. Diamond [et al.] // *J. Cell Biol*, – 1993. – Vol. 120, P. 1031–1043.
6. Travis, M. A., An unraveling tale of how integrins are activated from within. / M. A. Travis, J. D. Humphries, M. J. Humphries // *Trends Pharmacol Sci* – 2003. – Vol. 24, P. 192–197.
7. Liu, S, Integrin cytoplasmic domain-binding proteins. / S. Liu, D. A. Calderwood, M. H. Ginsberg // *J Cell Sci* – 2000. – Vol. 113, P. 3563–3571.
8. New fundamentals in hemostasis. / H. H. Versteeg [et al.] // *Physiological reviews* – 2013. – Vol. 93, N. 1, P. 327-358.

9. Plow, E.F. The role of RIAM in platelets put to a test. / E.F. // *Blood* – 2015. – Vol. 125, N. 2, P. 207-208.
10. Talin binding to integrin beta tails: a final common step in integrin activation / Tadokoro S. [et al.] // *Science* – 2003. – Vol. 302. – N. 5642. – P. 103–106.
11. Shattil, S.J. The final steps of integrin activation: the end game. / S. J. Shattil, C. Kim, M. H. Ginsberg // *Nature reviews Molecular cell biology* – 2010. – Vol. 11 N. 4, P. 288–300.
12. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets / Wagner C. L. [et al.] // *Blood* – 1996. – Vol. 88, P. 907–914.
13. Kamata, T Platelet integrin alphaIIb beta3-ligand interactions: what can we learn from the structure? / T. Kamata, Y. Takada // *Int J Hematol*, – 2001. – Vol. 74, P. 382–389.
14. Yousuf, O. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. / O. Yousuf, D.L. Bhatt // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8, P. 547–559
15. Nieswandt, B Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? / B. Nieswandt, S. P. Watson // *Blood*, – 2003. – Vol. 102, P. 449–461.
16. Platelet adhesion to laminin: role of Ca²⁺ and Mg²⁺ ions, shear rate, and platelet-membrane glycoproteins. / G. Hindriks [et al.] // *Blood* – 1992. – Vol. 79, P. 928–935.
17. Piguet, P. F Beta2 integrin modulates platelet caspase activation and life span in mice. / P. F. Piguet, C. Vesin, A. Rochat // *Eur J Cell Biol* – 2001. – Vol. 80, P. 171–177.
18. Characterization of plasminogen as an adhesive ligand for integrins $\alpha_M \beta_2$ (Mac-1) and $\alpha_5 \beta_1$ (VLA-5). / V. K. Lishko // *Blood* – 2004. – Vol. 104, N. 3, P. 719-726.
19. Miles, L. A. Binding and activation of plasminogen on the platelet surface. / L. A. Miles, & E. F. Plow // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1985. – Vol. 260, N. 7, P. 4303–4311.
20. Лысова Е.И. Превращение Глуплазминогена в Лус-плазминоген на поверхности / Е.И. Лысова, О.В., Савчук, В.Н. Рубашик // *Современные проблемы биохимии*. – Гродно, 2016. – С. 105-111.
21. Roka-Moya, Y. M. Plasminogen/plasmin influence on platelet aggregation. / Y. M. Roka-Moya, D. D. Zhernossekov, T. V. Grinenko // *Biopolymers and Cell*. – 2012. – Vol. 28. – N. 5. – P. 352-356
22. Schafer, A. I. Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. / A. I. Schafer, B. Adelman // *J.Clin. Invest.*, – 1985. – Vol. 75, N. 2, P. 456-461.
23. Ervin A. L. Platelet activation by sustained exposure to low-dose plasmin. / A. L. Ervin, E. I. Peerschke // *Blood Coagul.Fibrinolysis*. – 2001. – Vol. 12, N. 6, P. 415-425.
24. Platelet protein phosphorylation, elevation of cytosolic calcium, and inositol phospholipid breakdown in platelet activation induced by plasmin. / Schafer A. I. [et al.] // *J.Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 78 – N. 1. – P. 73-79.
25. Rabhi-Sabile, S. Exposure of human platelets to plasmin results in the expression of irreversibly active fibrinogen receptors. / S. Rabhi-Sabile, D. Pidard // *Thromb. Haemost.*, – 1995. – Vol. 73. – N. 4. – P. 693–701.
26. Pasche, B. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. / B. Pasche // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – N. 2. – P. 404–414.
27. Limited plasmin proteolysis of vitronectin. Characterization of the adhesion protein as morpho-regulatory and angiostatin-binding factor. / C. Kost [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – Vol. 236. – P. 682-688
28. Plasma osteopontin. Associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma. / S. J. Hotte [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – N. 3. – P. 506-512.
29. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. / A. Mazzone [et al.] // *Coron. Arter. Dis.* – 2011. – Vol. 22. – N. 3. – P. 179-187.
30. Tesfamariam, B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. / B. Tesfamariam // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 157. – P. 112–119.
31. Expression and function of the high affinity $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin in murine melanoma cells. / J. Timar [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis*. – 1998. – Vol. 16. – P. 437–445.
32. Placke, T. The wolf in sheep's clothing: Platelet-derived "pseudo self" impairs cancer cell "missing self" recognition by NK cells. / T. Placke, H.G. Kopp, H.R. Salih // *Oncoimmunology* – 2012. – Vol. 1, P. 557–559.
33. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: Involvement of platelet GPIIb-IIIa and tumor

- cell $\alpha(v)$ integrins. / R. Dardik [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 70. – P. 201–207.
34. The disintegrin domain of ADAM9: A ligand for multiple beta1 renal integrins. / R.M. Mahimkar [et al.] // *Biochem. J.* – 2005. – Vol. 385. – P. 461–468.
35. Platelet integrin in tumor metastasis: do they represent a therapeutic target? / Lavergne M. [et al.] // *Cancers (Basel)* – 2017. – Vol. 9, N 10, E133.
- ### References
1. Homrich M., Gotthard I., Wokst H., & Diestel S. (2016). Cell adhesion molecules and ubiquitination-functions and significance. *Biology*, 2016, Vol. 5, no. 1, pp. 1-41.
 2. Talaeva T.V. Mekhanizmy vzaimodeystviya kletok krovi i sosudistoy stenki v realizatsii vospalitel'nogo i immunnogo otvetov [The mechanisms of blood cells and vascular wall interaction in realization of inflammatory and immune responses]. *Ukr. Revmatologichnii zhurnal*. [Ukr. Rheumatology magazine.], 2001, Vol. 3-4, no. 5-6, pp. 45-52 (In Russian)
 3. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, Vol. 110, pp. 673–687.
 4. Philippeaux M. M., Vesin C, Tacchini-Cottier F, & Piguet P. F. Activated human platelets express beta2 integrin. *Eur J Haematol*, 1996, Vol. 56, pp. 130–137.
 5. Diamond M. S., Garcia-Aguilar J, Bickford J. K, Corbi A. L, & Springer T. A. (1993). The I domain is a major recognition site on the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) for four distinct adhesion ligands. *J. Cell Biol*, 1993, Vol. 120, pp. 1031–1043.
 6. Travis M. A., Humphries J. D., & Humphries M. J. An unraveling tale of how integrins are activated from within. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, Vol. 24, pp. 192–197.
 7. Liu S, Calderwood D. A., & Ginsberg M. H. Integrin cytoplasmic domain-binding proteins. *J Cell Sci*, 2000, Vol. 113, pp. 3563–3571.
 8. Versteeg H. H. New fundamentals in hemostasis. [et al.] *Physiological reviews*, Vol. 93, no. 1, pp. 327-358.
 9. Plow EF, Qin J. The role of RIAM in platelets put to a test. *Blood*, 2015, Vol. 93, no. 1, pp. 327-358.
 10. Tadokoro S. (2003). Talin binding to integrin beta tails: a final common step in integrin activation [Tadokoro S. et al.] *Science*, 2003, Vol. 125, no. 2, pp. 207-208.
 11. Shattil S. J., Kim C., & Ginsberg M. H. The final steps of integrin activation: the end game. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2010, Vol. 11, no. 4, pp. 288–300.
 12. Wagner C. L., Mascelli M. A., Neblock D. S., Weisman H. F., Collier B. S., & Jordan R. E. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood*, 1996, Vol. 88, pp. 907–914.
 13. Kamata T, & Takada Y. Platelet integrin alphaIIb beta3-ligand interactions: what can we learn from the structure? *Int J Hematol*, 2001, Vol. 74, pp. 382–389.
 14. Yousuf O., Bhatt D.L. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011, Vol. 8 pp. 547–559
 15. Nieswandt B, & Watson S. P. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood*, 2003, Vol. 102, pp. 449–461.
 16. Hindriks G, Ijsseldijk M. J., Sonnenberg A, Sixma J. J., & de Groot P. G. Platelet adhesion to laminin: role of Ca²⁺ and Mg²⁺ ions, shear rate, and platelet-membrane glycoproteins. *Blood*, 1992, Vol. 79, pp. 928–935.
 17. Piguet P. F, Vesin C, & Rochat A. Beta2 integrin modulates platelet caspase activation and life span in mice. *Eur J Cell Biol*, 2001, Vol. 80, pp. 171–177.
 18. Lishko V. K., Novokhatny V. V., Yakubenko V. P., Skomorovska-Prokvolit H. V., & Ugarova T. P. Characterization of plasminogen as an adhesive ligand for integrins $\alpha_M \beta_2$ (Mac-1) and $\alpha_5 \beta_1$ (VLA-5). *Blood*, 2004, Vol. 104, no. 3, pp. 719-726.
 19. Miles L. A., & Plow E. F. (1985). Binding and activation of plasminogen on the platelet surface. *The Journal of Biological Chemistry*, 1985, Vol. 260, no. 7, pp. 4303–4311.
 20. Iusova E. I., Savchuk O. V., Rybachuk V. N. Prevrashchenie Glu-plazminogena v Lys-plazminogena na poverkhnosti trombocitov. [Conversion of Glu-plasminogen into Lys-plasminogen on the platelet cell surface]. *Sovremennye problemy biokhimii* [Modern problems of Biochemistry]. Eds. L.I. Nadol'nik et al. Grodno, 2016, pp.105-111. (In Russian)
 21. Roka-Moya Y. M. Zhernossekov D. D, Grinenko T. V. Plasminogen/plasmin influence on platelet aggregation. *Biopolymers and Cell*. 2012, Vol. 28, no.5, pp.352-356
 22. Schafer A. I., & Adelman B. Plasmin inhibition of platelet function and of

- arachidonic acid metabolism. *J.Clin. Invest.* 1985, Vol. 75, no. 2, pp. 456-461.
23. Ervin A. L., & Peerschke E. I. Platelet activation by sustained exposure to low-dose plasmin. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 2001, Vol. 12, no. 6, pp. 415-425.
24. Schafer A. I., Maas A. K., Ware J. A., Johnson P. C., Rittenhouse S. E., & Salzman W. Platelet protein phosphorylation, elevation of cytosolic calcium, and inositol phospholipid breakdown in platelet activation induced by plasmin. *J.Clin. Invest.* 1986, Vol. 78, no. 1, pp. 73-79.
25. Rabhi-Sabile S., & Pidard D. Exposure of human platelets to plasmin results in the expression of irreversibly active fibrinogen receptors. *Thromb. Haemost.* 1995, Vol. 73, no. 4, pp. 693-701.
26. Pasche B. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. *Blood.* 1994, Vol. 83, no. 2, pp. 404-414.
27. Kost C., Benner K., Stockmann A, Linder D., & Preissner K. T. Limited plasmin proteolysis of vitronectin. Characterization of the adhesion protein as morpho-regulatory and angiostatin-binding factor. *Eur. J. Biochem.* 1996, Vol. 236, pp. 682-688
28. Hotte S. J., Winquist E. W., Stitt L., Wilson S., & Chambers A. F. Plasma osteopontin. Associations with survival and metastasis to bone in men with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer.* 2002, Vol. 95, no. 3, pp. 506-512.
29. Mazzone A., Parri M. S., Giannesi D., Ravani M., Vagnetti M., Altieri P., Casalino L., Maltinti M., Balbi M., Barsotti A., & Berti S. (2011). Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coron. Arter. Dis.* 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 179-187.
30. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol. Ther.* 2016, Vol. 157, pp. 112-119.
31. Timar J., Trikha M., Szekeres K., Bazaz R., Honn K. Expression and function of the high affinity α IIb β 3 integrin in murine melanoma cells. *Clin. Exp. Metastasis.* 1998, Vol. 16, pp. 437-445.
32. Placke T., Kopp H.G., Salih H.R. The wolf in sheep's clothing: Platelet-derived "pseudo self" impairs cancer cell "missing self" recognition by NK cells. *Oncoimmunology.* 2012, Vol. 1, pp. 557-559.
33. Dardik R., Kaufmann Y., Savion N., Rosenberg N., Shenkman B., Varon D. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: Involvement of platelet GPIIb-IIIa and tumor cell α (v) integrins. *Int. J. Cancer.* 1997, Vol. 70, pp. 201-207.
34. Mahimkar R.M., Visaya O., Pollock A.S., Lovett D.H. The disintegrin domain of ADAM9: A ligand for multiple beta1 renal integrins. *Biochem. J.* 2005, Vol. 385, pp. 461-468.
35. Lavergne M., Janus-Bell E., Schaff M., Gachet C., Mangin P.H. Platelet integrin in tumor metastasis: do they represent a therapeutic target? *Cancers (Basel).* 2017, Vol. 9, no. 10, E133.

Received 28 February 2019