

На правах рукописи

Бурдиенко

Бурдиенко Татьяна Олеговна

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ COVID-19,
РЕАЛИЗУЕМЫЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫМИ
КОАГРЕГАТАМИ**

3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фефелова Елена Викторовна

Официальные оппоненты:

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, г. Санкт-Петербург

Власова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, г. Саранск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

Защита состоится «__» июля 2025 года в __⁰⁰ на заседании диссертационного совета 21.2.007.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; <http://chitgma.ru>)

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. COVID-19 – первая пандемия, с которой человечество столкнулось в текущем столетии [Y.C. Liu, 2020]. Согласно официальной статистике, новым коронавирусом заразились в мире 704 753 890 человек, умерло – 7 010 681 (данные на апрель 2024 года) [www.coronavirus-graph.ru]. От 3 до 20% заболевших COVID-19 госпитализировались [M.M. Lamers, 2022], значительная часть из них (10–30%) нуждалась в интенсивной терапии [S. Mahajan, 2021]. Причиной летального исхода у пациентов с COVID-19 чаще являлась дыхательная недостаточность (53%) [A.A. Лебедева, 2021; M. Ackermann, 2020; L. Gattinoni, 2020], дыхательная недостаточность в сочетании с сердечной недостаточностью (33%) [Н.П. Александрова, 2020], повреждение миокарда и недостаточность кровообращения (7%) [P.G. Gibson, 2020; J.Y. Li, 2021]. Триггером вышеописанных состояний был иммунотромбоз. Иммунотромбоз – это сложный защитный механизм, запускаемый иммунной системой организма в ответ на инфекцию или повреждение тканей, в результате которого образуются микротромбы, изолируя таким образом очаг воспаления и предотвращая распространение патогенов (бактерий, вирусов, грибов) по организму [A. Bonaventura, 2021; S. Sharma, 2022]. Этот процесс тесно связан с взаимодействием клеток иммунной системы, включая нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, и факторов системы гемостаза (коагуляционного каскада). Понимание патогенетических влияний лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов (ЛТК) в механизмах COVID-19 даст возможность для оценки прогноза заболевания и своевременной коррекции патогенетического лечения.

Степень разработанности темы исследования. Известно, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, отрицательно влияет на эндотелий системы микроциркуляции, изменяя целостность сосудистого барьера, вызывая эндотелиальное воспаление и способствуя прокоагулянтному состоянию [J.F. Vermejo-Martin, 2020; L.A. Teuwen, 2020]. Однако механизмы, лежащие в основе развития данных процессов, остаются недостаточно изученными. Требуется уточнение ключевых патогенетических звеньев, способствующих их прогрессированию. Необходимо выявление формирующихся патологических кругов, определение потенциальных терапевтических мишеней и установление достоверных прогностических маркеров.

Bonaventura A. с соавторами (2021) высказали гипотезу, что дисфункция эндотелия и иммунотромбоз играют ключевую роль в патогенезе COVID-19. Известно, что тяжесть заболевания COVID-19 коррелирует с уровнем нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов (НТК) в крови [A. Le Joncour, 2020]. При этом нет объяснения данному процессу. Hottz E. и коллеги (2020) показывают, что, вступая в коаграты во время COVID-19, моноциты усиливают экспрессию тканевого фактора в когорте пациентов с тяжелой формой, что вносит существенный вклад в процесс гиперкоагуляции [E.D. Hottz, 2020]. Исследования в данном направлении не затронули лиц с легкой и средней

степенью тяжести COVID-19. Учитывая вышеизложенное, изучение патогенетических механизмов иммунотромбоза при различной степени тяжести COVID-19 представляется своевременным и актуальным.

Цель работы: установить патогенетическое значение лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в развитии иммунотромбоза при COVID-19.

Задачи исследования:

1. Определить число различных подтипов лейкоцитов крови, фенотипические и количественные характеристики лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов с COVID-19 с учетом степени тяжести и сроков заболевания.

2. Установить концентрацию интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и молекул адгезии (P-selectin, PSGL-1, ICAM-1, VCAM-1, sCD40L) в крови у пациентов с COVID-19, а также определить корреляционные взаимосвязи уровня изучаемых белков и количества различных лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в зависимости от тяжести течения заболевания.

3. Исследовать показатели системы гемостаза и фибринолиза (фибриноген D, фибриноген по Клаусу, тканевой фактор, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1, D-димер) у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания.

4. Оценить взаимосвязи лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов с лабораторными показателями иммунотромбоза у пациентов с COVID-19.

Научная новизна

Проведенное исследование вносит вклад в понимание патогенетических механизмов формирования иммунотромбоза, реализуемого лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами при COVID-19.

Впервые показано, что независимо от степени тяжести COVID-19, наблюдается изменение числа гетероагрегатов в крови с увеличением количества нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов, снижением числа лимфоцитарно-тромбоцитарных (ЛитК) и моноцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (МТК).

Установлено, что изменение в крови числа гетероагрегатов взаимосвязано с ростом уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β и 6) и дисбалансом молекул адгезии (низким содержанием в сыворотке крови ICAM-1, высоким – P-селектина и его лиганда, секреторной формы CD40L, VCAM-1).

Доказано, что признаки коагулопатии наблюдаются при COVID-19 независимо от степени тяжести течения инфекционного процесса.

Впервые выявлены взаимосвязи между количественными характеристиками лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов, уровнем маркеров воспаления, дисфункции эндотелия и гиперкоагуляции у больных COVID-19, свидетельствующие о новом патогенетическом звене иммунотромбоза, обусловленного сформированными гетероагрегатами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ценность работы заключается в расширении знаний о патогенезе иммунотромбоза, обусловленного образованными в кровеносном русле лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами при COVID-19.

Уточнена роль нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов моноцитарно- и лимфоцитарно-тромбоцитарных гетероагратов в развитии воспаления и коагулопатии при COVID-19.

Полученные сведения, касающиеся выявленных взаимосвязей между большим количеством нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов и меньшим числом моноцитарно- и лимфоцитарно-тромбоцитарных гетероагратов с высоким уровнем интерлейкинов 1 β и 6, молекул адгезии (P-селектина и его лиганда, секреторной формы CD40L, VCAM-1) и низкой концентрацией ICAM-1, показателями системы гемостаза и фибринолиза, независимо от дня заболевания и степени тяжести заболевания, формируют новые знания о механизмах иммунотромбоза при COVID-19.

Обнаруженные новые звенья патогенеза позволят провести своевременные лечебно-диагностические и профилактические мероприятия при COVID-19.

Результаты работы используются при проведении лекционных и практических занятий на лечебном и педиатрическом факультетах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Дизайн работы представлен в виде одномоментного контролируемого открытого исследования пациентов с COVID-19 и контрольной группы. Объект исследования – кровь пациента с новой коронавирусной инфекцией. Предмет исследования – оценка уровня лейкоцитов и их коагратов с тромбоцитами, определение количественного состава некоторых интерлейкинов и молекул адгезии, а также показателей свертывающей системы крови; выявление корреляционных взаимосвязей между количеством коагратов и показателями иммунотромбоза.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Течение COVID-19 сопровождается изменением в крови количества нейтрофильно-тромбоцитарных, моноцитарно-тромбоцитарных и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов, независимо от тяжести течения инфекционного процесса.

2. Изменение числа гетероагратов в крови больных COVID-19 взаимосвязано с ростом провоспалительных цитокинов и дисбалансом молекул адгезии.

3. При COVID-19 лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты являются существенным звеном развития иммунотромбоза.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (номер государственной регистрации АААА-А17-117030310232-5) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 119 от 20.01.2022 г.).

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных лабораторных

исследований, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Материалы исследований обсуждены и доложены на XXII научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2023); III научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и лабораторной диагностики» (Чита, 2023); V Дальневосточном международном медицинском конгрессе-конференции «Фундаментальные исследования в медицине и биологии» (Хабаровск, 2023); VI Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2024); III научно-практической конференции «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики» (Чита, 2024).

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в виде 12 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, одна из которых из перечня изданий, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы, включающего 231 работу, в том числе 37 отечественных и 194 зарубежных. Текст работы иллюстрирован 13 рисунками и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 158 пациентов с COVID-19, которые проходили лечение в моностационаре ГУЗ «Городская клиническая больница №1» города Читы.

Критерии включения:

– определение РНК вируса SARS-Cov-2 в носоглоточных мазках методом ПЦР;

– старше 30 лет и младше 75 лет.

При первичном распределении пациентов на группы критерием деления по длительности течения заболевания выступил кластерный анализ (метод k-средних). Были выделены следующие кластеры: первый кластер включал пациентов, обследованных с 1 по 7 день болезни (n=50), второй кластер – с 8 по 15 день болезни (n=55) и третий кластер – более 16 дней заболевания (n=53).

После проведения лабораторных исследований и статистической обработки данных выяснилось, что значимые изменения происходят в конце

первой и начале второй недели заболевания, поэтому в исследовании мы выбрали забор крови на 6–10 день.

При вторичном распределении пациентов (n=105) на группы критерием деления выступала тяжесть течения COVID-19: группа с легким течением (n=33), группа средней степени тяжести (n=37) и группа с тяжелым течением (в эту же группу включены пациенты с крайне тяжёлым течением, n=35). При этом пациенты с COVID-19, болеющие более 16 дней, в дальнейшее исследование не включались.

Критерии деления пациентов на группы определены согласно с актуальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 7 (03.06.2020).

Общее количество мужчин в группе с COVID-19 – 75 (47%), женщин – 83 (53%). Средний возраст – 51 год [38; 71]. Среди сопутствующей патологии в группе пациентов с новой коронавирусной инфекцией были диагностированы: гипертоническая болезнь (93; 63%), атеросклероз (69; 47%), ИБС (50; 33,7%), сахарный диабет II типа (7; 5%), коморбидное ожирение (38; 26%).

Пациенты средней и тяжелой степени COVID-19 получали терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов в соответствии с клиническими рекомендациями.

Группа контроля сформирована из 40 человек, проходивших обследование в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Чита». Количество мужчин составило 20 (50%), женщин – 20 (50%). Средний возраст лиц, включенных в группу сравнения, 50 лет [39; 70].

Критерии невключения в исследование: лица младше 30 лет и старше 75 лет, не болеющие COVID-19, инфицированные ВИЧ, вирусами гепатитов В и С, с декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, почечной и печеночной недостаточностью, онкопатологией, беременные, с наследственными тромбоцитопениями/патиями, аутоиммунными тромбоцитопениями, агранулоцитозами.

Критерии исключения из исследования: неподтвержденный лабораторно COVID-19, проведение таргетной терапии COVID-19, отказ от участия.

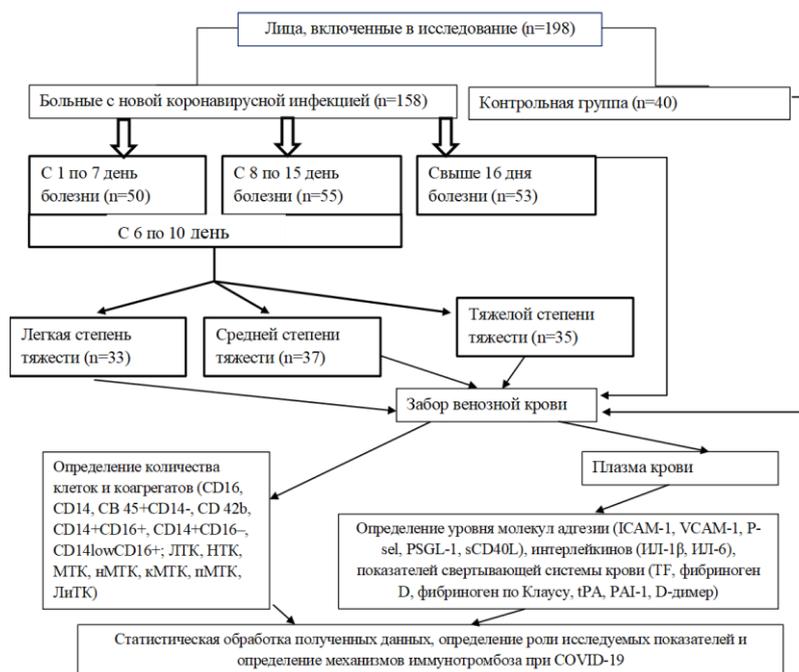


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Определение количества **клеток крови и лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов** проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (BeckmanCoulter, США), оснащенный четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Для выявления основных популяций лейкоцитов, субпопуляций моноцитов и лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов использовались антитела производства Beckman Coulter, США. Определение уровня **ТФ, D-димера, tPA, PAI-1, P-sel, PSGL-1** проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с помощью панели LEGENDplex TM Human Thrombosis Mixand Match Subpanel; количественных характеристик **ИЛ-1β, ИЛ-6, ICAM-1, VCAM-1** и sCD40L с использованием мультиплексной панели LEGEN Dplex™ Human Vascular Inflammation Panel. Исследование уровня **фибриногена** пациентам проводили в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1 города Читы» на анализаторе Sysmex CA-600.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ jamovi (Version 2.4.1) [www.jamovi.org.]. При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов и медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков оценивалась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Принимая во внимание распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1

(Beckman Coulter, США). Процедура множественных сравнений реализовывалась с использованием критериев Крускал-Уоллиса. В случае, когда тест Крускал-Уоллиса показывал наличие статистически значимых различий между группами, проводилась процедура множественных апостериорных попарных сравнений методом Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner). Статистически значимыми считались данные при количественной характеристике случайностей (р-значение) менее 0,05. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественные характеристики клеток крови и коагратов в зависимости от дня заболевания COVID-19

При анализе количества некоторых клеток крови в зависимости от дня заболевания выяснилось, что общее число лейкоцитов не зависело от дня заболевания и находилось в границах референсных значений, однако было ниже, чем у лиц, входящих в контрольную группу: на первой неделе – на 45% ($p_{к-1} < 0,001$), на второй – на 47% ($p_{к-2} < 0,001$).

Количество нейтрофилов на второй неделе заболевания стало ниже на 65 % по сравнению с контролем ($p_{к-2} = 0,013$).

Лимфоцитопения регистрировалась у всех обследованных с COVID-19 по сравнению с группой контроля. Самые низкие показатели лимфоцитов зафиксированы с 1 по 7 день заболевания ($p_{к-1} < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Общее число лейкоцитов, их подвидов и тромбоцитов в зависимости от дня заболевания COVID–19 (кл/мл)

Показатели	Контрольная группа (n=40)	С 1 по 7 день заболевания (n=50)	С 8 по 15 день заболевания (n=55)	Больше 16 дня (n=53)	Критерий Крускал-Уоллиса
	к	1	2	3	
Лейкоциты	9673 (8609; 12650)	5356 (4030; 6235) $p_{к-1} < 0,001$	5172 (4007; 6691) $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 1$	6690 (4936; 7386) $p_{к-3} = 0,111$ $p_{1-3} = 0,714$ $p_{2-3} = 0,499$	$H = 20,582$, $p < 0,001$
Нейтрофилы	5155 (4089; 6385)	3546 (2146; 4268) $p_{к-1} = 0,098$	3361 (1989; 4187) $p_{к-2} = 0,013$	3919 (2562; 6300) $p_{к-3} = 0,877$ $p_{1-3} = 0,969$ $p_{2-3} = 0,732$	$H = 8,961$, $p = 0,032$
Лимфоциты	4665 (3267; 5676)	889 (608; 1358) $p_{к-1} < 0,001$	1254 (884; 1766) $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,116$	1308 (927; 1576) $p_{к-3} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,800$ $p_{2-3} = 0,997$	$H = 32,781$, $p < 0,001$

Примечание:

$p_{к-1,2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении с контрольной группой,
 $p_{1-2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении первой группы с со второй или третьей,

p_{2-3} – значимые статистические различия при сравнении второй группы с третьей.

У заболевших COVID-19 количество нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов по сравнению с группой контроля на первой и второй неделях болезни было выше в три раза ($p_{к-1}=0,001$, $p_{к-2}<0,001$). Повышение уровня нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов можно объяснить тем, что тромбоциты запускают образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (нетоз). Он может привести к каскаду воспалительных реакций, усиливающих вторичную альтерацию окружающих тканей и способствующих микротромбозам, и как следствие к необратимому повреждению легочной, сердечно-сосудистой и почечной систем [S.K. Jorch, 2017]. По совпадению или в силу причинно-следственной связи эти органы поражаются при тяжелом состоянии болезни COVID-19 [R.O. Vonow, 2020].

При сравнении с контрольной группой было меньше число моноцитарно-тромбоцитарных розеток – на 41% в первую неделю ($p_{к-1}=0,001$) и на 43% во вторую ($p_{к-2}<0,001$), и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов на 70% с 1 по 7 день ($p_{к-1}=0,001$) и на 62% с 8 по 15 день ($p_{к-2}=0,012$).

Моноциты и лимфоциты вне зависимости от срока болезни образуют коагрегаты с тромбоцитами гораздо реже, чем в группе контроля. По нашему мнению, это связано с тем, что описанные выше представители лейкоцитарного ряда уходят в ткани для осуществления в первую очередь противовирусной защиты (таблица 2).

Таблица 2 – Числовая характеристика клеточных коагрегатов в зависимости от дня заболевания COVID–19 (кол/мл)

Показатели	Контрольная группа (n=40)	С 1 по 7 день заболевания (n=50)	С 8 по 15 день заболевания (n=55)	Больше 16 дня (n=53)	Критерий Крускал-Уоллиса
	к	1	2	3	
Нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты	478 (361; 585)	1460 (731; 2077) $p_{к-1}=0,001$	1453 (966; 1836) $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,994$	871 (476; 1063) $p_{к-3}=0,732$ $p_{1-3}=0,619$ $p_{2-3}=0,399$	$H=18,154$, $p < 0,001$
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	742 (540; 1010)	442 (273; 574) $p_{к-1}=0,001$	420 (269; 542) $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,981$	288 (152; 544) $p_{к-3}=0,71$ $p_{1-3}=0,839$ $p_{2-3}=0,960$	$H=17,223$, $p < 0,001$
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	238 (162; 334)	71 (46; 95) $p_{к-1}=0,001$	91,2 (69; 140) $p_{к-2}=0,012$ $p_{1-2}=0,215$	80,9 (34; 126) $p_{к-3}=0,056$ $p_{1-3}=0,999$ $p_{2-3}=0,823$	$H=17,351$, $p < 0,001$

Примечание:

$p_{к-1,2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении с контрольной группой,
 $p_{1-2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении первой группы с со второй или третьей,

p_{2-3} – значимые статистические различия при сравнении второй группы с третьей.

Получив вышеописанные результаты, мы решили направить вектор своего исследования на тяжесть течения клинической картины, при этом дату забора материала выбрать в диапазоне конца первой и начала второй недель заболевания.

Количественные характеристики клеток крови и коагратов у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания

Число классических моноцитов (CD14+CD16-) было выше в первой группе в 3 раза ($p_{к-1} < 0,001$), во второй и третьей группах в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p_{к-2} = 0,003$, $p_{к-3} < 0,001$) (рисунок 2).

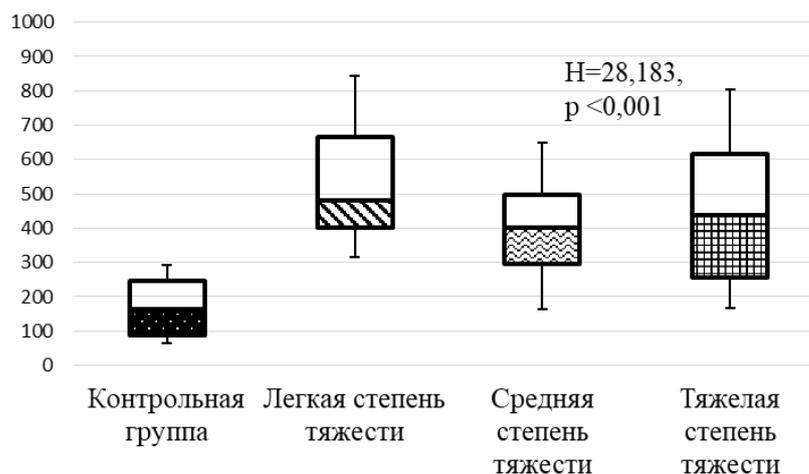


Рисунок 2 – Количество классических моноцитов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кл/мл)

Количество провоспалительных моноцитов (CD14^{low}CD16⁺) было ниже в группе с тяжелым течением в 5 раз по сравнению с контрольной ($p_{к-1} = 0,002$) и группой со среднетяжелым течением ($p_{2-3} = 0,027$) (рисунок 3).

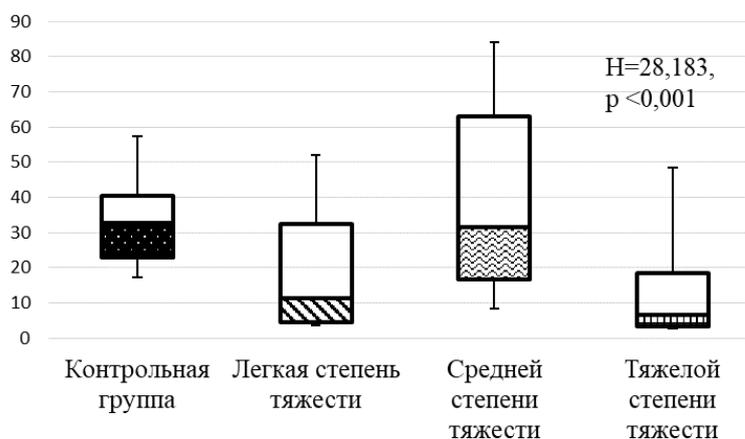


Рисунок 3 – Число провоспалительных моноцитов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (к/мл)

Во всех исследуемых группах число лимфоцитов было меньше, чем в контрольной группе: в первой и во второй группах в 2,5 раза ($p_{к-1} < 0,001$, $p_{к-2} < 0,001$).

$p_2=0,003$), в третьей в 3,3 раза ($p_{к-3}<0,001$). Между группами с легким течением и тяжелым течением этот показатель также отличался в 1,3 раза ($p_{1-3}=0,027$) (рисунок 4).

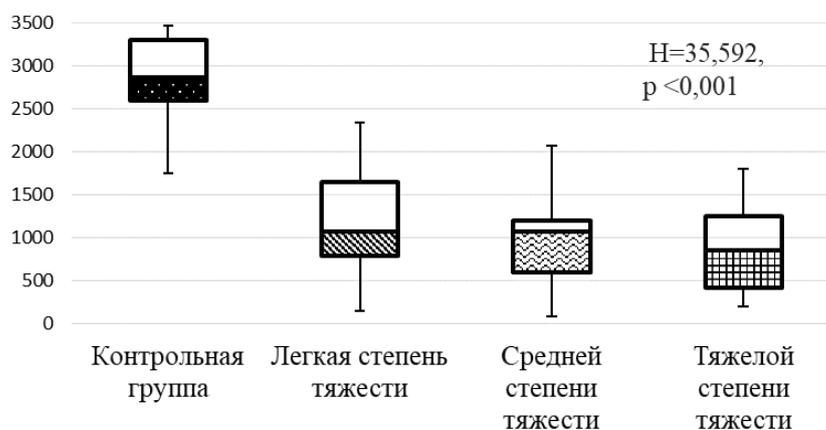


Рисунок 4 – Количество лимфоцитов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (к/мл)

Число тромбоцитов было наименьшим в третьей группе, где оно отличалось в 1,5 раза от контрольной ($p_{к-1}=0,026$) и от первой группы ($p_{1-3}=0,020$).

Количество нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов было больше во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля: в первой и третьей группах в 3 раза ($p_{к-1}=0,001$, $p_{к-3}<0,001$), а во второй группе в 3,5 раза ($p_{к-2}=0,001$) (рисунок 5).

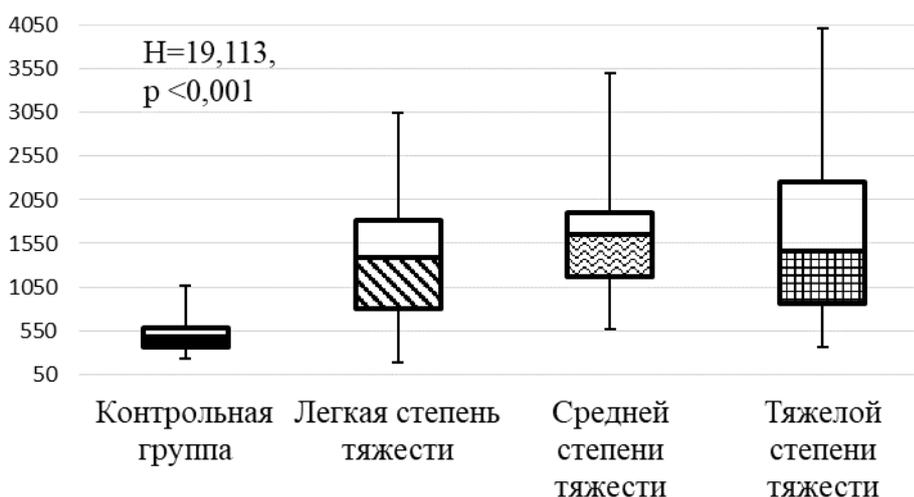


Рисунок 5 – Число нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кол/мл)

Количество моноцитарно-тромбоцитарных коагратов было меньше во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля: в первой группе в

1,7 раза ($p_{к-1}=0,001$), во второй и третьей группах в 2,3 раза ($p_{к-2}<0,001$; $p_{к-3}<0,001$) (рисунок 6).

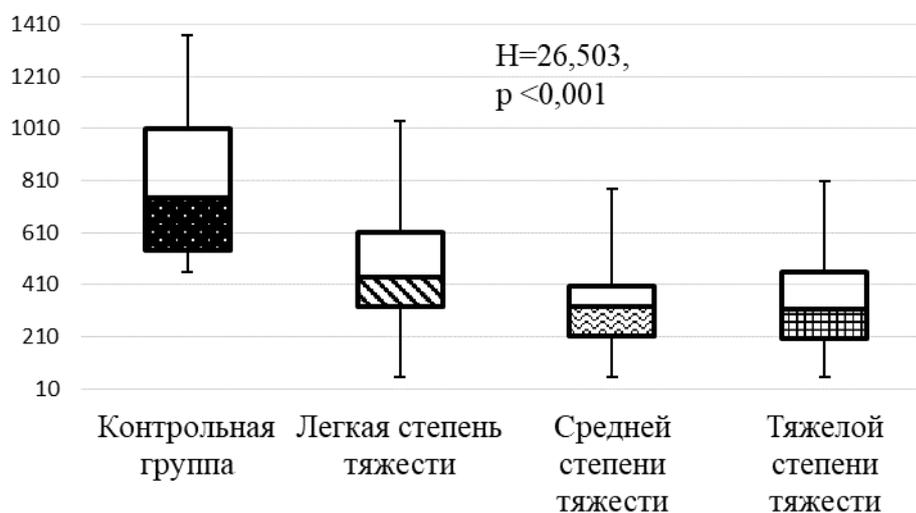


Рисунок 6 – Количество моноцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кол/мл)

Наименьшие показатели были за счет коагрегатов с классическими (кМТК) и провоспалительными подфракциями моноцитов (пМТК) при тех же условиях сравнения, что и выше. Количество коагрегатов с классическими моноцитами в первой группе в 1,4 раза ($p_{к-1}=0,020$), во второй в 1,8 раза ($p_{к-2}<0,001$), в третьей в 2,5 раза ($p_{к-3}<0,001$). При сравнении группы с легким течением и остальными этот показатель также был ниже в 1,2 и 1,7 раза соответственно ($p_{1-2}=0,025$; $p_{1-3}<0,001$) (рисунок 7).

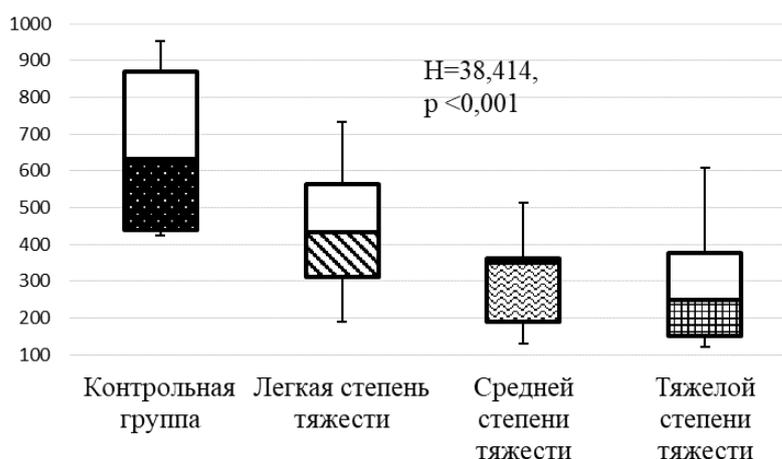


Рисунок 7 – Число тромбоцитарных коагрегатов с классическими моноцитами в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кол/мл)

Провоспалительные моноциты также реже были обнаружены в коагрегатах с тромбоцитами по сравнению с контрольной группой: в первой группе в 6,7 раза ($p_{к-1}<0,001$), во второй в 4 раза ($p_{к-2}=0,050$), в третьей в 12,7 раза

($p_{к-3} < 0,001$). При этом в группе с тяжелым течением данный показатель был в 2 и 3 раза ниже, чем в группах с легким и среднетяжелым течением соответственно ($p_{1-3} = 0,046$; $p_{2-3} = 0,036$) (рисунок 8).

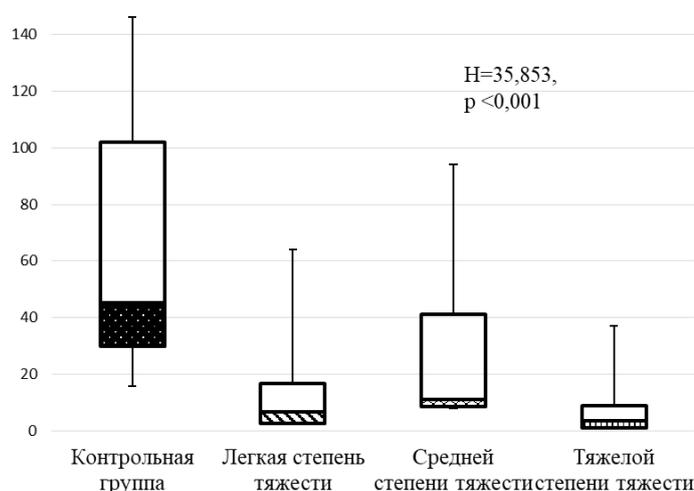


Рисунок 8 – Количество тромбоцитарных коагрегатов с провоспалительными моноцитами в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кол/мл)

В исследуемых группах пациентов с COVID-19 было зафиксировано, что число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов меньше, чем в контрольной: в первой группе в 3 раза ($p_{к-1} = 0,002$), во второй в 2,3 раза ($p_{к-2} = 0,035$), в третьей в 3,6 раза ($p_{к-3} < 0,001$) (рисунок 9).

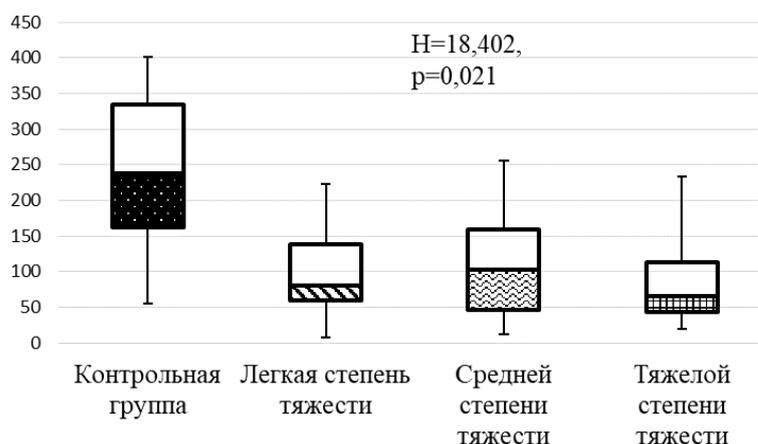


Рисунок 9 – Число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (кол/мл)

Количественные показатели факторов, влияющих на образование лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов

Уровень ИЛ-1 β был выше у всех пациентов с COVID-19 по сравнению с группой контроля. У пациентов с легким течением в 4 раза ($p_{к-1} < 0,001$), со среднетяжелым и тяжелым течением в 7,4 раза и 7 раз ($p_{к-2} < 0,001$; $p_{к-3} = 0,018$).

Концентрация ИЛ-6 была больше по сравнению с группой контроля. В первой группе в 4 раза ($p_{к-1}<0,001$), во второй в 6 раз ($p_{к-2}=0,004$) и в третьей в 5 раз ($p_{к-3}=0,018$) (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень интерлейкинов у пациентов с COVID-19 в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести (пг/мл)

Параметры	Контрольная группа (n=40)	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=37)	Группа 3 (n=35)	Критерий Крускал-Уоллиса
		Легкая степень	Средней степени тяжести	Тяжелой степени	
	к	1	2	3	
ИЛ-1 β	6,0 (5; 8)	24 (22; 57) $p_{к-1}<0,001$	44 (13; 66) $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,993$	41 (30; 49) $p_{к-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,996$ $p_{2-3}=0,984$	H=13,473, $p<0,001$
ИЛ-6	3 (2; 5)	14 (9; 22) $p_{к-1}<0,001$	21 (10; 25) $p_{к-2}=0,004$ $p_{1-2}=0,962$	19 (17; 20) $p_{к-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,942$ $p_{2-3}=0,963$	H=32,664, $p<0,001$

Примечание:

$p_{к-1,2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении с контрольной группой,
 $p_{1-2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении первой группы с со второй или третьей,

p_{2-3} – значимые статистические различия при сравнении второй группы с третьей.

При анализе P-sel и его лиганда PSGL-1 отмечено, что их концентрации были выше в 2,5 раза и в 1,8 раза у всех пациентов с COVID-19 по сравнению с группой контроля ($p_{к-1}=0,006$; $p_{к-2}=0,005$; $p_{к-3}=0,019$); ($p_{к-1}=0,001$; $p_{к-2}=0,006$; $p_{к-3}=0,027$).

Уровень молекул клеточной адгезии ICAM-1 был ниже у инфицированных пациентов по сравнению с контрольной группой. С легким и среднетяжелым течением в 14,5 раза ($p_{к-1}<0,001$; $p_{к-2}<0,001$), с тяжелым течением в 2 раза ($p_{к-3}<0,001$). Разница этого показателя между первыми двумя группами и третьей составляет 7-кратное различие ($p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,047$).

Что касается молекул сосудистой адгезии VCAM-1, их максимальная концентрация у пациентов с тяжелым течением была больше показателей контрольной группы в 1,6 раза ($p_{к-3}=0,025$), первой группы в 8 раз ($p_{1-3}<0,001$).

Уровень молекул sCD40L у пациентов второй группы был в 100 раз больше, чем у лиц контрольной группы ($p_{к-2}<0,001$), в первой и в третьей группах в 70 раз ($p_{к-1}<0,001$) и 68 раз ($p_{к-3}<0,001$) соответственно (таблица 4).

Таблица 4 – Концентрация молекул адгезии у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести, пг/мл

Параметры	Контрольная группа (n=40)	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=37)	Группа 3 (n=35)	Критерий Крускал-Уоллеса
		Легкая степень	Средней степени тяжести	Тяжелой степени	
	к	1	2	3	
P-sel	1718 (1471; 2123)	4296 (2725; 5069) p_{к-1}=0,006	4146 (3602; 5948) p_{к-2}=0,005 p ₁₋₂ =0,836	4138 (3637; 5827) p_{к-3}=0,019 p ₁₋₃ =0,858 p ₂₋₃ =1,000	H=17,364, p <0,001
PSGL-1	1526 (1135; 2179)	2812 (2649; 3142) p_{к-1}=0,001	2890 (2281; 3257) p_{к-2}=0,006 p ₁₋₂ =0,994	2835 (2712; 3072) p_{к-3}=0,027 p ₁₋₃ =0,987 p ₂₋₃ =0,997	H=18,274, p <0,001
ICAM-1	711 (666; 795)	49 (28; 221) p_{к-1}<0,001	49,5 (34; 241) p_{к-2}<0,001 p ₁₋₂ =0,991	345 (227; 425) p_{к-3}<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,047	H=50,581, p <0,001
VCAM-1	557 (465; 657)	111 (71,9; 719) p _{к-1} =0,203	128 (94; 720) p _{к-1} =0,792 p ₁₋₂ =0,913	881 (607; 1137) p_{к-1}=0,025 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,099	H=27,923, p <0,001
sCD40L	544 (408; 597)	37920 (34540; 44256) p_{к-1}<0,001	55008 (36232; 66320) p_{к-2}<0,001 p ₁₋₂ =0,328	36742 (33050; 44385) p_{к-3}<0,001 p ₁₋₃ =0,766 p ₂₋₃ =0,076	H=37,741, p <0,001

Примечание:

p_{к-1,2,3} – значимые статистические различия при сравнении с контрольной группой,

p_{1-2,3} – значимые статистические различия при сравнении первой группы с со второй или третьей,

p₂₋₃ – значимые статистические различия при сравнении второй группы с третьей.

Показатели иммунотромбоза у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Важно, что пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением обследованы на фоне антикоагулянтной терапии, которая сгладила лабораторные и клинические симптомы.

Концентрация фибриногена по Клаусу была больше у всех пациентов с COVID-19 в два раза (p_{к-1}<0,001; p_{к-2}<0,001; p_{к-3}<0,001).

Уровень фибриногена D в первой и во второй группах был выше в два раза (p_{к-1}=0,001; p_{к-2}=0,015), в третьей группе в три раза (p_{к-3}<0,001). Разница между группой с тяжелым течением и остальными определена полуторакартковой величиной (p₁₋₃=0,001; p₂₋₃=0,018) (таблица 5).

Таблица 5 – Фибриноген у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести, гр/л

Параметры	Контрольная группа (n=40)	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=37)	Группа 3 (n=35)	Критерий Крускал-Уоллиса
		Легкая степень	Средней степени тяжести	Тяжелой степени	
	к	1	2	3	
Фибриноген по Клаусу	1,951 (1,672; 2,521)	3,513 (3,987; 4,746) $p_{к-1}<0,001$	4,312 (3,871; 5,322) $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,262$	3,943 (3,384; 4,791) $p_{к-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,254$ $p_{2-3}=0,797$	$H=28,781$ $p < 0,001$
Фибриноген D	2,252 (1,981; 2,483)	4,414 (2,913; 6,741) $p_{к-1}=0,001$	4,523 (3,634; 5,043) $p_{к-2}=0,015$ $p_{1-2}=0,966$	6,791 (5,121; 9,204) $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,018$	$H=38,954$ $p < 0,001$

Примечание:

$p_{к-1,2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении с контрольной группой,

$p_{1-2,3}$ – значимые статистические различия при сравнении первой группы с со второй или третьей,

p_{2-3} – значимые статистические различия при сравнении второй группы с третьей.

Уровень тканевого фактора, который был больше у всех инфицированных пациентов по сравнению с контрольной группой: в первой и во второй группах в 2 раза ($p_{к-1}<0,001$; $p_{к-2}<0,001$), а в третьей в 2,6 раза ($p_{к-3}<0,001$) (рисунок 10). Основная функция тканевого фактора заключается в иницировании образования тромбина из протромбина, что является важным этапом в процессе тромбообразования.

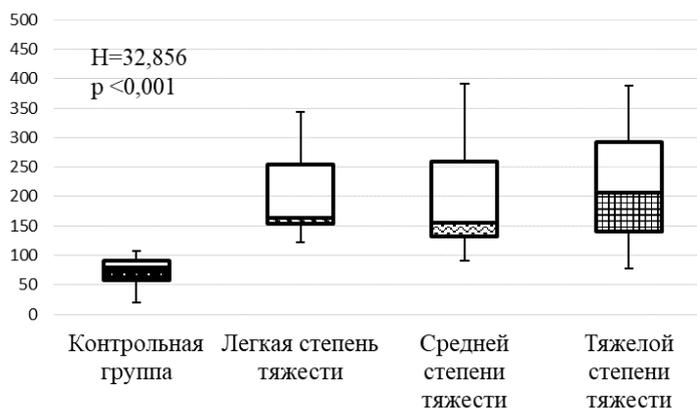


Рисунок 10 – Диаграмма распределения концентрации ТФ (пг/мл) по группам

Концентрация тканевого фактора была больше у всех инфицированных пациентов по сравнению с контрольной группой: в первой и во второй группах в 2 раза ($p_{к-1}<0,001$; $p_{к-2}<0,001$), а в третьей в 2,6 раза ($p_{к-3}<0,001$) (рисунок 11).

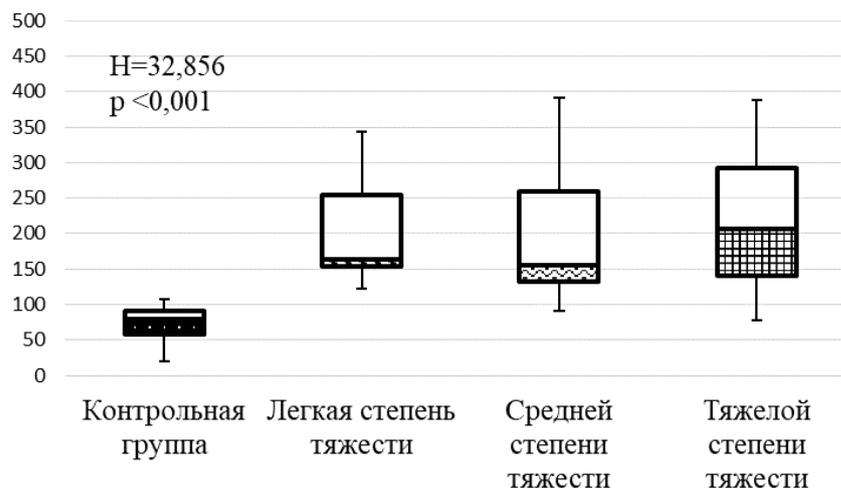


Рисунок 11 – Диаграмма распределения концентрации TF (пг/мл) по группам

В ходе нашего исследования было установлено, что в группах с легким и среднетяжелым течением уровень тканевого активатора плазминогена был больше, чем в группе контроля в 5,5 раза ($p_{к-1} < 0,001$) и в 6 раз выше ($p_{к-2} < 0,001$) соответственно. Это свидетельствует об активном процессе фибринолиза и усиленном распаде уже образовавшихся тромбов. Однако в группе с тяжелым течением этот показатель был наименьшим, хотя и оставался выше контрольного ($p_{к-3} = 0,001$). Разница между второй и третьей группами составила 2,2 раза ($p_{1-3} = 0,005$), что указывает на истощение тканевого активатора плазминогена в условиях более тяжелого течения заболевания (рисунок 12).

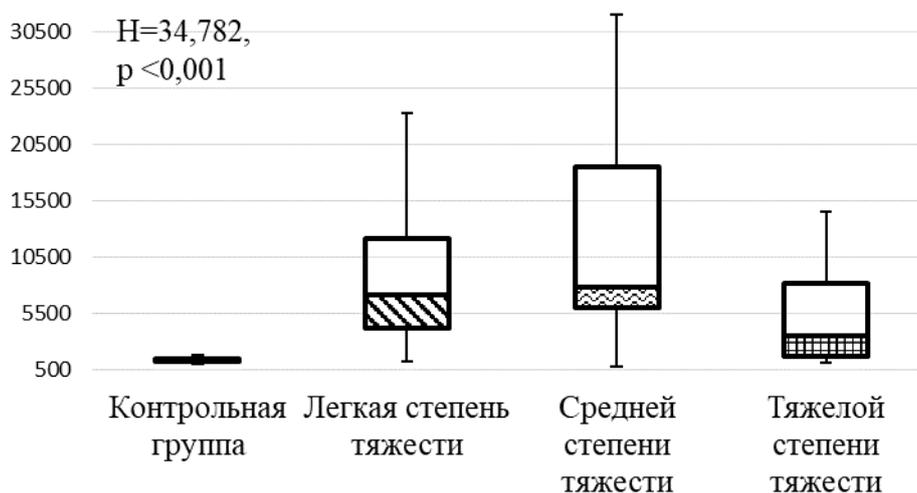


Рисунок 12 – Диаграмма распределения концентрации tPA (пг/мл) по группам

В нашем исследовании показатель ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у пациентов в группе с легким течением был максимальным, превышая контрольные значения в 57,4 раза ($p_{к-2} < 0,001$). В первой и третьей группах также была выше концентрация этого показателя в 29,6 раза ($p_{к-1} < 0,001$) и в 12 раз ($p_{к-3} = 0,001$) соответственно. В третьей группе уровень PAI-1 в 2,4 раза ($p_{1-3} = 0,004$)

ниже по сравнению с первой группой и в 5 раз по сравнению со второй ($p_{2-3}=0,001$), что свидетельствует об истощении данного показателя (рисунок 13).

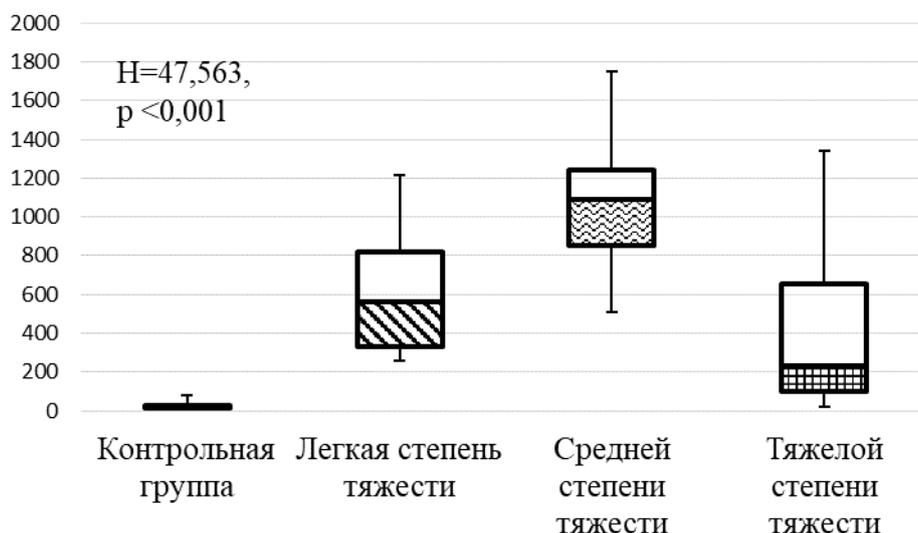


Рисунок 13 – Диаграмма распределения уровня PAI-1 (нг/мл) по группам

Уровень D-димера был больше по сравнению с контрольной группой в первой группе в 2,4 раза ($p_{к-1}<0,001$), во второй в 4,1 раза ($p_{к-2}<0,001$) и в третьей в 3 раза ($p_{к-3}<0,001$), что указывает на развитие гиперкоагуляции. Однако низкая концентрация у пациентов с тяжелым течением по сравнению со среднетяжелым в 1,3 раза ($p_{1-3}=0,033$) свидетельствует не о снижении тромбообразования, а о декомпенсации антикоагулянтной системы (рисунок 14).

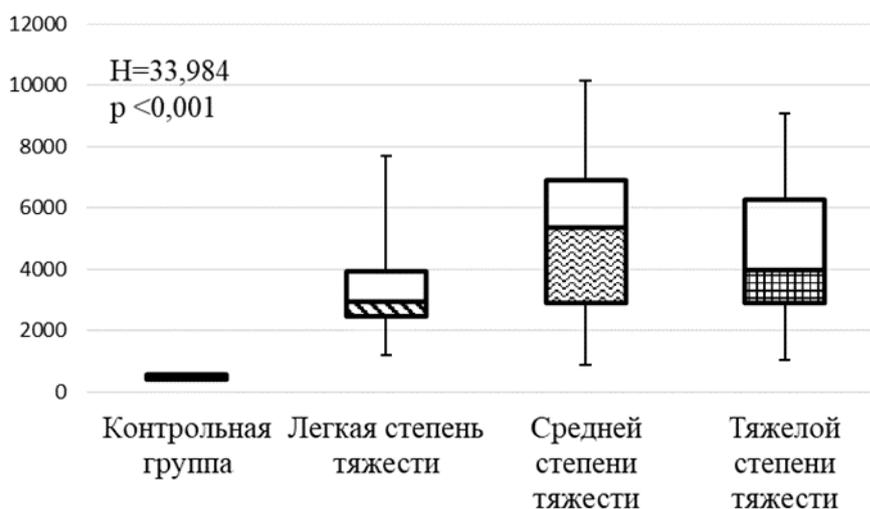


Рисунок 14 – Диаграмма распределения уровня D-димера (нг/мл) по группам

Взаимосвязи лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов с исследуемыми показателями

В группе контроля выявлена положительная умеренная корреляционная связь между ЛТК и молекулами sCD40L и отрицательная умеренная с PAI-1.

Аналогичная отрицательная связь была и у тромбоцитарных коагрегатов с неклассическими моноцитами.

У пациентов с легким течением COVID-19 появляются умеренные положительные корреляционные связи между ИЛ-1 и четырьмя видами коагрегатов: ЛТК, МТК, кМТК и ЛиТК. Параллельно с ИЛ-6 такие же связи, кроме ЛиТК. Одновременно у ЛиТК появляются умеренные отрицательные корреляции с молекулами ICAM-1, VCAM-1, фибриногеном D и TF.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 фокус корреляционных связей смещается с воспаления на систему свертывания крови. Так появляются умеренные положительные корреляционные связи между ЛТК, пМТК и tPA, между ЛТК, НТК, пМТК и PAI-1, между пМТК и фибриногеном по Клаусу.

Можно отметить, что у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 эти связи усиливаются и появляются новые умеренные положительные корреляционные связи между ЛТК, НТК и фибриногеном по Клаусу (рисунок 15). Вышеописанные механизмы отражены в схеме патогенеза (рисунок 16).

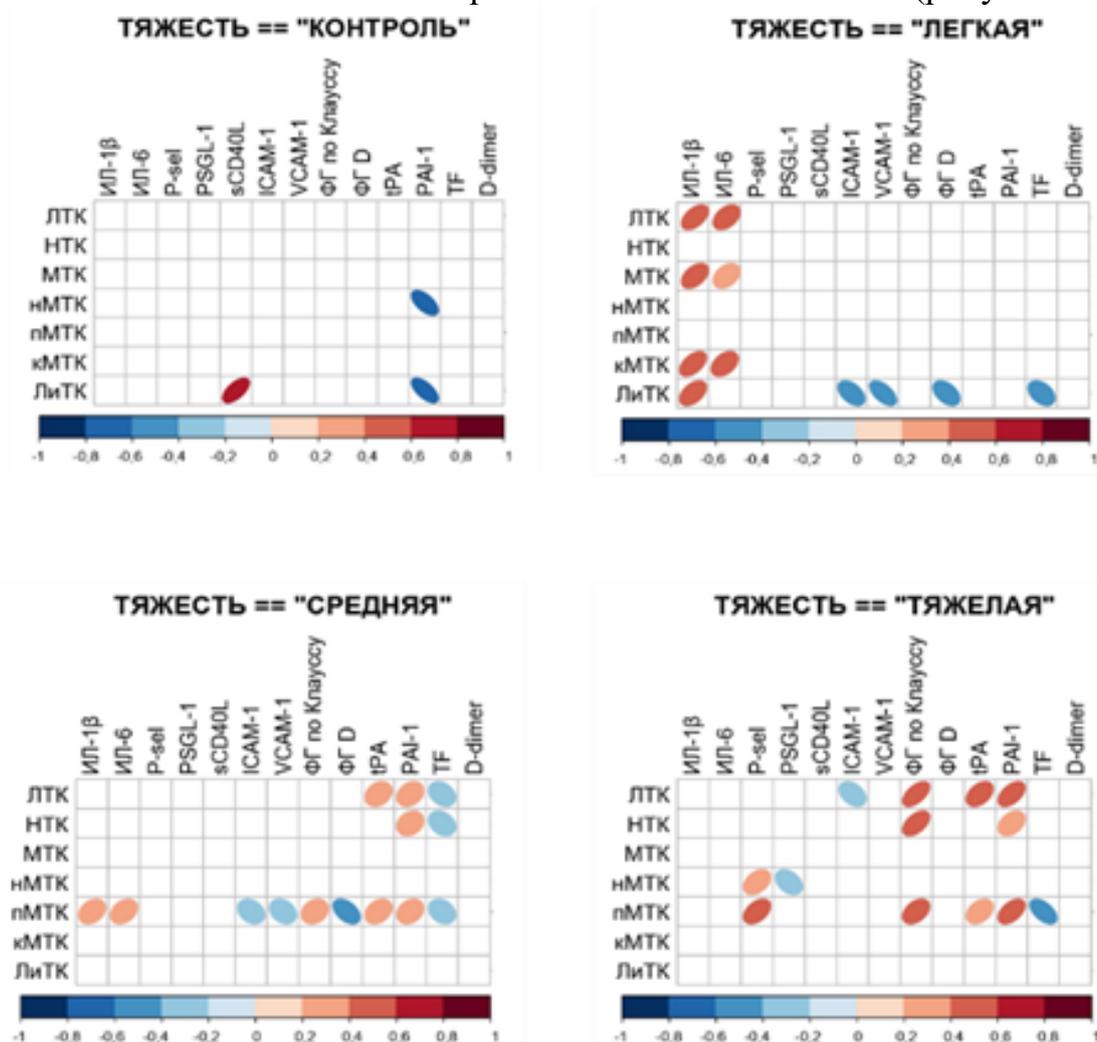


Рисунок 15 – Корреляционные связи лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов

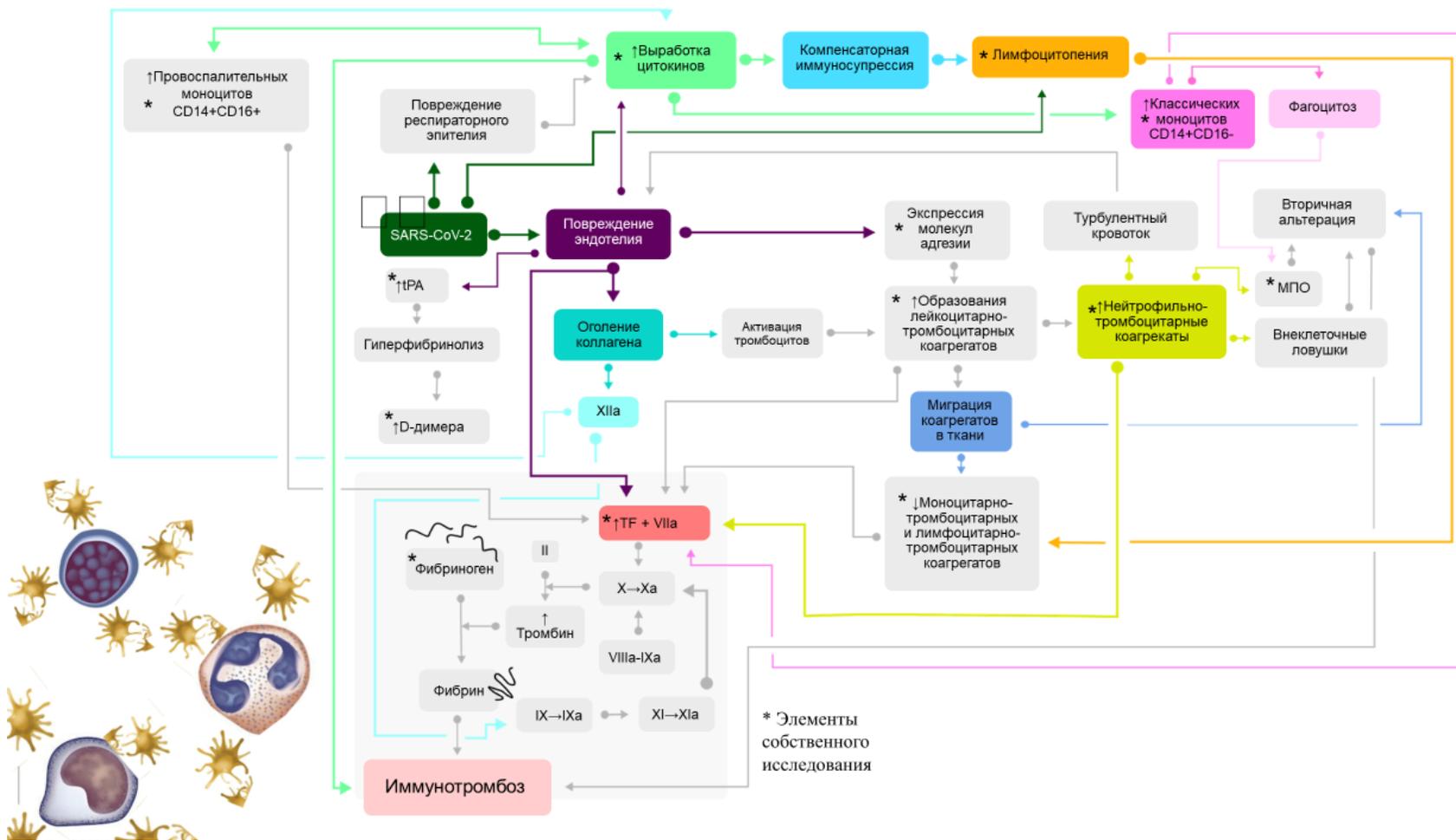


Рисунок 16 – Механизмы имунотромбоза при COVID-19, опосредованные лейкоцитарно-тромбоцитарными коагрегатами

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изученные клетки периферической крови и лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты играют ключевую роль в развитии иммунотромбоза у пациентов с COVID-19. При повреждении вирусом SARS-CoV-2 клеток респираторного эпителия, альвеолоцитов I порядка, эндотелиоцитов и др. активируется врожденное и адаптивное звено иммунного ответа [L. Gattinoni, 2020]. В результате чего образуются лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты. Образование коагрегатов ведет к повышению вязкости крови и ее турбулентному течению. Нейтрофильно-тромбоцитарные розетки участвуют в развитии иммунотромбоза двумя путями: через образование ловушек (нетоз), что приводит к гиперкоагуляции; а также через процесс фагоцитоза, который сопровождается выделением активных форм кислорода, протеаз и др., приводя к вторичной альтерации [Бурдиенко Т.О., 2024]. Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты способствуют повышению экспрессии молекул адгезии, увеличивая адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Вступая в коагрегаты, клетки активируются и начинают секрецию различных БАВ, которые могут повреждать эндотелий, что сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки и вязкости крови [Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В., 2024]. Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты секретируют ТФ и снижают фибринолиз, что в конечном итоге приводит к гиперкоагуляции. В совокупности эти механизмы оказывают значительное влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ, усугубляя патологическое состояние и осложняя процесс выздоровления.

ВЫВОДЫ

1. При COVID-19 в крови отмечается низкое количество моноцитарно-тромбоцитарных (420 в 1 мкл против 742 группы контроля, $p < 0,001$) и лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (91,2 коагрегатов в 1 мкл против 238, $p = 0,001$), высокое число нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов (1453 гетероагрегатов и 478 соответственно, $p < 0,001$) к 8 дню заболевания.
2. Независимо от степени тяжести заболевания в крови число коагрегатов было ниже с моноцитами в 2 раза ($p < 0,001$), с лимфоцитами – в 3 раза ($p = 0,002$); количество нейтрофильных гетероагрегатов было выше относительно группы контроля в 3 раза ($p = 0,001$). У больных с тяжелой степенью COVID-19 присоединяются тромбоцитопения и низкий уровень провоспалительных моноцитов.
3. Концентрация в крови ИЛ-1 β и ИЛ-6 более 4 раз ($p < 0,001$), P-sel и PSGL-1 в 2 раза ($p < 0,001$), sCD40L в 100 раз ($p < 0,001$), VCAM-1 в 1,6 раза ($p = 0,025$) была выше, а уровень ICAM-1 ниже у исследуемых пациентов по сравнению с группой контроля, а также относительно пациентов при нетяжелом (в 14,5 раза, $p < 0,001$) и тяжелом течении инфекции (в 2 раза, $p < 0,001$). У больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести выявлены сильные

корреляционные связи между концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и числом лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов.

4. У больных при COVID-19 в крови содержание фибриногена, тканевого фактора в 2 раза ($p < 0,001$), тканевого активатора плазминогена в 6 раз ($p < 0,001$), ингибитора активатора плазминогена-1 в 57,4 раза ($p < 0,001$), D-димера в 3 раза ($p < 0,001$) было выше относительно контроля, свидетельствуя о наличии коагулопатии во всех группах пациентов. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между уровнями показателей гемостаза, фибринолиза и числом лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в группах со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

5. Тромботические осложнения при COVID-19 связаны с образованием нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов, но не лимфоцитарно-тромбоцитарных и моноцитарно-тромбоцитарных коагратов. Это предполагает патогенетическое значение нейтрофильно-тромбоцитарных коагратов в развитии иммуотромбоза при COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России:

1. Бурдиенко Т.О. Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией / Т.О. Бурдиенко. – DOI 10.29413/ABS.2024-9.4.9 // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 4. – С. 75-82. (Scopus)
2. Лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты в патогенезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки / Т.О. Бурдиенко, Е.В. Фефелова, К.Г. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.36604/1998-5029-2024-92-47-53 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – Вып. 92. – С. 47-53.
3. Роль лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе коагулопатии у пациентов с COVID-19 / Т.О. Бурдиенко, Т.В. Гайдукова, Е.В. Фефелова [и др.]. – DOI 10.35177/1994-5191-2024-2-3 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 17-22.
4. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пациентов, инфицированных SARS-COV-2 / Т.О. Бурдиенко, Е.В. Фефелова, К.Г. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.25557/2310-0435.2024.01.41-48 // Патогенез. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 41-48.
5. Динамика тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов у пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от дня и степени тяжести заболевания / Т.О. Бурдиенко, Е.В. Фефелова, К.Г. Шаповалов [и др.]. – DOI 10.14427/jraai.2023.4.34 // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 4. – С. 34-41.

Публикации в прочих изданиях:

6. Гусев А.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты в норме и патологии / А.В. Гусев, Т.О. Бурдиенко // Персонализированная медицина с точки зрения

патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики : III ежегодная научно-практическая конференция с международным участием : сборник статей, 28-30 ноября 2024 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2024. – С. 81-85. – ISBN 978-5-904934-67-5. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.

7. Влияние нейтрофильно-тромбоцитарных и моноцитарно-тромбоцитарных коагребатов на эндотелиальную дисфункцию у пациентов, инфицированных SARS-COV-2 / Т.О. Бурдиенко, Е.В. Фефелова, К.Г. Шаповалов [и др.] // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы : IV всероссийская научно-практическая конференция с международным участием : сборник материалов / под редакцией А.В. Колсанова [и др.]. – Самара : НИЦ LJournal, 2024. – С. 210-215. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_74502609_53711526.pdf (дата обращения: 10.05.2024).

8. Исследование количества лимфоцитов и их субпопуляций у больных стабильной стенокардией на фоне заболевания COVID-19 / С.В. Михалев, С.В. Харин, Т.О. Бурдиенко [и др.] // Актуальные проблемы патофизиологии и лабораторной диагностики : III научно-практическая конференция с международным участием : сборник научных статей, 29-30 ноября 2023 г. – Чита, 2023. – С. 184-189. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-57-6.

9. Burdienko T.O. Changes in T-lymphocyte-platelet coagulants in patients with severe COVID-19 / T.O. Burdienko ; supervised by: E.V. Fefelova, Yu.G. Solovieva // Медицина завтрашнего дня : материалы XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 18-21 апреля 2023 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 435-436. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-54-5.

10. Бурдиенко Т.О. Динамика т-лимфоцитарно-тромбоцитарных коагребатов у пациентов с тяжелым течением COVID-инфекции / Т.О. Бурдиенко, Е.В. Фефелова // II ежегодная Научная сессия ФГБОУ ВО ЧГМА : сборник научных трудов, 4 октября 2023 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 95-96. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-55-2.

11. Бурдиенко Т.О. Обзор литературы: вклад моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов в гиперкоагуляцию, воспаление и тяжесть заболевания COVID-19 / Т.О. Бурдиенко // Актуальные проблемы патофизиологии : международная научно-практическая конференция : сборник научных статей, г. Чита, 11 ноября 2022 г. / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 36-39. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-49-1.

12. Бурдиенко Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе дисфункции эндотелия при COVID-19 / Т.О. Бурдиенко // Актуальные проблемы патофизиологии : сборник научных статей научно-практической конференции, г. Чита, 3 ноября

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ	– интерлейкин
ЛТК	– лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты
ЛиТК	– лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты
МТК	– моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты
кМТК	– тромбоцитарные коагрегаты с классическими моноцитами
пМТК	– тромбоцитарные коагрегаты с провоспалительными моноцитами
НТК	– нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты
COVID-19	– coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года
ICAM-1	– intracellular adhesion molecule-1, молекула клеточной адгезии-1
PAI-1	– plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена-1
P-sel	– P-селектин
PSGL-1	– glycoprotein ligand of P-selectin 1, гликопротеиновый лиганд P-селектина 1
TF (ТФ)	– tissue factor, тканевой фактор
tPA	– tissue plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена
VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистого эндотелия