

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 2

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить по адресу: Тел: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.305>

Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете

**Е.В. Слуханчук^{1,2}, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Г. Солопова¹,
В.И. Цибизова³, Ф. Якубова¹, Д. Ай⁴, Ж.-К. Гри^{1,5}, А.Д. Макацария¹**

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁴Венский университет; Австрия, 1010 Вена, Universitätsring, д. 1;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Резюме

Основная роль тромбоцитов традиционно отводится участию в реакциях гемостаза. В последние годы появились данные о негемостатической роли тромбоцитов и их активном участии в реакциях воспаления. Эти функции тромбоцитов предопределены их способностью к активации и секреции различных иммуномодулирующих цитокинов и хемокинов. Кроме этого, активированные тромбоциты могут напрямую взаимодействовать с вирусными рецепторами. Знания о регуляции различных типов клеток тромбоцитами в последние годы растут. Результатом этого взаимодействия является в том числе образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, фокусирование нейтрофилов в местах повреждения и создание каркаса для образования внеклеточных ловушек. Таким образом, тромбоциты являются не только участниками процессов коагуляции, но и важными игроками воспалительного процесса. В этой лекции подробно освещены вопросы тромбоцитарного контроля и модуляции ответа на вирусную инфекцию, а также возможные мишени для терапевтического воздействия.

Ключевые слова: тромбоциты, гемостаз, воспаление, вирусная инфекция, цитокины, хемокины, COVID-19

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г., Цибизова В.И., Якубова Ф., Ай Д., Гри Ж.-К., Макацария А.Д. Роль тромбоцитов в противовирусном иммунитете. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):204–212. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.305>.

The role of platelets in antiviral immunity

**Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,2}, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Antonina G. Solopova¹,
Valentina I. Tsibizova³, Fidan Yakubova¹, Cihan Ay⁴, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Alexander D. Makatsariya¹**

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴University of Vienna; 1 Universitätsring, Vienna 1010, Austria;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Abstract

The main role of platelets is traditionally assigned to participation in hemostasis reactions. In recent years, the data have appeared on the non-hemostatic platelet-related role and their active participation in inflammatory reactions. These platelet functions are predetermined by their ability to activate and secrete various immunomodulatory cytokines and chemokines. In addition, activated platelets can directly interact with viral receptors. Recently, there has been growing the knowledge regarding platelet-related regulation of diverse cell types. The result of this interaction is, among others, the formation of platelet-leukocyte aggregates, the focusing of neutrophils at the sites of injury, and generation of a scaffold for developing extracellular traps. Thus, platelets are not only participants in coagulation processes, but also important players in the inflammatory process. This lecture details the issues of platelets controlling and modulating host response to viral infection, as well as potential targets for therapeutic intervention.

Keywords: platelets, hemostasis, inflammation, viral infection, cytokines, chemokines, COVID-19

For citation: Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G., Tsbizova V.I., Yakubova F., Ay C., Gris J.-C., Makatsariya A.D. The role of platelets in antiviral immunity. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):204–212. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.305>.

Биология тромбоцитов / Platelet biology

Тромбоциты представляют собой мелкие безъядерные клетки, образующиеся из мегакариоцитов, которые играют ключевую роль в первичном гемостазе. Фрагментация мегакариоцитов является процессом, регулируемым связыванием тромбопоэтина с его рецептором [1]. В тромбоците нет ядра, однако он богат митохондриальной ДНК и РНК, последняя ответственна за синтез белка [2]. В организме человека циркулирует около 750 млрд тромбоцитов, ежедневно образуется около 200 млрд новых клеток в костном мозге [3] и легких [4]. Циркуляция тромбоцитов продолжается 10 дней, после чего они утилизируются печенью и селезенкой. По мере старения тромбоцит постепенно утрачивает сиаловую кислоту мембраны и снижает накопление тромбопоэтина.

За последние годы появилось все больше данных о роли тромбоцитов в таких патологических процессах, как аутоиммунные реакции [5], опухолевый рост [6] и инфекционный процесс [7]. Небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты, липидные медиаторы и белки хранятся в различных типах органелл тромбоцита – альфа-гранулах, плотных гранулах и лизосомальных везикулах [8]. После активации тромбоциты претерпевают резкие изменения формы и высвобождают эти факторы во внеклеточную среду в их растворимом виде или заключенными в биоактивные микровезикулы [9]. Способность тромбоцитов участвовать в иммунных реакциях осуществляется благодаря выбросу различных провоспалительных и биоактивных молекул, хранящихся в их гранулах. Выбрасываемые медиаторы привлекают и модулируют активность циркулирующих лейкоцитов [10]. Тромбоциты, помимо всего прочего, выступают в качестве независимых иммунных эффекторных клеток [11]. Мегакариоциты и тромбоциты экспрессируют несколько иммуноассоциированных молекул и рецепторов, включая Fc-рецепторы [12], рецепторы комплемента [13], хемокиновые рецепторы [14] и ряд toll-подобных рецепторов (англ. toll-like receptors, TLRs) [15].

Тромбоциты и иммунный ответ / Platelets and immune response

Тромбоциты содержат различные мембранные рецепторы, способные обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (англ. damage-associated molecular patterns, DAMPs), например, TLRs [16]. Помимо прямого связывания с патогенами, тромбоциты участвуют в элиминации патогенов, координируя активность иммунных клеток, таких как нейтрофилы, которые связываются с активированными тромбоцитами через гликопротеиновый лиганд-1 P-селектина (англ. P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1, CD162) и мигрируют в очаги воспаления [17]. Это же взаимодействие приводит к образованию нейтрофильных везикул с арахидоновой кислотой, которые быстро интернализируются тромбоцитами через антиген макрофагов-1 (англ. macrophage-1 antigen, Mac-1). Попад внутрь, арахидоновая кислота преобразуется в тромбоксан A2 (англ. thromboxane A2, TXA2). Затем TXA2 тромбоцитарного происхождения активирует нейтрофилы, увеличивая экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (англ. intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), их миграцию и экстравазацию [18].

Серотонин играет важную роль в адгезии нейтрофилов. Тромбоциты являются основным источником периферического серотонина [19]. В месте повреждения эндотелия тромбоциты покрывают большую площадь, мигрирующие нейтрофилы используют каркас тромбоцитов, чтобы прикрепиться и мигрировать к месту воспаления [20].

Было показано, что взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов привлекает к участку воспаления моноциты через CD40–CD40L зависимый механизм [21]. Тромбоциты привлекают моноциты также посредством гетеромеров тромбоцитарного происхождения CCL5 (англ. chemokine (C-C motif) ligand 5; хемокина (C-C мотив) лиганд 5) и нейтрофильного происхождения HNP1 (англ. human neutrophil peptide 1; пептид нейтрофилов

человека 1, альфа-дефензин) [22]. Кроме того, тромбоциты при активации высвобождают содержимое своих альфа-гранул, содержащих такие медиаторы как аденозиндифосфат (АДФ). Связывание АДФ с пуриновыми рецепторами P2Y [23] приводит к быстрой транслокации Р-селектина к мембране, усиливающее привлечение нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к месту повреждения [24]. Высвобождаемый тромбоцитами белок HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1; протеин B1 из группы высокомолекулярных белков) также участвует в привлечении иммунных клеток [25]. Недавние данные *in vitro* указывают на то, что и CXCL4, также известный как тромбоцитарный фактор 4 (англ. platelet factor 4, PF4) – важный хемокин, секретируемый активированными тромбоцитами, может участвовать в миграции моноцитов при связывании с рецептором CCR1 (англ. C-C chemokine receptor type 1; C-C-рецептор хемокина 1) [26].

Тромбоциты не только привлекают иммунные клетки к участку воспаления, но и активно сами перемещаются в направлении повреждения. Подвижные тромбоциты способны к активной адгезии к эндотелию при помощи АДФ и ТХА2. Кроме того, тромбоциты захватывают инфекционные агенты и повышают активность фагоцитов [27]. Бактерии активируют тромбоциты, усиливая их взаимодействие с нейтрофилами, что приводит к усилению фагоцитоза [28]. На мышинных моделях было показано, что мыши с истощенным пулом тромбоцитов склонны к бактериемии, вызываемой *Staphylococcus aureus* [29]. Также оказалось, что активированные тромбином тромбоциты усиливают поглощение и уничтожение грамположительных бактерий дендритными клетками, макрофагами и нейтрофилами [30]. Тромбоциты могут образовывать агрегаты с эритроцитами, инфицированными малярийными плазмодиями, и уничтожать возбудителя [31].

Микровезикулы тромбоцитов играют важную роль в иммунных реакциях. Они содержат нуклеиновые кислоты, белки, липиды и другие молекулярные составляющие тромбоцитов и мегакариоцитов. Микровезикулы, содержащие микроРНК, могут модулировать транскрипцию мРНК в макрофагах, перепрограммируя их на фагоцитарный фенотип [32].

Тромбоциты и регуляция работы иммунных клеток / Platelets and regulation of immune cell functioning

Цитокины и хемокины являются основой образования, роста, дифференцировки и функционирования иммунных клеток. Адгезия моноцитов к тромбоцитам на фоне воспаления приводит к транслокации ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB) в ядро, где усиливается экспрессия CCL2 и интерлейкина-8 (англ. interleukin-8, IL-8) моноцитами. CCL5 тромбоцитов активирует высвобождение про-

воспалительных хемокинов моноцитов и Р-селектин-зависимое взаимодействие [33]. Хемокин CXCL4 (англ. chemokine (C-X-C motif) ligand 4; хемокина (C-X-C мотив) лиганд 4) играет важную роль в системном воспалительном ответе. На фоне воспаления тромбоциты высвобождают CXCL4 через Rac-1 (англ. Ras-related G3 botulinum toxin substrate 1; Ras-связанный G3 субстрат токсина ботулина) путь, привлекая нейтрофилы, повреждая ткани, повышая концентрации CCL5, CXCL1 и CXCL2. Подавление CXCL4 в эксперименте снижает концентрацию провоспалительных маркеров и улучшает общее состояние лабораторных животных [34]. Тромбоциты являются источниками CD40L (CD154), который оказывает выраженное влияние на лейкоциты. При системной красной волчанке (СКВ) было показано, что тромбоциты активируются иммунными комплексами, и затем образуют агрегаты с моноцитами и дендритными клетками. В результате увеличивается высвобождение интерферона альфа (англ. interferon alfa, IFN-α) последними через CD40/CD40L. Истощение пула тромбоцитов на мышинных моделях СКВ улучшало течение заболевания, трансфузия же их усугубляла его [35]. Взаимодействие нейтрофилов и тромбоцитов через CD40 регулируется по принципу положительной обратной связи, а именно, выделение супероксида и активных форм кислорода лейкоцитами повышается на фоне стимуляции секреции CD40L тромбоцитами [36].

Еще одним важным регуляторным цитокином является IL-1β. Лейкоциты являются основным источником этого цитокина в организме человека. Тромбоциты повышают экспрессию лейкоцитами данного цитокина, а экспрессия Р-селектина, как было показано, связана с более высокими концентрациями IL-1β и IL-6 после стимуляции *ex vivo* [37]. На фоне вирусной инфекции тромбоциты высвобождают микровезикулы, заполненные IL-1β, в результате активации NLRP3 (англ. NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3; NOD-, LRR- и пирин домен содержащий протеин 3) реактивными формами кислорода [38].

Помимо провоспалительного влияния тромбоцитов на клетки иммунитета, они также обладают и противовоспалительными эффектами за счет прямого взаимодействия или высвобождения различных факторов. В эксперименте было показано, что тромбоциты и их производные снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-α, TNF-α) и IL-6. Истощение пула тромбоцитов приводило к увеличению смертности и полиорганной недостаточности на мышинных моделях септического шока, и наоборот, введение тромбоцитов ослабляло генерализованный гипериммунный ответ [39]. В другом исследовании было показано, что добавление тромбоцитов в культуру мононуклеарных клеток приводило к подавлению продукции IL-6 и TNF-α и более высокой

продукции IL-10 после стимуляции PAMPs различного происхождения [40].

Тромбоциты и внеклеточные ловушки нейтрофилов / Platelets and neutrophil extracellular traps

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) представлены внеклеточной ДНК и цитоплазматическими и ядерными белками, выбрасываемыми нейтрофилами при активации во внеклеточное пространство [41]. После первоначального открытия этого процесса было показано, что тромбоциты играют фундаментальную роль в формировании этих структур при сепсисе путем изначального определения TLR4 лигандов и запуская адгезию нейтрофилов [42]. Позже стало известно, что этот механизм взаимодействия зависит от $\alpha\text{L}\beta\text{2}$ -интегрина LFA-1 (англ. lymphocyte function-associated antigen 1; антиген-1, связанный с функцией лимфоцитов; CD11a/CD18) [43]. Микровезикулы тромбоцитов, богатые HMGB1, также стимулируют нейтрофилы к синтезу NETs [44]. Наряду с этим, взаимодействие тромбоцитарного гликопротеина Ib (англ. glycoprotein Ib, GPIb) с нейтрофильным CD18, высвобождение фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и CXCL4 способствуют нетозу (процессу формирования NETs нейтрофилами). При этом интенсивность нетоза зависит от продукции TXA₂, и, соответственно, может подавляться под влиянием ацетилсалициловой кислоты и простаглицина [45].

Тромбоциты и вирусы / Platelets and viruses

Противовирусный иммунитет традиционно связывают с работой лейкоцитов. Однако при различных вирусных инфекциях, включая вирус Денге [46], вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гриппа [47] и SARS-CoV-2 [48], отмечено повышение активности тромбоцитов. Основным противовирусным эффектом тромбоцитов является секвестрация вирусных частиц, что ограничивает распространение вируса. У пациентов с ВИЧ доказано, что тромбоциты связывают и эндоцитируют вирионы ВИЧ, способствуя выведению вирусных частиц из циркуляции [49]. Во время активации тромбоцитов α -гранулы доставляются на поверхность клетки и экстернализируются, таким образом высвобождая широкий спектр биоактивных молекул, включая PF4 (также называемый хемокин CXCL4). Помимо того, что он является важным агентом хемотаксиса лейкоцитов, PF4 обладает прямой противовирусной активностью [50]. Тромбоциты также выделяют противомикробные протеины, такие как PD1–PD4 (англ. programmed cell death proteins 1–4; белки запрограммированной клеточной смерти 1–4), которые об-

ладают противовирусной активностью против вируса коревой оспы [51]. Недавние исследования показали, что тромбоциты содержат вирусспецифический иммуноглобулин G (IgG), способный потенциально нейтрализовать *in vitro* и *in vivo* цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус гриппа А [52]. IgG локализуется в α -гранулах [53]. Мегакариоциты способны поглощать IgG, где они хранятся в α -гранулах с последующей секрецией зрелыми тромбоцитами. При этом IgG, высвобождаемый из тромбоцитов, более эффективен в отношении нейтрализации вируса по сравнению с IgG плазмы [52].

Тромбоциты также способны управлять местным иммунным ответом на инфекцию. Цитомегаловирус распознается тромбоцитарным TLR2, что приводит к дегрануляции тромбоцитов, хемотаксису лейкоцитов и образованию агрегатов тромбоцитов с нейтрофилами, моноцитами, В-клетками, Т-клетками и дендритными клетками [54]. Благодаря этим взаимодействиям тромбоцитов и лейкоцитов, тромбоциты выставляют вирусные антигены лейкоцитам через главный комплекс гистосовместимости класса I [55], а также стимулирующие сигналы к антигенпрезентирующим клеткам [56]. Аналогичные реакции были отмечены при лихорадке Денге [57].

В ответ на противовирусный иммунитет тромбоцитов вирусы развили механизмы уклонения от распознавания тромбоцитов. Вирусы взаимодействуют с рецепторами тромбоцитов на их поверхности. Вирус Денге и ВИЧ связываются с поверхностными лектиновыми рецепторами и специфичными для дендритных клеток межклеточными молекулами адгезии-3-захватывающими нонинтегринными (англ. dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN) на тромбоцитах [58]. Такие взаимодействия приводят к интернализации вирусных частиц, после чего такие вирусы как ВИЧ, ЦМВ и вирус гепатита С (ВГС) могут продолжать размножаться как внутри мегакариоцитов, так и в тромбоцитах [58]. Кроме использования тромбоцитов в качестве места репликации, некоторые вирусы используют циркулирующие тромбоциты в качестве клеточных носителей, чтобы избежать иммунного обнаружения. К таким вирусам относят вирус гриппа [59] и ВИЧ, которые по существу образуют латентные вирусные резервуары. Считается, что ВГС использует циркулирующие тромбоциты для транспорта в печень, где взаимодействия тромбоцитов и гепатоцитов продлевают длительность персистенции вируса [60].

Тромбоцитопения при вирусной инфекции / Thrombocytopenia in viral infection

Тромбоцитопения является общим признаком при тяжелом течении различных вирусных инфекций. Механизмы ее развития следующие:

1) нейраминидазная активность вируса гриппа и простого герпеса сокращает продолжительность жизни тромбоцитов, обеспечивая их быстрый клиренс в печени и селезенке [61];

2) активность нейраминидазы изменяет плоидность мегакариоцитов, морфологию и размер будущих тромбоцитов [62];

3) вирусы простого герпеса (ВПГ), влияя на активность тромбопоэтина, уменьшают формирование колонии мегакариоцитов [63], снижают их выживаемость и дифференцировку [64];

4) нарушение дифференцировки мегакариоцитов происходит и за счет изменения экспрессии цитокинов в костном мозге, в частности, при инфицировании вирусом Денге [65];

5) при инфицировании вирусом Денге, ВИЧ и другими вирусами отмечается нарушение развития мегакариоцитов, активации тромбоцитов, митохондриальная дисфункция, снижение клеточной целостности и усиление апоптоза [66, 67].

Нарушения процессов агрегации и активации тромбоцитов при вирусной инфекции / Impaired platelet aggregation and activation in viral infection

Вирусная инфекция также оказывает влияние и на функцию тромбоцитов [68].

1. Вирус Коксаки В (CVB) связывается и проникает в тромбоциты благодаря Коксаки адренорецептору. CVB не может реплицироваться внутри тромбоцитов, зато он модулирует активность и усиливает высвобождение Р-селектина и эффекты фосфатидилсерина, что в совокупности способствуют взаимодействиям тромбоцитов с лейкоцитами, приводит к разрушению тромбоцитов и тромбоцитопении [69].

2. Вирус коровьей оспы также проникает в тромбоциты [68]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано снижение агрегации тромбоцитов и усиление высвобождения ими серотонина после инфицирования. В исследованиях *in vivo* было показано, что заражение вирусом коровьей оспы приводит к усилению внутрисосудистого свертывания [70], связанного с усиленным ответом тромбоцитов. Это несоответствие может указывать на то, что вирус коровьей оспы может влиять на функцию эндотелия, что имеет решающее значение для регуляции функций тромбоцитов *in vivo* [71].

3. Повышенная активация тромбоцитов при инфицировании вирусами гриппа частично связана с высвобождением моноцитами цитокинов, которые далее активируют тромбоциты [72].

4. Иммунный ответ на инфицирование ВГС, ВИЧ, ЦМВ и короновирусами заключается в выработке нейтрализующих антител против вирусных гликопротеинов. Антитела к гликопротеинам перекрестно реагируют с интегринами тромбоцитов, приводя к развитию антителозависимой тромбоцитопении [73].

5. Повреждая эндотелий, вирусы косвенно влияют на функцию тромбоцитов. Например, вирус Денге поражает эндотелиальные клетки, способствуя активации эндотелия, эндотелиально-тромбоцитарных взаимодействий и повышая проницаемость сосудов [38, 74]. Нарушение целостности сосудов у инфицированных вирусом способствует активации тромбоцитов и может представлять собой один из механизмов усиленного клиренса тромбоцитов.

6. При хронической вирусной инфекции, такой как ВИЧ, пациенты нуждаются в постоянном подавлении репликации вируса. Исследования показали, что некоторые антиретровирусные препараты повышают риск инфаркта миокарда [75] в связи с повышением активации и агрегации тромбоцитов [76]. Эти эффекты дополнительно усиливают влияние на эндотелий антиретровирусной терапии [77].

Таким образом, как сама вирусная инфекция, так и противовирусные препараты способны оказывать влияние на активацию тромбоцитов.

Тромбоциты и SARS-CoV-2 / Platelets and SARS-CoV-2

Параллельная активация воспаления и коагуляции в сочетании с привлечением и активацией большого количества иммунных клеток в участки инфицирования получила название «иммунотромбоз» и была впервые описана В. Engelmann и S. Massberg в 2013 г. [78].

COVID-19 – это вирусная инфекция с полиморфной клинической картиной, которую определяет амплитуда иммунотромбоза и степень повреждения тканей. Исследования показывают, что коагулопатия при COVID-19 представляет собой сочетание локального потребления тромбоцитов в легких, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и тромбоцитарной микроангиопатии.

Тяжелое воспаление легких, обструктивный микрососудистый иммунотромбоз легких пациентов с COVID-19 приводят к легочному тромбозу/тромбоэмболии, лежащим в основе полиорганной недостаточности и смертности [79].

Информационная РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в тромбоцитах пациентов с COVID-19 [80]. До конца не ясно, проникает ли SARS-CoV-2 в тромбоциты посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin converting enzyme 2, ACE2) [81]. Некоторые исследования показали, что ни ACE2, ни белок не обнаружены в тромбоцитах [82]. В других исследованиях сообщается об экспрессии ACE2 в тромбоцитах, которая способствует прямой активации тромбоцитов SARS-CoV-2 [83]. Причина этого несоответствия, возможно, связана с различиями в приготовлении отмытых тромбоцитов или генетическими различиями между популяциями.

Активация тромбоцитов является одним из звеньев патофизиологии COVID-19. У пациентов с COVID-19 отмечают аномальную морфологию тромбоцитов, с наличием крупных, гиперхромных и вакуолизированных тромбоцитов [84]. В исследовании было показано, что у пациентов с COVID-19 активность тромбоцитов повышена по сравнению с контрольными группами [85]. Более высокие концентрации тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-гранулоцитарных агрегатов, свидетельствующие о повышенной системной активации тромбоцитов, наблюдаются у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией [86]. Тромбоциты в условиях COVID-19 способствуют росту концентрации фибриногена, фактора фон Виллебранда и фактора XII, что в результате способствует усилению XII-зависимой коагуляции [86]. Тромбоциты пациентов с тяжелой формой COVID-19 вызывают экспрессию тканевого фактора *in vivo* [66].

Особый интерес представляют различные циркулирующие биомаркеры, такие как фибрин/фибриноген, D-димер, P-селектин, мультимеры фактора фон Виллебранда, растворимый тромбомодулин и тканевой фактор. Основой активности их как биомаркеров являются их рецепторы и сигнальные пути на эндотелиальных клетках, тромбоцитах, моноцитах и эритроцитах. Остается открытым вопрос о том, непосредственно ли на систему гемостаза действует вирус или гемостатическая активация является вторичной по отношению к воспалительному ответу.

В настоящее время нет единого мнения в отношении экспрессии ACE2 на тромбоцитах. Связывается ли SARS-CoV-2 с тромбоцитами напрямую через ACE2 или существуют альтернативные пути? Исследования в этом направлении могут открыть механизмы гиперкоагуляции при цитокиновом шторме. Борьба с цитокиновым штормом при тяжелом течении COVID-19 может включать в том числе и антитромбоцитарную терапию [87]. Было показано, что при приеме ацетилсалициловой кислоты снижалась необходимость в искусственной вентиляции легких, частота госпитализа-

ции в реанимационное отделение и внутрибольничная смертность у госпитализированных с COVID-19 пациентов [88]. Более глубокое понимание вклада тромбоцитов в противовирусный иммунитет повысит эффективность терапии вирусных инфекций (рис. 1).



Рисунок 1. Тромбоциты и COVID-19 [рисунок авторов].

Примечание: ACE2 – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 на тромбоците.

Figure 1. Platelets and COVID-19 [drawn by authors].

Note: ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2 receptors on platelet.

Заключение / Conclusion

Ранее известные как звенья системы гемостаза, тромбоциты приобрели иное значение в последние годы благодаря результатам исследований, которые поместили их в один ряд с важнейшими игроками иммунного ответа.

Тромбоциты являются участниками противоинфекционного иммунитета, патогенеза аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. Растущий интерес к тромбоцитам связан еще и с тем, что они могут явиться новой мишенью для разработки противовоспалительной терапии с многообещающими результатами.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.03.2022. В доработанном виде: 10.04.2022.	Received: 15.03.2022. Revision received: 10.04.2022.
Принята к печати: 21.04.2022. Опубликовано: 30.04.2022.	Accepted: 21.04.2022. Published: 30.04.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ №20-04-60274.	The work was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Li R., Hoffmeister K.M., Falet H. Glycans and the platelet life cycle. *Platelets*. 2016;27(6):505–11. <https://doi.org/10.3109/09537104.2016.1171304>.
- Garcia-Souza L.F., Oliveira M.F. Mitochondria: biological roles in platelet physiology and pathology. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;50:156–60. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.02.015>.
- Junt T., Schulze H., Chen Z. et al. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science*. 2007;317(5845):1767–70. <https://doi.org/10.1126/science.1146304>.
- Lefrançois E., Ortiz-Muñoz G., Caudrillier A. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105–9. <https://doi.org/10.1038/nature21706>.
- Liu X., Gorzelanny C., Schneider S.W. Platelets in skin autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1453. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01453>.
- Haemmerle M., Stone R.L., Menter D.G. et al. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities. *Cancer Cell*. 2018;33(6):965–83. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.002>.
- Middleton E., Rondina M.T. Platelets in infectious disease. *Hematology*. 2016;2016(1):256–61. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.256>.
- Sharda A., Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Research*. 2018;7:236. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13283.1>.
- Kuravi S.J., Harrison P., Rainger G.E., Nash G.B. Ability of platelet-derived extracellular vesicles to promote neutrophil-endothelial cell interactions. *Inflammation*. 2019;42(1):290–305. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0893-5>.
- Ribeiro L.S., Migliari Branco L., Franklin B.S. Regulation of innate immune responses by platelets. *Front Immunol*. 2019;10:1320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01320>.
- Liu J., van Sommeren S., Huang H. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(979):86. <https://doi.org/10.1038/ng.3359>.
- Riaz A.H., Tasma B.E., Woodman M.E. et al. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized *E. coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(1):78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00945.x>.
- Martel C., Cointe S., Maurice P. et al. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. *PLoS One*. 2011;6(4):e18812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018812>.
- Clemetson K.J., Clemetson J.M., Proudfoot A.E. et al. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood*. 2000;96(13):4046–54.
- D'Atri L.P., Etulain J., Rivadeneyra L. et al. Expression and functionality of Toll-like receptor 3 in the megakaryocytic lineage. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):839–50. <https://doi.org/10.1111/jth.12842>.
- Hamzeh-Cognasse H., Berthelot P., Tardy B. et al. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. *Platelets*. 2018;29(6):533–40. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1445842>.
- Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I. et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014;346(6214):1234–8. <https://doi.org/10.1126/science.1256478>.
- Rossaint J., Kühne K., Skupski J. et al. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat Commun*. 2016;7:13464. <https://doi.org/10.1038/ncomms13464>.
- Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M. et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood*. 2013;121(6):1008–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437392>.
- Slaba I., Wang J., Kolaczowska E. et al. Imaging the dynamic platelet-neutrophil response in sterile liver injury and repair in mice. *Hepatology*. 2015;62(5):1593–605. <https://doi.org/10.1002/hep.28003>.
- Zuchtriegel G., Uhl B., Pühr-Westerheide D. et al. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation. *PLoS Biol*. 2016;14(5):e1002459. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002459>.
- Alard J.-E., Ortega-Gomez A., Wichapong K. et al. Recruitment of classical monocytes can be inhibited by disturbing heteromers of neutrophil HNP1 and platelet CCL5. *Sci Transl Med*. 2015;7(317):317ra196. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad5330>.
- Léon C., Ravanat C., Freund M. et al. Differential involvement of the P2Y1 and P2Y12 receptors in platelet procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(10):1941–7. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000092127.16125.E6>.
- Liverani E., Rico M.C., Yaratha L. et al. LPS-induced systemic inflammation is more severe in P2Y12 null mice. *J Leukoc Biol*. 2014;95(2):313–23. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012518>.
- Vogel S., Bodenstern R., Chen Q. et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4638–54. <https://doi.org/10.1172/JCI81660>.
- Fox J.M., Kausar F., Day A. et al. CXCL4/Platelet Factor 4 is an agonist of CCR1 and drives human monocyte migration. *Sci Rep*. 2018;8(1):9466. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27710-9>.
- Gaertner F., Ahmad Z., Rosenberger G. et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. *Cell*. 2017;171(6):1368–1382.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.001>.
- Assinger A., Laky M., Schabbauer G. et al. Efficient phagocytosis of periodontopathogens by neutrophils requires plasma factors, platelets and TLR2. *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):799–809. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04193.x>.
- Wuescher L.M., Takashima A., Worth R.G. A novel conditional platelet depletion mouse model reveals the importance of platelets in protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):303–13. <https://doi.org/10.1111/jth.12795>.
- Hurley S.M., Kahn F., Nordenfelt P. et al. Platelet-dependent neutrophil function is dysregulated by M protein from *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun*. 2015;83(9):3515–25. <https://doi.org/10.1128/IAI.00508-15>.
- Kho S., Barber B.E., Johar E. et al. Platelets kill circulating parasites of all major Plasmodium species in human malaria. *Blood*. 2018;132(12):1332–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-849307>.
- Laffont B., Corduan A., Rousseau M. et al. Platelet microparticles reprogram macrophage gene expression and function. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):311–23. <https://doi.org/10.1160/TH15-05-0389>.
- Weyrich A.S., Elstad M.R., McEver R.P. et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest*. 1996;97(6):1525–34. <https://doi.org/10.1172/JCI118575>.
- Hwaiz R., Rahman M., Syk I. et al. Rac1-dependent secretion of platelet-derived CCL5 regulates neutrophil recruitment via activation of alveolar macrophages in septic lung injury. *J Leukoc Biol*. 2015;97(5):975–84. <https://doi.org/10.1189/jlb.4A1214-603R>.
- Duffau P., Seneschal J., Nicco C. et al. Platelet CD154 potentiates interferon- α secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2010;2(47):47ra63. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001001>.
- Vanichakarn P., Blair P., Wu C. et al. Neutrophil CD40 enhances platelet-mediated inflammation. *Thromb Res*. 2008;122(3):346–58. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.12.019>.
- Tunjungputri R.N., Li Y., de Groot P.G. et al. The inter-relationship of platelets with interleukin-1 β -mediated inflammation in humans. *Thromb Haemost*. 2018;118(12):2112–25. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675603>.
- Hottz E.D., Lopes J.F., Freitas C. et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood*. 2013;122(20):3405–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-504449>.
- Xiang B., Zhang G., Guo L. et al. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun*. 2013;4:2657. <https://doi.org/10.1038/ncomms3657>.
- Hally K.E., La Flamme A.C., Harding S.A., Larsen P.D. Platelets regulate leucocyte responses to Toll-like receptor stimulation. *Clin Transl Immunology*. 2018;7(7):e1036. <https://doi.org/10.1002/cti2.1036>.
- Ascherio A., Munger K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288–99. <https://doi.org/10.1002/ana.21117>.
- Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil

- extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*. 2007;13(4):463–9. <https://doi.org/10.1038/nm1565>.
43. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G. et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012;12(3):324–33. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.06.011>.
 44. Zhou H., Deng M., Liu Y. et al. Platelet HMGB1 is required for efficient bacterial clearance in intra-abdominal bacterial sepsis in mice. *Blood Adv*. 2018;2(6):638–48. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011817>.
 45. Carestia A., Kaufman T., Schattner M. Platelets: new bricks in the building of neutrophil extracellular traps. *Front Immunol*. 2016;7:271. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00271>.
 46. Ojha A., Nandi D., Batra H. et al. Platelet activation determines the severity of thrombocytopenia in dengue infection. *Sci Rep*. 2017;7:41697. <https://doi.org/10.1038/srep41697>.
 47. Mayne E., Funderburg N.T., Sieg S.F. et al. Increased platelet and microparticle activation in HIV infection: upregulation of P-selectin and tissue factor expression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(4):340–6. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182439355>.
 48. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
 49. Banerjee M., Huang Y., Joshi S. et al. Platelets endocytose viral particles and are activated via TLR (toll-like receptor) signaling. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1635–50. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314180>.
 50. Parker Z.F., Rux A.H., Riblett A.M. et al. Platelet factor 4 inhibits and enhances HIV-1 infection in a concentration-dependent manner by modulating viral attachment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(7):705–17. <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0344>.
 51. Mohan K.V., Rao S.S., Atraya C.D. Antiviral activity of selected antimicrobial peptides against vaccinia virus. *Antiviral Res*. 2010;86(3):306–11. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.03.012>.
 52. Schrottmair W.C., Salzmann M., Badrnya S. et al. Platelets mediate serological memory to neutralize viruses in vitro and in vivo. *Blood Adv*. 2020;4(16):3971–6. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001786>.
 53. George J.N., Saucerman S., Levine S.P. et al. Immunoglobulin G is a platelet alpha granule-secreted protein. *J Clin Invest*. 1985;76(5):2020–5. <https://doi.org/10.1172/JCI112203>.
 54. Assinger A., Kral J.B., Yaiw K.C. et al. Human Cytomegalovirus–platelet interaction triggers toll-like receptor 2–dependent proinflammatory and proangiogenic responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):801–9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303287>.
 55. Chapman L.M., Aggrey A.A., Field D.J. et al. Platelets present antigen in the context of MHC class I. *J Immunol*. 2012;189(2):916–23. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200580>.
 56. Czapiga M., Kirk A.D., Lekstrom-Himes J. Platelets deliver costimulatory signals to antigen-presenting cells: a potential bridge between injury and immune activation. *Exp Hematol*. 2004;32(2):135–9. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.11.004>.
 57. Barbosa-Lima G., Hottz E.D., de Assis E.F. et al. Dengue virus-activated platelets modulate monocyte immunometabolic response through lipid droplet biogenesis and cytokine signaling. *J Leukoc Biol*. 2020;108(4):1293–306. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MA0620-658R>.
 58. Chaipan C., Soilleux E.J., Simpson P. et al. DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets. *J Virol*. 2006;80(18):8951–60. <https://doi.org/10.1128/JVI.00136-06>.
 59. Terada H., Baldini M., Ebbe S., Madoff M.A. Interaction of influenza virus with blood platelets. *Blood*. 1966;28(2):213–28.
 60. Zahn A., Jennings N., Ouwehand W.H., Allain J.-P. Hepatitis C virus interacts with human platelet glycoprotein VI. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 8):2243–51. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81826-0>.
 61. Sørensen A.L., Rumjantseva V., Nayeb-Hashemi S. et al. Role of sialic acid for platelet life span: exposure of β -galactose results in the rapid clearance of platelets from the circulation by asialoglycoprotein receptor-expressing liver macrophages and hepatocytes. *Blood*. 2009;114(8):1645–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-199414>.
 62. Stenberg P.E., Levin J., Baker G. et al. Neuraminidase-induced thrombocytopenia in mice: Effects on thrombopoiesis. *J Cell Physiol*. 1991;147(1):7–16. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041470103>.
 63. Isomura H., Yoshida M., Namba H. et al. Suppressive effects of human herpesvirus-6 on thrombopoietin-inducible megakaryocytic colony formation in vitro. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt 3):663–73. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-3-663>.
 64. Gonelli A., Mirandola P., Grill V. et al. Human herpesvirus 7 infection impairs the survival/differentiation of megakaryocytic cells. *Haematologica*. 2002;87(11):1223–5.
 65. Zapata J.C., Cox D., Salvato M.S. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2858. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002858>.
 66. Hottz E.D., Oliveira M.F., Nunes P.C. et al. Dengue induces platelet activation, mitochondrial dysfunction and cell death through mechanisms that involve DC-SIGN and caspases. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):951–62. <https://doi.org/10.1111/jth.12178>.
 67. Pastori D., Esposito A., Carnevale R. et al. HIV-1 induces in vivo platelet activation by enhancing platelet NOX2 activity. *J Infect*. 2015;70(6):651–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.01.005>.
 68. Bik T., Sarov I., Livne A. Interaction between vaccinia virus and human blood platelets. *Blood*. 1982;59(3):482–7.
 69. Negrotto S., de Giusti J.C., Rivadeneyra L. et al. Platelets interact with coxsackieviruses B and have a critical role in the pathogenesis of virus-induced myocarditis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):271–82. <https://doi.org/10.1111/jth.12782>.
 70. Sottnek H.M., Campbell W.G., Cassel W.A. The pathogenesis of Vaccinia virus toxicity. II. An electron microscopic study. *Lab Invest*. 1975;33(5):522–32.
 71. Moore C., Tymvios C., Michael E. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase. *Thromb Haemost*. 2010;104(2):342–9. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0764>.
 72. Bouwman J., Visseren F., Bosch M. et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(10):759–66. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01041.x>.
 73. Goeijenbier M., van Wissen M., van De Weg C. et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–96. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>.
 74. Gavrillovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow E.R. Pathogenic hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cells. *J Virol*. 2010;84(9):4832–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.02405-09>.
 75. Sabin C.A., Reiss P., Ryom L. et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med*. 2016;14:61. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0588-4>.
 76. Taylor K.A., Smyth E., Rauzi F. et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *Br J Pharmacol*. 2019;176(7):879–89. <https://doi.org/10.1111/bph.14589>.
 77. Khawaja A.A., Taylor K.A., Lovell A.O. et al. HIV antivirals affect endothelial activation and endothelial-platelet crosstalk. *Circ Res*. 2020;127(11):1365–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316477>.
 78. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):34–45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>.
 79. Gu S.X., Tyagi T., Jain K. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):194–209. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>.
 80. Campbell R.A., Boilard E., Rondina M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? *J Thromb Haemost*. 2021;19(1):46–50. <https://doi.org/10.1111/jth.15156>.
 81. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 82. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–29. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>.
 83. Zhang S., Liu Y., Wang X. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13:120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>.
 84. Zini G., Bellesi S., Ramundo F., d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):870–2. <https://doi.org/10.1002/ajh.25824>.
 85. Zaid Y., Guessou F., Puhm F. et al. Platelet reactivity to thrombin differs

- between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):635–9. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003513>.
86. Taus F., Salvagno G., Canè S. et al. Platelets promote thromboinflammation in SARS-CoV-2 pneumonia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2020;40(12):2975–89. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315175>.
87. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
88. Chow J.H., Khanna A.K., Kethireddy S. et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg.* 2021;132(4):930–41. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005292>.

Сведения об авторах:

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Солопова Antonina Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Якубова Фидан – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Ай Джихан – д.м.н., профессор, клиническое подразделение гематологии и гемостазиологии, медицинское отделение I, Венский университет, Вена, Австрия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Монпелье, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Valentina I. Tsbizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Fidan Yakubova – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Cihan Ay – MD, PhD, Professor, Department of Medicine I, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.