

УДК 616.151.5

doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19

Н. И. Микуляк¹, И. А. Сорокин², Л. А. Сорокина³,
А. С. Кинзирский⁴, Е. Д. Костригина⁵

^{1,2,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

³Областная психиатрическая больница имени К. Р. Евграфова, Пенза, Россия

¹normphys@mail.ru, ²iluh30072001@yandex.ru, ³sorlor@mail.ru,

⁴akinz@inbox.ru, ⁵kostriginaed1987@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Впервые о присутствии крупных тромбоцитов в сосудах легких сообщил Ашофф еще в 1893 г. Несколько позже было обнаружено, что до половины всего пула тромбоцитов крови может образовываться за счет тромбопоэтических клеток, осевших в легочных капиллярах. Из-за особенности развития цитокинового шторма при COVID-19 легочные тромбоциты могут играть значимую роль в развитии тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с летальным исходом. Помимо этого, существует большое количество клинических состояний, при которых также обнаруживают тромбоциты крупных размеров. Молодые крупные тромбоциты содержат большое количество гранул с такими цитокинами, как RANTES, IL-1 β и др., которые способствуют выбросу других провоспалительных цитокинов, стимулирующих еще больший синтез тромбоцитов. Цель нашего исследования заключалась в сравнении изменения тромбоцитарных индексов у пациентов, умерших и выживших после коронавирусной инфекции. *Материалы и методы.* Было проанализировано 149 результатов тромбоцитарных индексов общего анализа крови у 94 пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией. Полученные результаты разделены на три группы: умершие от COVID-19, выживших после COVID-19 того же, более старшего возраста и выживших после COVID-19 младшего возраста. Рассматривались следующие тромбоцитарные индексы: PLT, MPV, PDW, P-LCR. *Результаты и выводы.* У умерших пациентов ($70,6 \pm 11,4$ года) наблюдалось снижение количества тромбоцитов ($p < 0,01$), а также повышение индексов PDW, P-LCR ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами, выжившими после COVID-19, что указывает как на процентное, так и на абсолютное увеличение фракции крупных тромбоцитов. Присутствие макротромбоцитов у умерших пациентов указывает на их увеличение в динамике, что дает возможность к ее своевременному скринингу и предиктированию развития тромбоэмболических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: макротромбоциты, COVID-19, тромбозы, P-LCR, PDW, PLT, MPV

Для цитирования: Микуляк Н. И., Сорокин И. А., Сорокина Л. А., Кинзирский А. С., Костригина Е. Д. Патогенетическое значение крупных форм тромбоцитов при осложнении COVID-19 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2023. № 3. С. 232–241. doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Pathogenetic significance of large forms of platelets in complication of COVID-19

N.I. Mikulyak¹, I.A. Sorokin², L.A. Sorokina³, A.S. Kinzirskiy⁴, E.D. Kostrigina⁵

© Микуляк Н. И., Сорокин И. А., Сорокина Л. А., Кинзирский А. С., Костригина Е. Д., 2023. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

^{1,2,4,5}Penza State University, Penza, Russia³K.R. Evgrafov Regional Psychiatric Hospital, Penza, Russia¹normphys@mail.ru, ²iluh30072001@yandex.ru, ³sorlor@mail.ru,⁴akinz@inbox.ru, ⁵kostriginaed1987@yandex.ru

Abstract. *Background.* The presence of large platelets in the pulmonary vessels was first reported by Aschoff as early as 1893. Somewhat later it was discovered that up to half of the entire blood platelet pool could be formed by thrombopoietic cells deposited in the pulmonary capillaries. Because of the nature of the cytokine storm in COVID-19, pulmonary platelets may play a significant role in the development of fatal thromboembolic complications. In addition, there are a large number of clinical conditions in which large platelets are also found. Young large platelets contain a large number of granules with cytokines such as RANTES, IL-1 β , etc., which contribute to the release of other pro-inflammatory cytokines that stimulate even more platelet synthesis. The purpose of the study is to compare changes in platelet indices in patients who died and died from coronavirus infection. *Materials and methods.* 149 results of platelet indices of the general blood count were analysed in 94 patients with identified coronavirus infection. The results were divided into 3 groups: those who died of COVID-19, those who did not die of COVID-19 of the same, older age and those who did not die of COVID-19 of younger age. The following platelet indices were considered: PLT, MPV, PDW, P-LCR. *Results and conclusions.* The deceased patients (70,6 \pm 11,4 years old) had lower platelet count ($p < 0,01$) and higher PDW, P-LCR indices ($p < 0,05$) compared to the patients who didn't die from COVID-19, which indicates both percentage and absolute increase of the large platelet fraction. In the study, we looked at changes in several platelet indices: PLT, MPV, PDW, P-LCR in patients with COVID-19. Deceased patients (70.6 \pm 11.4 years) showed decreased platelet count ($p < 0.01$) and increased PDW, P-LCR indices, compared to patients who did not die from COVID-19. *Conclusions.* The presence of macrothrombocytes in deceased patients indicates their increase over time, providing an opportunity for its timely screening and predicting the development of thromboembolic complications pro COVID-19.

Keywords: macrothrombocytes, COVID-19, thrombosis, P-LCR, PDW, PLT, MPV

For citation: Mikulyak N.I., Sorokin I.A., Sorokina L.A., Kinzirskiy A.S., Kostrigina E.D. Pathogenetic significance of large forms of platelets in complication of COVID-19. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2023;(3):232–241. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2023-3-21

Введение

Внутрисосудистые мегакарициты в легких впервые описал Людвиг Ашофф в 1893 г. в своей работе «О капиллярной эмболии, вызванной гигантскими клетками». В 1937 г. Генри Хауэлл в работе «Производство кровяных тромбоцитов в легких» впервые представил концепцию о том, что производство тромбоцитов осуществляется преимущественно в легочной ткани. Результаты последующих работ показали, что подобная концепция является достаточно противоречивой, однако не безосновательной. Было установлено, что у людей можно обнаружить в 10 раз больше количество интактных мегакарицитов и на 30 % больше тромбоцитов при заборе крови из легочной артерии, чем из крови, полученной из аорты. Помимо этого, многочисленные клинические исследования еще в прошлом веке показали, что мегакарициты являются мигрирующими и способны выходить в системный кровоток через синусоиды костного мозга [1, 2]. Некоторые исследователи и в наше время придерживаются уже несколько развернутой концепции о том, что продукция

тромбоцитов в легких может составлять до 50 % или превышать таковую в красном костном мозге и быть достаточной для поддержания нормального функционирования свертывающей системы и сосудов [3–5].

В 1969 г. Ингрэм и Куперсмит первыми описали особый тип тромбоцитов, образующихся после острой кровопотери, в которых после окрашивания метиленовым синим появлялись точечные уплотнения. Они назвали их «сетчатые», или ретикулярные, тромбоциты (РТ) [1]. Как показали дальнейшие исследования, РТ встречаются при многочисленных и различных патологиях. Так, у мышей в модели дифтерийного токсина возникала глубокая тромбоцитопения, которая обеспечивала большое количество РТ после восстановления тромбоцитопоза [6]. Многие авторы также обращают внимание на присутствие мегакариоцитов в сосудах микроциркуляторного русла в легких при сепсисе, циррозе печени и кровотечении из расширенных вен пищевода [3]. Было показано, что повышенное количество РТ связано с повышенным риском основных неблагоприятных сердечных событий, включая смерть [7, 8]. Повышение РТ также наблюдалось при фибрилляции предсердий [9].

Современные исследования показали, что эти молодые тромбоциты больше по размеру, имеют более высокий уровень поверхностных маркеров активации и, таким образом, способствуют образованию агрегатов тромбоцитов [10–12]. Так, в ряде исследований была показана связь между более высокой реактивностью тромбоцитов и более высоким уровнем поверхностных маркеров активации. Было продемонстрировано ухудшение антитромбоцитарного ответа на АСА и P2Y₁₂-ингибиторы у пациентов с возрастающим количеством РТ [10, 13, 14]. Кроме того, РТ содержат больше α -гранул и больше митохондрий, что сохранялось и после нормализации размера клеток. α -гранулы хранятся внутри тромбоцитов и при активации высвобождают свое содержимое: интегральные мембранные белки, факторы коагуляции, белки адгезии и хемокины. В РТ был повышен уровень Р-селектина (SELP), хранящегося в α -гранулах, и экспрессируемого на поверхности клетки при активации тромбоцитов. Несколько транскриптов из семейства интегринов (ITGA2B/CD41 и ITGB3/CD61), формирующих рецептор фибриногена, и тубулинов (TUBB1, TUBA4A), являющихся важными регуляторами формы клеток, были повышены в РТ. Соответственно образование псевдоподий при активации было более выражено у РТ по сравнению с не РТ. В целом эти особенности позволяют предположить, что РТ обладают более высоким реактивным потенциалом [15].

При COVID-19, так же как и при других воспалительных заболеваниях, описанных выше, характерно снижение уровня тромбоцитов, ассоциированное с развитием тромботических осложнений и летальным исходом. При этом развитие острой тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) было характерно как для пациентов, перенесших COVID-19 в палате и реанимации, так и для умерших пациентов. В то время как крупные агрегаты тромбоцитов (7–30 клеток) были заметны на всех пленках крови пациентов отделения интенсивной терапии. Этого не было обнаружено ни на одной из пленок крови стабильных пациентов. При этом объем тромбоцитов был увеличен всего на 0,35 fL [16].

Кроме того, мегакариоциты являются богатым источником цитокинов и факторов роста, которые способны влиять на воспалительные или фиброз-

ные заболевания легких. Было показано, что тромбоцитарные цитокины, такие как RANTES, IL-1 β и др., активируют моноциты и нейтрофилы, способствуя развитию нетоза с нарушением эндотелия и созданием протромботического статуса в сосудах легких [17]. Механическая вентиляция может усугубить этот процесс и привести к усилению воспаления, так как раздувание и сдувание легких может вызвать расщепление тромбоцитов и высвобождение провоспалительных частиц. Этот процесс может усиливать эффект цитокинового шторма, наблюдаемого при COVID-19, что приведет к усилению печеночной продукции тромбопоэтина, например посредством IL-6, увеличение продукции которого ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями [18, 19].

Цель работы – рассмотреть изменения тромбоцитарных индексов у пациентов, умерших и выживших после коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Ретроспективно было исследовано 149 результатов тромбоцитарных индексов общего анализа крови (m) у 94 пациентов (n) с выявленной коронавирусной инфекцией на базе Областной психиатрической больницы имени К. Р. Евграфова. Все результаты были разделены на три группы: пациенты, умершие от COVID-19 ($n = 10$; $m = 27$); выжившие после COVID-19 того же возраста ($n = 40$; $m = 61$); выжившие после COVID-19 младшего возраста ($n = 44$; $m = 61$). В качестве тромбоцитарных индексов были выбраны: PLT – абсолютное содержание тромбоцитов в анализе крови; MPV – средний размер тромбоцитов; PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, показатель гетерогенности тромбоцитов; P-LCR – процент содержания крупных тромбоцитов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ MicrosoftOffice. Для предоставления результатов производился расчет среднего значения (M) и отклонения по выборке (σ). Результаты предоставлялись как ($M \pm \sigma$). Значимость оценивалась с использованием t -критерия (Стьюдента) при доверительном интервале 95 и 99 %. Для нахождения взаимосвязи групповых изменений использовался коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты

Средний возраст для группы умерших от COVID-19 составил $70,6 \pm 11,4$ года, при этом минимальным возрастом, при котором наблюдался летальный исход, являлся 51 год. Данный возраст послужил границей, по которой мы разделили группу выживших после COVID-19 пациентов на младший ($36,3 \pm 10$) и старший ($64,0 \pm 9,2$) возраст. Разница между PLT ($p < 0,01$), PDW и P-LCR ($p < 0,05$) являлась значимой. В то время как была заметна разница между MPV в $0,4$ fL, которая, однако, не была значимой (табл. 1).

Тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$) развивалась у умерших от COVID-19 в 50 % всех случаев, у выживших ($64,0 \pm 9,2$ года) в 12,5 % и ($36,3 \pm 10$ года) в 25 % всех случаев соответственно.

На примере точечной диаграммы заметно, что большая часть результатов сосредоточилась в центральной части. Однако часть результатов пациентов, выживших после COVID-19, распределилась в сторону увеличения ко-

личества тромбоцитов ($p < 0,01$) и уменьшения размера ($p < 0,05$), в то время как часть результатов пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, находится в области низкого числа тромбоцитов и большего размера (рис. 1).

Таблица 1

Индексы тромбоцитов при COVID-19

Показатель	Умершие от COVID-19		Выжившие после COVID-19		Референтные значения
	n	m	n	m	
Средний возраст, лет	70,6 ± 11,4		64,0 ± 9,2		
n	10		40		
m	27		61		
PLT, ×10 ⁹ /L	187,8 ± 76,9**		250,4 ± 87,7		
MPV, fL	10,3 ± 1,41		9,9 ± 1,0		8,9–11 fL
PDW, fL	14,3 ± 3,84*		12,6 ± 2,2		9,9–15,4 fL
P-LCR, %	29,4 ± 9,57*		25,7 ± 7,7		13–43 %

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

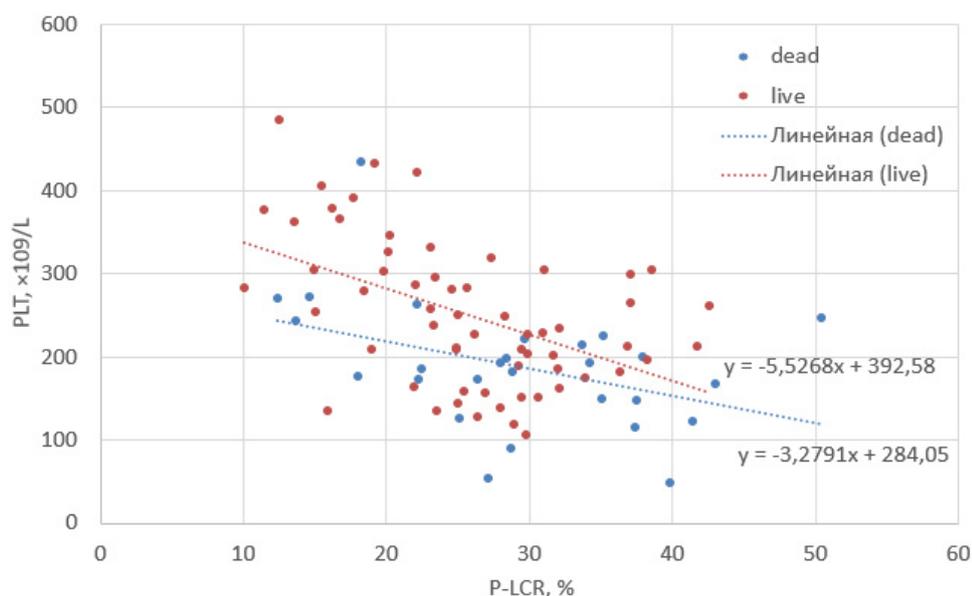


Рис. 1. Взаимосвязь между P-LCR и PLT в выборке пациентов, умерших от COVID-19 ($n = 10$, $m = 27$) и выживших после COVID-19 старшего возраста ($n = 40$, $m = 61$)

Характерные изменения также можно обнаружить при исследовании тромбоцитарных индексов в динамике у пациента, умершего от COVID-19 (рис. 2). Заметно низкое содержание тромбоцитов ($p < 0,01$) с развитием тромбоцитопении ($<150 \times 10^9/L$). Также происходит повышение MPV, PDW и P-LCR в динамике ($p < 0,05$). Однако в последнем анализе заметно снижение числа тромбоцитов и остальных тромбоцитарных индексов, характеризующих повышенный объем тромбоцитов.

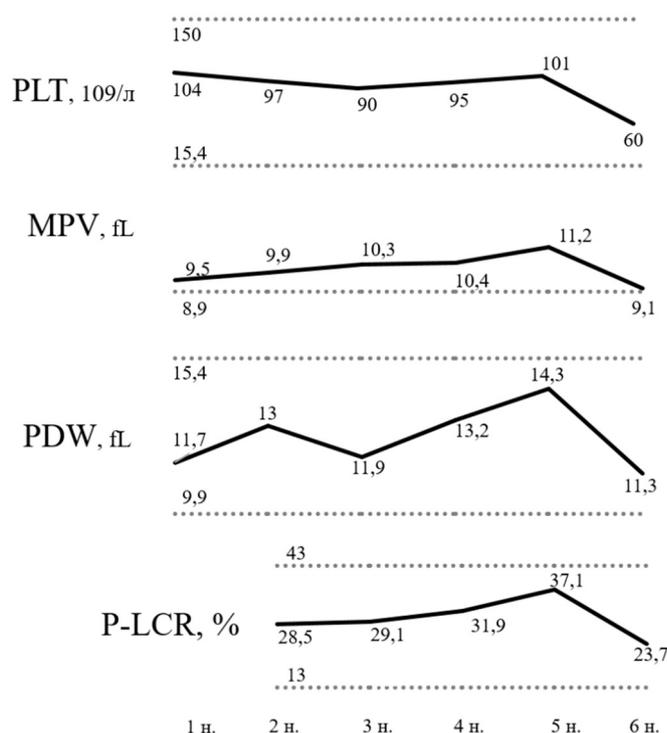


Рис. 2. Пример тромбоцитарных индексов пациента (Ж., 81 год), умершего от коронавирусной инфекции

Корреляционный анализ данных показывает, что у умерших от COVID-19 пациентов в общем снижается взаимосвязь между индексами тромбоцитов, что проявляется в виде небольшого снижения и отсутствия значимости PLT-MPV, PLT-PDW, PLT-P-LCR. Корреляция между теми же индексами у выживших после COVID-19 пациентов обоих возрастов является значимой ($p < 0,05$).

Обсуждение

Отсутствие значимых различий между пациентами, выжившими после COVID-19 младшего и старшего возраста, косвенно указывает на отсутствие предрасполагающих возрастных событий, ассоциированных с летальным исходом (табл. 2). Однако подобный результат требует дальнейшего изучения изменений индексов тромбоцитов в возрастном отношении.

Снижение количества тромбоцитов ($p < 0,01$) у умерших от COVID-19 пациентов характеризовалось развитием тромбоцитопении в 50 % случаев, в то время как у выживших пациентов моложе 51 года – в 25 % всех случаев, что может указывать на противоречивость использования одного индекса количества тромбоцитов для диагностики тромботических состояний, приводящих к летальному исходу. Также обнаружилось увеличение индекса PDW, P-LCR, характеризующее нарастание фракции крупных тромбоцитов в динамике. Однако данное наблюдение было менее значимо ($p < 0,05$) в сравнении с определением индекса PLT. Низкая значимость индексов, характеризующих размер тромбоцитов, может быть объяснена на примере анализа показателей

больной, умершей от COVID-19, в котором заметно изначально невысокое содержание крупных форм тромбоцитов (28,5 %) и анизоцитоза (11,7 fL) и снижение таковых в последнем анализе перед наступлением смерти. При этом в последнем анализе снижается и количество тромбоцитов ($60 \times 10^9/\text{л}$), что указывает на участие в летальном тромбообразовании макротромбоцитов (см. рис. 2).

Таблица 2
Корреляция между индексами тромбоцитов при COVID-19

Показатель	Умершие от COVID-19		Выжившие после COVID-19	
	Средний возраст, лет			
Средний возраст, лет	70,6 ± 11,4	64,0 ± 9,2	36,3 ± 10	
PLT-MPV	-0,32	-0,44*	-0,42*	-0,42*
PLT-PDW	-0,41	-0,42*	-0,46*	-0,46*
PLT-P-LCR	-0,41	-0,48*	-0,44*	-0,44*
MPV-P-LCR	0,99**	0,98**	0,98**	0,98**
PDW-P-LCR	0,90**	0,94**	0,94**	0,94**
MPV-PDW	0,88**	0,93**	0,92**	0,92**

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Отсутствие значимых изменений MPV может быть подвержено смещению из-за разнородной природы тромбоцитов, что не предрасполагает к использованию данного индекса в диагностике осложнений [15]. Снижение обратной корреляционной взаимосвязи у умерших от COVID-19 между количеством тромбоцитов и остальными индексами указывает на большее участие в образовании тромбов макротромбоцитов.

Заключение

Специфическим маркером, указывающим на развитие летальных тромбоциточных осложнений, является снижение количества тромбоцитов в динамике с возможной тромбоцитопенией. Однако присутствие крупных форм тромбоцитов также указывает на развитие тромбозов, в том числе при участии последних. При этом более чувствительными маркерами образования крупных форм тромбоцитов для скрининга являются P-LCR и PDW.

Список литературы

1. Zucker-Franklin D., Philipp C. S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept // *The American Journal of Pathology*. 2000. Vol. 157, № 1. P. 69–74.
2. Bozza F. A., Shah A. M., Weyrich A. S. [et al.]. Amicus or adversary: Platelets in lung biology, acute injury, and inflammation // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009. Vol. 40, № 2. P. 123–134.
3. Кунгурова В. В., Хасанянова С. В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований) // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2015. Т. 15, № 1-2 (57-58). С. 15–17.
4. Lefrançois E., Looney M. R. Platelet biogenesis in the lung circulation // *Physiology*. 2019. Vol. 34, № 6. P. 392–401.
5. Weyrich A. S., Zimmerman G. A. Platelets in lung biology // *Annual Review of Physiology*. 2013. Vol. 75. P. 569–591.

6. Angenieux C., Maitre B., Eckly A. [et al.]. Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 1. P. e0148064.
7. Ibrahim H., Schutt R. C., Hannawi B. [et al.]. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 64, № 20. P. 2122–2129.
8. Cesari F., Marcucci R., Gori A. M. [et al.]. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. Vol. 109, № 5. P. 846–853.
9. Wysokinski W. E., Tafur A., Wu Y. [et al.]. Platelet-predominate gene expression and reticulated platelets in nonvalvular atrial fibrillation: Effect of pulmonary veins isolation // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018. Vol. 29, № 3. P. 412–420.
10. Armstrong P. C., Hoefler T., Knowles R. B. [et al.]. Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. Vol. 37, № 5. P. 949–956.
11. Lador A., Leshem-Lev D., Spectre G. [et al.]. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017. Vol. 44, № 3. P. 291–297.
12. Goedel A., Plischke C., Schüpke S. [et al.]. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome // *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36, № 45. P. 3202–3210.
13. Guthikonda S., Alviar C. L., Vaduganathan M. [et al.]. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52, № 9. P. 743–749.
14. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T. [et al.]. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012. Vol. 33, № 2. P. 137–142.
15. Hille L., Lenz M., Vlachos A. [et al.]. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18, № 8. P. 2034–2046.
16. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease // *Journal of Clinical Pathology*. 2021. Vol. 74, № 11. P. 750–751.
17. Smęda M., Hosseinzadeh Maleki E., Pelesz A. [et al.]. Platelets in COVID-19 disease: friend, foe, or both? // *Pharmacological Reports*. 2022. Vol. 74, № 6. P. 1182–1197.
18. Mutschler D. K., Larsson A. O., Basu S. [et al.]. Effects of mechanical ventilation on platelet microparticles in bronchoalveolar lavage fluid // *Thrombosis Research*. 2002. Vol. 108, № 4. P. 215–220.
19. Papadopoulou A., Musa H., Sivaganesan M. [et al.]. COVID-19 susceptibility variants associate with blood clots, thrombophlebitis and circulatory diseases // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, № 9. P. e0256988.

References

1. Zucker-Franklin D., Philipp C.S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(1):69–74.
2. Bozza F.A., Shah A.M., Weyrich A.S. et al. Amicus or adversary: Platelets in lung biology, acute injury, and inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2009;40(2):123–134.
3. Kungurova V.V., Khasanyanova S.V. To the issue of megakariocytosis in the vessels of microcirculation in various types of death (according to forensic histological studies). *Problemy ekspertizy v meditsine = Examination problems in medicine*. 2015;15(1-2): 15–17. (In Russ.)

4. Lefrançois E., Looney M.R. Platelet biogenesis in the lung circulation. *Physiology*. 2019;34(6):392–401.
5. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in lung biology. *Annual Review of Physiology*. 2013;75:569–591.
6. Angenieux C., Maitre B., Eckly A. et al. Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148064.
7. Ibrahim H., Schutt R.C., Hannawi B. et al. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2122–2129.
8. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109(5):846–853.
9. Wysokinski W.E., Tafur A., Wu Y. et al. Platelet-predominate gene expression and reticulated platelets in nonvalvular atrial fibrillation: Effect of pulmonary veins isolation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2018;29(3):412–420.
10. Armstrong P.C., Hoefer T., Knowles R.B. et al. Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(5):949–956.
11. Lador A., Leshem-Lev D., Spectre G. et al. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017;44(3):291–297.
12. Goedel A., Plischke C., Schüpke S. et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2015;36(45):3202–3210.
13. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M. et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(9):743–749.
14. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T. et al. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;33(2):137–142.
15. Hille L., Lenz M., Vlachos A. et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):2034–2046.
16. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2021;74(11):750–751.
17. Smęda M., Hosseinzadeh Maleki E., Pełesz A. et al. Platelets in COVID-19 disease: friend, foe, or both? *Pharmacological Reports*. 2022;74(6):1182–1197.
18. Mutschler D.K., Larsson A.O., Basu S. et al. Effects of mechanical ventilation on platelet microparticles in bronchoalveolar lavage fluid. *Thrombosis Research*. 2002;108(4):215–220.
19. Papadopoulou A., Musa H., Sivaganesan M. et al. COVID-19 susceptibility variants associate with blood clots, thrombophlebitis and circulatory diseases. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256988.

Информация об авторах / Information about the authors

Надежда Ивановна Микуляк

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Илья Александрович Сорокин
студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: iluh30072001@yandex.ru

Лариса Александровна Сорокина
кандидат медицинских наук,
заведующий клинико-диагностической
лабораторией, Областная
психиатрическая больница имени
К. Р. Евграфова (Россия,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 28)

E-mail: sorlora@mail.ru

Александр Сергеевич Кинзирский
доктор медицинских наук, профессор
кафедры физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: akinz@inbox.ru

Екатерина Дмитриевна Костригина
старший преподаватель кафедры
челюстно-лицевой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kostriginaed1987@yandex.ru

И'ya A. Sorokin
Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Larisa A. Sorokina
Candidate of medical sciences, head
of the Clinical and Diagnostic Laboratory,
K.R. Evgrafov Regional Psychiatric
Hospital (28 Lermontova street,
Penza, Russia)

Aleksandr S. Kinzirskiy
Doctor of medical sciences, professor
of the sub-department of human physiology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ekaterina D. Kostrigina
Senior lecturer of the sub-department
of maxillofacial surgery, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 10.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.06.2023

Принята к публикации / Accepted 11.07.2023