

ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ СЕПСИСЕ

Дивакова Ю. В.¹, Колосков А. В.^{2*}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Эндотелиальные клетки и тромбоциты вовлечены в патогенетические процессы при сепсисе — нерегулируемой реакции организма хозяина в ответ на инфекцию, приводящие, с одной стороны, к развитию протромботической, а с другой стороны — геморрагической готовности.

Цель — обобщить информацию о механизмах межклеточного взаимодействия между эндотелиоцитами и тромбоцитами при сепсисе.

Основные данные. Развитие полиорганной недостаточности, увеличивающей вероятность неблагоприятного исхода сепсиса, отчасти обусловлено дисфункцией эндотелия, а также вовлечением в патогенетический процесс тромбоцитов. В физиологических условиях анатомически и функционально неповрежденный эндотелий важен для предотвращения микрососудистого тромбоза. Хотя тромбоциты в наибольшей степени связаны с гемостазом, они выполняют множество других функций, включая участие в воспалительных процессах через активацию комплемента, взаимодействие с лейкоцитами и моноцитами, участие в защите хозяина от инфекции и регуляции сосудистого тонуса. Процессы, регулирующие гемостаз, развивались как компонент воспалительной реакции на инфекцию. Многие из этих точек взаимодействия возникают на поверхности эндотелиальных клеток, связывая эндотелиоциты и тромбоциты в инициации и регуляции процессов свертывания крови и воспаления. Различные механизмы могут способствовать прямой и непрямо́й активации тромбоцитов при сепсисе, включая активацию тромбоцитов патогеном, активацию эндотелия и лейкоцитов, вызванную патогеном и воспалением, и активацию тромбоцитов, опосредованную активацией комплемента.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, тромбоциты, сепсис

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дивакова Ю.В., Колосков А.В. Эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие при сепсисе. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 406–418. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>

ENDOTHELIAL-PLATELET INTERACTION IN SEPSIS

Divakova Yu. V.¹, Koloskov A. V.^{2*}

¹City Hospital No 26, 196247, St. Petersburg, Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Endothelial cells and platelets are actively involved in pathogenetic processes in sepsis — an unregulated reaction of the host organism in response to infection, leading, on the one hand, to the development of prothrombotic, and on the other hand, to hemorrhagic readiness.

Aim — to summarize the current information on the mechanisms of intercellular interaction between endotheliocytes and platelets in sepsis.

Main findings. The development of multiple organ failure, which increases the likelihood of an unfavorable outcome of sepsis, is partly due to endothelial dysfunction, as well as the involvement of platelets in the pathogenetic process. Under physiological conditions, an anatomically and functionally intact endothelium is important to prevent microvascular thrombosis. Although platelets are most associated with hemostasis, they perform many other functions, including participation in inflammatory processes through complement activation, interaction with leukocytes and monocytes, participation in host defense against infection, and regulation of vascular tone. There is also abundant evidence that suggests that the processes regulating hemostasis evolved as a component of the inflammatory response to infection. Many of these interaction points occur on the surface of endothelial cells, linking these two cell types, endotheliocytes and platelets, in initiating and regulating blood clotting and inflammation. Various mechanisms may contribute to direct and indirect platelet activation in sepsis, including pathogen-induced platelet activation, pathogen- and inflammation-induced endothelial and leukocyte activation, and complement-mediated platelet activation.

Key words: endothelial cells, platelets, sepsis

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

Financial disclosure: no financial support was received for this study.

For citation: Divakova Yu.V., Koloskov A.V. Endothelial-platelet interaction in sepsis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 406–418 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-406-418>

Сепсис представляет собой опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нерегулируемой реакцией организма хозяина в ответ на инфекцию [1]. Развитие полиорганной дисфункции, увеличивающей вероятность неблагоприятного исхода сепсиса, отчасти обусловлено дисфункцией эндотелия, а также вовлечением в патогенетический процесс тромбоцитов [2]. Хотя тромбоциты в наибольшей степени связаны с гемостазом, они выполняют множество других функций, включая участие в воспалительных процессах через активацию комплемента, взаимодействие с лейкоцитами и моноцитами, участие в защите хозяина от инфекции и регуляции сосудистого тонуса. Эндотелий

сосудов образует поверхность раздела между кровью и паренхимой и необходим для гемостаза и регулирования движения воды, растворенных веществ, газов, макромолекул и клеток [3]. Эндотелий играет важную роль в регуляции процессов свертывания крови [4]. В физиологических условиях анатомически и функционально неповрежденный эндотелий важен для предотвращения микрососудистого тромбоза. Активации процессов свертывания крови препятствуют три основных механизма антикоагуляции: система протеина С, ингибитор пути тканевого фактора и антитромбин (АТ). Эндотелиальные клетки регулирует деятельность всех трех этих систем [4, 5].

В физиологических условиях гликокаликс эндотелиальных клеток играет решающую роль в функции антикоагулянтных белков и в предотвращении нежелательного свертывания крови. Гликокаликс представляет собой гелеобразную структуру, состоящую из связанных с мембраной протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов, выстилающую поверхность эндотелия сосудов [6, 7]. Эндотелиальные клетки также участвуют в гемостазе за счет фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), депонированного в специальных цитоплазматических включениях — тельцах Вейбеля — Паладе, который опосредует начальную адгезию тромбоцитов к участку повреждения сосуда. В физиологических условиях vWF связывается с тромбоцитами и агрегирует их в условиях высокого напряжения сил сдвига жидкости [8]. Сверхкрупные мультимеры vWF обладают высокой степенью тромбогенности, они расщепляются на более мелкие и менее тромбогенные формы с помощью специфической металлопротеазы ADAMTS13 [9]. Когда происходит неблагоприятное событие, позволяющее патогену попасть в кровоток, возникает генерализованное воспаление от воздействия бактериальных компонентов и продуктов распада тканей. В то время как иммунные клетки обеспечивают адекватный ответ на патоген, эндотелий также активируется, направляет и модулирует воспалительный ответ [10]. Существуют доказательства того, что процессы, регулирующие гемостаз, развивались как компонент воспалительной реакции на инфекцию [11–13]. Многие из этих точек взаимодействия возникают на поверхности эндотелиальных клеток, связывая эти два типа клеток — эндотелиоциты и тромбоциты — в инициации и регуляции процессов свертывания крови и воспаления [14–16]. Воспаление стимулирует как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки, используя механизмы, которые влияют как на гемостаз, так и на иммунный ответ [3]. Тромбоциты играют важную роль в образовании тромбов, тем не менее активация тромбоцитов не всегда приводит к образованию протромботической среды [13, 14, 17]. В эксперименте показано, что ответы тромбоцитов на агонисты более разнообразны и сложны, чем это считалось ранее, причем фенотип тромбоцитов, вызванный взаимодействием лиганда с его рецептором, зависит от лиганда, количества лиганда и/или конкретных нижестоящих путей передачи сигнала, связанных с рецептором [13, 18]. Гемостатический и иммуномодулирующий ответы происходят независимо друг от друга [3, 19].

Эндотелиальный гликокаликс является важным регулятором целостности эндотелиального барьера и перемещения лейкоцитов [20]. В гомеостатических условиях слой гликокаликса и молекулы антикоагулянта, продуцируемые эндотелиальными клетками, предотвращают тромбоз микрососудов и поддерживают оп-

тимальную текучесть крови [21]. Занимая положение между кровью и стенкой сосудов, эндотелиальный гликокаликс состоит из мембраносвязанной отрицательно заряженной сети протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов, гликозаминогликанов и прикрепленных белков плазмы [22]. Он регулирует барьерную функцию посредством механотрансдукции, и его изменение может привести к изменению функции эндотелиального барьера [23]. Патологические процессы при сепсисе приводят к изменениям структуры гликокаликса, повреждению эндотелия и дисфункции микрососудов [24]. Однако исследования, посвященные компонентам гликокаликса при сепсисе, немногочисленны. При воспалении гликокаликс разрушается активными формами кислорода, глюкуроонидазами и другими протеазами. Повреждение структуры гликокаликса приводит к синтезу и воздействию молекул адгезии, таких как Р-селектин, Е-селектин и молекулы межклеточной адгезии 1 (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM-1 или CD54), а затем к привлечению лейкоцитов и тромбоцитов [7, 25]. С другой стороны, активированные эндотелиальные toll-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs) индуцируют формирование на эндотелиальных клетках прокоагулянтного фенотипа, который характеризуется уменьшением синтеза ингибитора пути тканевого фактора, активатора тканевого плазминогена и гепарана, а также повышенной экспрессией тканевого фактора и ингибитор активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) [26]. Попадание тканевого фактора в кровь приводит к образованию тромбина, который активирует тромбоциты и превращает фибриноген в фибрин. Активированные тромбоциты могут также ускорять выработку фибрина [2, 27, 28].

Методы визуализации *in vivo* позволили лучше охарактеризовать изменения, происходящие в гликокаликсе при сепсисе. С использованием атомно-силовой микроскопии для проведения наномеханического анализа микрососудов выявлено уменьшение толщины гликокаликса после сепсис-подобных воздействий: ферментативное расщепление, липополисахарид (ЛПС) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [29]. Электронная микроскопия позволила получить трехмерную ультраструктурную визуализацию капиллярного гликокаликса до и после развития эндотоксемии в сердце, почках и печени [30], а также в микроциркуляторном русле легких [31]. Разрушение гликокаликса увеличивает проницаемость макромолекул и адгезию лейкоцитов в микрососудах почек [32]. После острой травмы для восстановления слоя гликокаликса требуется 5–7 дней, но для полного восстановления функции эндотелиальных клеток необходимо значительно больше времени [21, 33].

При тяжелой воспалительной реакции, такой как сепсис, активация воспалительного каскада пато-

геном может привести к автоамплификации продукции цитокинов и цитокиновому шторму. Цитокины — это широкая группа относительно небольших белков (< 40 кДа) (интерлейкинов (ИЛ), хемокинов, интерферонов, ФНО и факторов роста), вырабатываемых и высвобождаемых преимущественно иммунными клетками [34]. В ответе эндотелиальных клеток на цитокины или ЛПС, являющийся компонентом стенки бактериальных клеток, решающую роль играет внутриклеточный сигнальный путь NF- κ B, основным компонентом которого является нуклеарный (транскрипционный) фактор NF- κ B [35]. ЛПС образует комплекс с ЛПС-связывающим белком, который усиливает последующее взаимодействие ЛПС с комплексом, состоящим из CD14, TLR-4 и белка MD-2 (миелоидный фактор дифференцировки 2, известный также как лимфоцитарный антиген 96) [36]. Нисходящие сигнальные пути могут быть условно разделены на два конкурентных пути: TLR4/TRIF (адаптер, реагирующий на активацию toll-подобного рецептора, содержащий TIR-домен, индуцирующий интерферон- β)/IRF3 (интерферон регулирующий фактор транскрипции 3) и TLR4/MyD88/NF- κ B. Путь TLR4/TRIF/IRF3 включает активацию TRIF, интернализацию комплекса TLR4/TRIF внутри эндосом с последующей активацией IRF3 и, в итоге, продукцией интерферона. В то же время активация пути TLR4/MyD88 (ген первичного ответа миелоидной дифференцировки 88)/NF- κ B приводит к фосфорилированию MyD88 и киназ 1 и 4, связанных с рецептором ИЛ-1 (IRAK1 и IRAK4). IRAK, в свою очередь, фосфорилируют фактор 6, связанный с рецептором ФНО (TRAF6), который способствует деградации I κ B (ингибирующего регулятора трансляции сигнала по NF- κ B пути) и транслокации NF- κ B в ядро клетки. Воспалительные цитокины, такие как ФНО- α , могут активировать аналогичные сигнальные пути, приводящие к ядерной транслокации NF- κ B, и дополнительно увеличивать продукцию цитокинов [37]. Хотя иммунные клетки ответственны за выработку большей части цитокинов во время сепсиса, эндотелиальные клетки выступают не только в роли мишени для цитокинов, но также, посредством описанных сигнальных путей, способны секретировать такие цитокины, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и интерферон. Точная роль цитокинов эндотелиального происхождения неясна. Считается, что эндотелиальные клетки вносят вклад в усиление и модуляцию воспалительного каскада и играют важную роль в активации и тонкой настройке местного иммунного ответа [28, 38].

В ответ на воспалительные цитокины, в частности ФНО- α и ИЛ-1 β , экспрессия гликопротеинов семейства интегринов, включая VCAM-1 (васкулярная молекула клеточной адгезии 1 или CD31), PECAM-1 (молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1),

ICAM-1 и ICAM-2 (молекула межклеточной адгезии 2 или CD102), на поверхности эндотелиальных клеток резко возрастает, что является важным этапом в обеспечении и миграции лейкоцитов [21, 35, 39].

На начальной стадии сialiрированные углеводы (сиалил Льюиса (sLeX или CD15s)), обнаруженные на лейкоцитах, слабо прикрепляются к E-селектину и P-селектину, что позволяет лейкоцитам «катиться» по эндотелию. На второй фазе «катящиеся» лейкоциты активируются хемокинами, локально высвобождаемыми макрофагами и эндотелиальными клетками, что обеспечивает более прочную адгезию к ICAM-1 и VCAM-1 и инициирует их трансэндотелиальную миграцию в поврежденные ткани [40, 41]. Хемокины, которые связаны с эндотелием через линейные полисахариды — гепарансульфаты, образуют хемотаксический градиент, направляющий дальнейшую миграцию лейкоцитов. Более того, хемокины (такие как CXCL8 (ИЛ-8), CXCL1 (хемокиновый (мотив CXС) лиганд 1), CXCL2 (β -рецептор ИЛ-8) и CXCL5 (также известен как нейтрофильно-активирующий пептид 78, ENA-78), продуцируемые иммунными и эндотелиальными клетками, способствуют привлечению нейтрофилов из костного мозга и усиливают их адгезию [42, 43]. P-селектин на эндотелиальных клетках не только захватывает лейкоциты и способствует их перемещению по эндотелию, но также активирует интегрины через гликопротеиновый лиганд P-селектина 1 (PSGL-1 или CD162) и вызывает дальнейшую активацию лейкоцитов [28, 44]. Белки, регулирующие ICAM-1, имеют решающее значение для адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Эндотелиальный CD2AP (CD2-ассоциированный белок) ограничивает кластеризацию ICAM-1 и ICAM-1-зависимую трансэндотелиальную миграцию [44]. Аннексин-2 (ANXA2) также ограничивает трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, контролируя пространственное распределение ICAM-1 [45]. Рецептор ICAM-1, мембранный белок LFA-1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов) [46] и Mac-1 (антиген макрофага-1 или рецептор комплемента 3 (CR3)) играют ключевую роль в остановке нейтрофилов и диапедезе соответственно [21, 47].

Являясь наиболее распространенной группой лейкоцитов у человека, нейтрофилы играют важную роль в реализации врожденной иммунной защиты организма в ответ на инфекцию. При сепсисе группы молекул, характерные для патогенов, но отсутствующие в организме хозяина — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) или молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), могут активировать рецепторы распознавания образов (PRR), расположенные в нейтрофилах [48]. Молекулярные паттерны стимулируют миграцию нейтрофилов из циркулирующей крови в инфициро-

ванные ткани. Затем нейтрофилы высвобождают содержимое внутриклеточных гранул, включая миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу и катепсин G. Активированные нейтрофилы также образуют сетевые структуры, содержащие деконденсированную ядерную ДНК, белки нейтрофильных гранул и цитоплазмы, также известные как нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs) [49]. Активация нейтрофилов с помощью этого механизма запускает уникальный процесс гибели нейтрофилов, называемый НЕТозом [50]. НЕТоз отличается от апоптоза или некроза нейтрофилов. Образование NETs зависит от активных форм кислорода. Для производства активных форм кислорода нейтрофилы могут активировать NADPH-оксидазу (NOX) через протеинкиназу C (PKC) и сигнальный путь ERK (Ras-ERK, MAPK/ERK). Активируемая активными формами кислорода пептидиларгининдеиминаза 4 (PAD4) модифицирует специфические остатки аргинина на гистонах H3 и H4 [51], что приводит к отделению линкерного гистона H1 и белка гетерохроматина 1b от нуклеосомной структуры [52] и опосредует деструктуризацию хроматина. Миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза и катепсин G способствуют дальнейшей деструктуризации хроматина, тем самым разрушая ядерную мембрану [53]. Волокна ДНК в итоге вытесняются из клетки, создавая «сеть», которая захватывает патогены, а также другие клетки крови и клеточные белки. Патогены, попавшие в NETs, погибают. NETs опосредуют процесс уничтожения бактерий, вирусов [54, 55] и грибов [56]. Дисфункция NETs приводит к снижению способности организма сопротивляться инфекции [57, 58].

NETs способны захватывать и убивать различные иммунные клетки, включая CD41 и CD81 Т-клетки, В-клетки и моноциты. NETs также могут рекрутировать из циркуляции эритроциты, стимулировать высвобождение vWF из эндотелиальных клеток, увеличивать количество циркулирующего фибриногена и способствовать отложению фибрина, опосредуя тем самым образование венозных тромбов [59]. NETs вносят вклад в состояние свертывающей системы крови, индуцируя экспрессию тканевого фактора захваченными лейкоцитами и моноцитами. NETs способны улавливать тромбоциты и модулировать их активацию, адгезию и агрегацию. Синтез NETs в микроциркуляторном русле способствует образованию там микротромбов [60].

TLRs способствуют образованию NETs. Они представляют семейство связанных с мембраной PRR, которые захватывают PAMP, широко экспрессируемые многими инфекционными организмами. Одним из наиболее изученных PAMP является ЛПС, входящий в состав мембран грамотрицательных бактерий и являющийся основным лигандом TLRs. Тромбоциты

экспрессируют многочисленные рецепторы семейства TLR. TLR4 обнаружен на 60% тромбоцитов, в то время как TLR2 экспрессируется только на небольшой подгруппе тромбоцитов (10–20%), TLR9 обнаружен на 40% покоящихся тромбоцитов человека и может увеличиваться до 60% в активированных тромбоцитах, что указывает на наличие внутриклеточного хранилища TLR9 [61]. Передача сигналов TLR4 тромбоцитов приводит к активации тромбоцитов, высвобождению микрочастиц, богатых ИЛ-1 β , и взаимодействию тромбоцитов с другими клетками [62]. Стимуляция TLR2 тромбоцитов увеличивает поверхностную экспрессию P-селектина и активацию интегрина α IIb β 3 (GP IIb/IIIa), что обеспечивает тромбоцитам возможность прилипать к поверхности нейтрофилов, образуя агрегаты и повышая способность нейтрофилов инактивировать патогены [12, 63]. TLR9 регулирует секвестрацию чужеродной ДНК и поверхностную экспрессию P-селектина в тромбоцитах [64, 65].

Различные механизмы могут способствовать прямой и непрямой активации тромбоцитов при сепсисе, включая активацию тромбоцитов патогеном, активацию эндотелия и лейкоцитов, вызванную патогеном и воспалением, и активацию тромбоцитов, опосредованную активацией комплемента [65]. Адгезия и активация тромбоцитов, активация эндотелиальных клеток сосудов, рекрутирование врожденных иммунных клеток, образование NETs и отложение фибрина — все это способствует повышенной склонности к тромбозу при сепсисе [66, 67]. Иммунотромбоз представляет собой одну из линий защиты хозяина, которая поддерживается несколькими специфическими молекулярными механизмами, направленную на борьбу с распространением и выживанием патогенов. Фактически клетки врожденного иммунитета, особенно моноциты и нейтрофилы, запускают иммунотромбоз путем их локального накопления в микрососудах. Они создают прокоагулянтную поверхность на эндотелиальных клетках микрососудов с локальной экспозицией тканевого фактора, деградацией эндогенных антикоагулянтов и образованием прокоагулянтной матрицы, состоящей из внеклеточных нуклеосом. Рекрутирование тромбоцитов способствует росту тромба и образованию NETs нейтрофилами, что позволяет более эффективно захватывать бактерии в микроциркуляторном русле [2, 68].

Активация тромбоцитов во время тромботических событий тесно связана с активацией комплемента и, следовательно, связана с воспалением. Хондроитинсульфат А, высвобождаемый из α -гранул во время активации тромбоцитов, является идентифицированным медиатором взаимодействий между тромбоцитами и системой комплемента. Это взаимодействие происходит в трех идентифицируемых процессах: взаимодействии тромбоцитов с другими клеточными элементами

(лимфоцитами, моноцитами, базофилами, тучными клетками, нейтрофилами), которые требуют участия комплемента, активации комплемента через классический каскад коагуляции и активации комплемента, независимой от активации коагуляции и комплемент-опосредованного клиренса микробных патогенов [69, 70]. Активация классического каскада коагуляции через «внутренний» путь начинается с комплекса «контактной фазы», состоящего из фактора свертывания (F) XII и связанных с комплементом кофакторов, высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, который расщепляет неактивную форму FXI до активированного FXIa. В этой цепочке взаимодействий образуется FXIIa, который способен катализировать превращение раннего компонента комплемента C1 (C1r2 переходит в C1rs), начиная процесс активации комплемента. Гранулы тромбоцитов содержат ингибитор C1 (C1-Inh) и полифосфат, которые могут ингибировать переход FXII в FXIIa. C1-Inh и полифосфат блокируют активацию комплемента в других точках, вне зоны инициации. Хотя активация комплемента не происходит на поверхности тромбоцитов, тромбоциты экспрессируют рецепторы как для C1q, так и для C3b факторов комплемента, мембранная экспрессия каждого из этих рецепторов увеличивается при активации тромбоцитов. Поскольку оба этих компонента комплемента также связываются с несколькими видами бактерий, тромбоциты могут участвовать в ответе на инфекцию с помощью механизмов связывания, опосредованных комплементом. Это опосредованное комплементом связывание бактерий с тромбоцитами происходит либо классическим, либо альтернативным путем [71, 72]. На проперидин-зависимую активацию комплемента влияет связывание проперидина, высвобождаемого из активированных нейтрофилов, с активированными тромбоцитами [72]. В этой модели связанный с тромбоцитами проперидин опосредует связывание C3 со стимулированными тромбоцитами с последующим промотированием образования конвертазы C3Bb. На активацию комплемента также может влиять механизм, зависимый от P-селектина. При активации тромбоцитов увеличивается экспрессия P-селектина, который связывается с C3b компонентом комплемента. Кроме того, P-селектин имеет девять суши-доменов (модули контрольного белка комплемента), которые являются обычным структурным мотивом во многих комплементсвязывающих белках, таких как CR1, CR2 и фактор H [3, 73].

При сепсисе коагуляционный каскад и воспалительная реакция вместе с повреждением эндотелиальной ткани постоянно вызывают активацию тромбоцитов, которая может дополнительно стимулироваться прямым взаимодействием с патогенами [74]. Тромбоциты прилипают и агрегируют в местах повреждения эндотелия, образуя пробку, которая гарантирует це-

лостность сосудов и предотвращает кровотечение. При повреждении сосудистой стенки тромбоциты немедленно прилипают к субэндотелию, подвергаясь воздействию vWF, коллагена различных типов, фибронектина, фибриногена и других адгезивных молекул, таких как ламинин и тромбоспондин. Адгезию тромбоцитов к поврежденному субэндотелию обеспечивают три типа рецепторов: гликопротеиновый комплекс GPIb-IX-V (рецептор vWF), гликопротеин VI (GPVI) и интегрин $\alpha 2\beta 1$ (рецепторы, обеспечивающие связь с коллагеном) и интегрин $\alpha IIb\beta 3$. Сначала циркулирующие тромбоциты взаимодействуют с vWF, связанным с коллагеновыми волокнами через комплекс GPIb-IX-V, а затем — с коллагеном через интегрин $\alpha 2\beta 1$ и гликопротеин GPVI. Эти взаимодействия обеспечивают временную адгезию тромбоцитов к поверхности обнаженного субэндотелия. Затем тромбоциты могут либо отделиться от субэндотелия, либо закрепиться на нем, изменить свою форму с дисковидной на сферическую. Тромбоциты активируются и выделяют содержимое своих гранул. Эта активация также приводит к конформационным изменениям в интегринах $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha IIb\beta 3$, которые затем могут связываться соответственно с коллагеном и фибриногеном. Эти два интегрин обеспечивают стабильную и прочную адгезию тромбоцитов к субэндотелию. Активация тромбоцитов усиливается растворимыми агонистами, секретруемыми или генерируемыми тромбоцитами, такими как АДФ (аденозиндифосфат), ТХА2 (тромбоксан А2) или тромбином [2, 3]. Повреждение эндотелия бактериальными токсинами приводит к усилению выделения тканевого фактора, который активирует FVII, запуская внешний путь коагуляционного каскада [75]. Тромбин является наиболее эффективным активатором тромбоцитов, способным вызывать изменение их формы, секреции и агрегации. Он также является основным эффектором коагуляции, позволяя превращать фибриноген в фибрин для консолидации тромба [76]. Тромбоксан А2 (ТХА2), синтезируемый в тромбоцитах, представляет собой простагландин, продуцируемый из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и тромбоксансинтазы. Из-за короткого периода полувыведения действие ТХА2 сильно локализовано. Плотные гранулы тромбоцитов содержат высокую концентрацию АДФ, который высвобождается при активации тромбоцитов, усиливает агрегацию тромбоцитов и способствует стабилизации тромба. Взаимодействие растворимых агонистов (АДФ, тромбин и ТХА2) с их семью гетеротримерными трансмембранными доменными рецепторами, связанными с G-белком, генерирует передачу сигналов «изнутри наружу», что приводит к активации интегрин $\alpha IIb\beta 3$. Этот механизм обеспечивает рекрутирование новых тромбоцитов из кровотока в тромб, что влияет на увеличение его размера [2].

Протромботический фенотип эндотелиальных клеток опосредует экзоцитоз сверхкрупных мультимеров vWF из телец Вейбеля — Паладе эндотелиальных клеток и инициирует микротромбообразование [77]. Некоторое количество сверхкрупных мультимеров vWF, экскретированных из эндотелиальной клетки, остается фиксированным к клеточной мембране эндотелиоцита. Под действием силы сдвига крови, сверхкрупные мультимеры vWF разворачиваются в нитевидную (активную) форму. В нормальных условиях сверхкрупные мультимеры vWF быстро расщепляются до менее активных форм металлопротеазой ADAMTS13. Однако при сепсисе медиаторы воспаления, например ИЛ-6, а также нейтрализующие аутоантитела, могут инактивировать металлопротеазу ADAMTS13. Металлопротеаза ADAMTS13 также может ингибироваться плазмином, тромбином, продуктами активированной коагуляции, эластазой гранулоцитов, а также активными формами кислорода. Вместе эти события могут приводить к приобретенному количественному или качественному дефициту ADAMTS13 и повышенному риску развития диссеминированного свертывания крови (ДВС) [9, 28, 78, 79]. Наконец, при сепсисе эндотелий высвобождает повышенное количество PAI-1, подавляя таким образом систему фибринолиза, что также может усиливать дисбаланс между протромботическими и антипротромботическими механизмами и приводить к распространению богатых фибрином микрососудистых тромбов, как это наблюдается при ДВС [80].

Значимым патогенетическим событием при ДВС является чрезмерное образование фибриновых тромбов, приводящее к окклюзии кровеносных сосудов в микроциркуляции и развитию органной недостаточности. Массивное образование фибриновых сгустков приводит к потреблению факторов свертывания крови и тромбоцитов [81]. ДВС было одним из первых механизмов, предложенных для объяснения тромбоцитопении у больных сепсисом. Однако лишь у 15–30% больных с тромбоцитопенией присутствует ДВС, что позволяет предположить, что ДВС может приводить к развитию тромбоцитопении только в некоторых случаях у тяжелобольных [82, 83]. Механизм развития тромбоцитопении при сепсисе еще предстоит полностью понять, но, вероятно, тромбоцитопения возникает из-за комбинации нескольких факторов: повышенного потребления и секвестрации, а также сниженной продукции тромбоцитов [84]. Активация тромбоцитов сокращает продолжительность их жизни, поскольку активированные тромбоциты быстро выводятся из кровотока. В экспериментальных моделях на животных показано, что тромбоцитопения при сепсисе в значительной степени зависит от TLR4, что позволяет предположить, что иммуноопосредованная активация тромбоцитов представляет собой основную причину снижения количества тромбоцитов [85].

Увеличение секвестрации тромбоцитов наблюдается в ранней фазе сепсиса, когда тромбоциты после их активации агрегируют с лейкоцитами, образуя тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты [86]. Агрегаты тромбоцитов и нейтрофилов также могут усиливать тромбоцитопению за счет образования NETs, активирующих тромбоциты [87]. Инфекционные патогены могут прямо или косвенно вызывать тромбоцитопению, стимулируя активацию и агрегацию тромбоцитов. Многие бактерии активируют тромбоциты через рецепторы GPIIb/IIIa или FcγRIIA с привлечением белков плазмы, таких как IgG, компонентов комплемента и фибриногена, другие бактерии напрямую связывают и активируют рецепторы тромбоцитов, такие как GPVI и TLRs, усиливая активацию тромбоцитов и образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [88].

Косвенно, в рамках ответа организма на патоген высвобождение различных антимикробных пептидов может привести к повреждению тканей и разрушению клеток, вызывая воспалительную реакцию, а затем активацию тромбоцитов, с последующим уменьшением их количества [89]. При пневмококковых инфекциях клиренс тромбоцитов увеличивается за счет процесса десИАлирования тромбоцитов, обусловленного высвобождением нейраминидазы. В моделях на животных показано, что сиАлидазы, высвобождаемые или активируемые во время инфекций, гидролизуют сиАлиовую кислоту из гликопротеинов тромбоцитов. ДесИАлирование приводит к экспонированию остатков β-галактозы на тромбоцитах, которые распознаются рецепторами Эшвелла-Морелла на гепатоцитах и, в итоге, приводит к фагоцитозу тромбоцитов в печени [90]. Другим возможным механизмом развития тромбоцитопении является иммунный клиренс и разрушение тромбоцитов. Антипротромботические антитела, такие как антитела к гепарину/тромбоцитарному фактору-4, обнаруживаются у больных бактериальным сепсисом [65, 91].

В качестве причин тромбоцитопении при сепсисе также может рассматриваться гемофагоцитоз. Высказано предположение, что макрофагальный колониестимулирующий фактор и воспалительные цитокины могут играть ключевую роль в инициации гемофагоцитоза путем активации моноцитов и макрофагов [92].

Показано, что количество мегакариоцитов в костном мозге у больных сепсисом и тромбоцитопенией не уменьшается, и продукция тромбоцитов остается неизменной [93]. Более того, увеличение доли незрелых тромбоцитов, абсолютное количество незрелых тромбоцитов и увеличение содержания тромбопоэтина подтверждают эту гипотезу [94, 95]. Увеличение содержания тромбопоэтина может быть результатом уменьшения количества тромбоцитов или увеличения продукции тромбопоэтина в печени медиаторами воспаления. Было высказано предположение, что у боль-

ных тяжелым сепсисом может возникать дефект тромбоцитопоза, однако конкретные механизмы этого явления не ясны [65].

Взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками имеет решающее значение для регуляции гемостаза, элементов иммунного ответа и поддержания целостности сосудов. В условиях воспаления баланс взаимодействия тромбоцитов с эндотелием сме-

щается от процесса, который предотвращает инициирование тромбообразования, к процессу, способствующему тромбозу, но с другой стороны, в ситуации глубокой тромбоцитопении появляются геморрагические риски. Лучшее понимание механизмов эндотелиально-тромбоцитарного взаимодействия при сепсисе обеспечит перспективу для получения оптимальных решений в управлении данной клинической ситуацией [2, 3].

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Vardon-Bouines F., Ruiz S., Gratacap M.P., et al. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
3. van der Poll T., Parker R.I. Platelet activation and endothelial cell dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36(2): 233–53. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.11.002.
4. Opal S.M., van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med*. 2015; 277(3): 277–93. DOI: 10.1111/joim.12331.
5. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149: 38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
6. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
7. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(2): 283–94. DOI: 10.1111/jth.14371.
8. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80.
9. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS-13. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
10. Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*. 2001; 29(7 Suppl): S21–7. DOI: 10.1097/00003246-200107001-00011.
11. Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(11): 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730.
12. Jenne C.N., Kubers P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets*. 2015; 26(4): 286–92. DOI: 10.3109/09537104.2015.1010441.
13. Petito E., Amison R.T., Piselli E., et al. A dichotomy in platelet activation: Evidence of different functional platelet responses to inflammatory versus haemostatic stimuli. *Thromb Res*. 2018; 172: 110–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.019.
14. Sang Y., Roest M., de Laat B., et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021; 46: 100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
15. Hamilos M., Petousis S., Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: From pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8(5): 568–80. DOI: 10.21037/cdt.2018.07.01.
16. Iba T., Levy H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 23–241. DOI: 10.1111/jth.13911.
17. Estevez B., Du X. New concepts and mechanisms of platelet activation signaling. *Physiology*. 2017; 32(2): 162–77. DOI: 10.1152/physiol.00020.2016.
18. Hubertus K., Mischnik M., Timmer J., et al. Reciprocal regulation of human platelet function by endogenous prostanoids and through multiple prostanoid receptors. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 15–27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.06.030.

References

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Vardon-Bouines F., Ruiz S., Gratacap M.P., et al. Platelets are critical key players in sepsis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
3. van der Poll T., Parker R.I. Platelet activation and endothelial cell dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36(2): 233–53. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.11.002.
4. Opal S.M., van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med*. 2015; 277(3): 277–93. DOI: 10.1111/joim.12331.
5. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149: 38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
6. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
7. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(2): 283–94. DOI: 10.1111/jth.14371.
8. Chernova E.V. Von Willebrand factor. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80. (In Russian).
9. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS-13. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482. (In Russian).
10. Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*. 2001; 29(7 Suppl): S21–7. DOI: 10.1097/00003246-200107001-00011.
11. Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(11): 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730.
12. Jenne C.N., Kubers P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets*. 2015; 26(4): 286–92. DOI: 10.3109/09537104.2015.1010441.
13. Petito E., Amison R.T., Piselli E., et al. A dichotomy in platelet activation: Evidence of different functional platelet responses to inflammatory versus haemostatic stimuli. *Thromb Res*. 2018; 172: 110–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.10.019.
14. Sang Y., Roest M., de Laat B., et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021; 46: 100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
15. Hamilos M., Petousis S., Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: From pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8(5): 568–80. DOI: 10.21037/cdt.2018.07.01.
16. Iba T., Levy H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 23–241. DOI: 10.1111/jth.13911.
17. Estevez B., Du X. New concepts and mechanisms of platelet activation signaling. *Physiology*. 2017; 32(2): 162–77. DOI: 10.1152/physiol.00020.2016.
18. Hubertus K., Mischnik M., Timmer J., et al. Reciprocal regulation of human platelet function by endogenous prostanoids and through multiple prostanoid receptors. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 15–27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.06.030.

19. Rex S., Beaulieu L.M., Perlman D.H., et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signaling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost.* 2009; 102(1): 97–110. DOI: 10.1160/TH08-08-0513.
20. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007; 454(3): 345–59. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8.
21. Joffe J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(3): 361–70. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR.
22. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007; 9: 121–67. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
23. Maniatis N.A., Orfanos S.E. The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(1): 22–30. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3282f269b9.
24. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015; 19(1): 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z.
25. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., et al. The endothelium in sepsis. *Shock.* 2016; 45(3): 259–70. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
26. Khakpour S., Wilhelmsen K., Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immun.* 2015; 21(8): 827–46. DOI: 10.1177/1753425915606525.
27. Levi M., van der Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(1): 167–79. DOI: 10.1007/s00281-011-0283-7.
28. Dolmatova E.V., Wang K., Mandavilli R., Griendling K.K. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(1): 60–73. DOI: 10.1093/cvr/cvaa070.
29. Wiesinger A., Peters W., Chappell D., et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80905. DOI: 10.1371/journal.pone.0080905.
30. Okada H., Takemura G., Suzuki K., et al. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions. *Crit Care.* 2017; 21(1): 261. DOI: 10.1186/s13054-017-1841-8.
31. Inagawa R., Okada H., Takemura G., et al. Ultrastructural alteration of pulmonary capillary endothelial glycocalyx during endotoxemia. *Chest.* 2018; 154(2): 317–25. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.003.
32. Kataoka H., Ushiyama A., Akimoto Y., et al. Structural behavior of the endothelial glycocalyx is associated with pathophysiologic status in septic mice: An integrated approach to analyzing the behavior and function of the glycocalyx using both electron and fluorescence intravital microscopy. *Anesth Analg.* 2017; 125(3): 874–83. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002057.
33. Potter D.R., Jiang J., Damiano E.R. The recovery time course of the endothelial cell glycocalyx in vivo and its implications in vitro. *Circ Res.* 2009; 104(11): 1318–25. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.191585.
34. Stober V.P., Lim Y.P., Opal S., et al. Inter-alpha-inhibitor ameliorates endothelial inflammation in sepsis. *Lung.* 2019; 197(3): 361–9. DOI: 10.1007/s00408-019-00228-1.
35. Li P, Allen H., Banerjee S., Seshadri T. Characterization of mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *J Cell Biochem.* 1997; 64(1): 27–32. DOI: 10.1002/(sici)1097-4644(199701)64:1<27::aid-jcb5>3.0.co;2-1.
36. Kuzmich N.N., Sivak K.V., Chubarev V.N., et al. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. *Vaccines.* 2017; 5(4): 34. DOI: 10.3390/vaccines5040034.

37. Wu H., Liu J., Li W., et al. LncRNA-HOTAIR promotes TNF-alpha production in cardiomyocytes of LPS-induced sepsis mice by activating NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 471(1): 240–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.117.
38. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 517–28. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
39. Martinez-Mier G., Toledo-Pereyra L.H., Ward P.A. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2000; 94(2): 185–94. DOI: 10.1006/jsre.2000.6006.
40. Zhong L., Simard M.J., Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF-kappaB pathway and cell adhesion molecules during inflammation. *FASEB J.* 2018; 32(8): 4070–84. DOI: 10.1096/fj.201701536R.
41. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(11): 692–704. DOI: 10.1038/nri3908.
42. Kolaczkowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(3): 159–75. DOI: 10.1038/nri3399.
43. Mestas J., Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18(6): 228–32. DOI: 10.1016/j.tcm.2008.11.004.
44. Schaefer A., van Duijn T.J., Majolee J., et al. Endothelial CD2AP binds the receptor ICAM-1 to control mechanosignaling, leukocyte adhesion, and the route of leukocyte diapedesis in vitro. *J Immunol.* 2017; 198(12): 4823–36. DOI: 10.4049/jimmunol.1601987.
45. Heemskerk N., Asimuddin M., Oort C., et al. Annexin A2 limits neutrophil transendothelial migration by organizing the spatial distribution of ICAM-1. *J Immunol.* 2016; 196(6): 2767–78. DOI: 10.4049/jimmunol.1501322.
46. Kuwano Y., Spelten O., Zhang H., et al. Rolling on E- or P-selectin induces the extended but not high-affinity conformation of LFA-1 in neutrophils. *Blood.* 2010; 116(4): 617–24. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266122.
47. Gorina R., Lyck R., Vestweber D., Engelhardt B. b2 integrin-mediated crawling on endothelial ICAM-1 and ICAM-2 is a prerequisite for transcellular neutrophil diapedesis across the inflamed blood-brain barrier. *J Immunol.* 2014; 192(1): 324–37. DOI: 10.4049/jimmunol.1300858.
48. Williams M., Azcutia V., Newton G., et al. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* 2011; 32(10): 461–9. DOI: 10.1016/j.it.2011.06.009.
49. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–5. DOI: 10.1126/science.1092385.
50. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETosis: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020; 85(10): 1383–97. DOI: 10.31857/S0320972520100061.
51. Wang Y., Wysocka J., Sayegh J., et al. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation. *Science.* 2004; 306(5694): 279–83. DOI: 10.1126/science.1101400.
52. Leshner M., Wang S., Lewis C., et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Front Immunol.* 2012; 3: 307. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00307.
53. 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. DOI: 10.1038/nm1565.
54. Narasaraju T., Yang E., Samy R.P., et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol.* 2011; 179(1): 199–210. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.013.
55. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(1): 109–16. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.015.
37. Wu H., Liu J., Li W., et al. LncRNA-HOTAIR promotes TNF-alpha production in cardiomyocytes of LPS-induced sepsis mice by activating NF-kappaB pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 471(1): 240–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.117.
38. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 517–28. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
39. Martinez-Mier G., Toledo-Pereyra L.H., Ward P.A. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res.* 2000; 94(2): 185–94. DOI: 10.1006/jsre.2000.6006.
40. Zhong L., Simard M.J., Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF-kappaB pathway and cell adhesion molecules during inflammation. *FASEB J.* 2018; 32(8): 4070–84. DOI: 10.1096/fj.201701536R.
41. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(11): 692–704. DOI: 10.1038/nri3908.
42. Kolaczkowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(3): 159–75. DOI: 10.1038/nri3399.
43. Mestas J., Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18(6): 228–32. DOI: 10.1016/j.tcm.2008.11.004.
44. Schaefer A., van Duijn T.J., Majolee J., et al. Endothelial CD2AP binds the receptor ICAM-1 to control mechanosignaling, leukocyte adhesion, and the route of leukocyte diapedesis in vitro. *J Immunol.* 2017; 198(12): 4823–36. DOI: 10.4049/jimmunol.1601987.
45. Heemskerk N., Asimuddin M., Oort C., et al. Annexin A2 limits neutrophil transendothelial migration by organizing the spatial distribution of ICAM-1. *J Immunol.* 2016; 196(6): 2767–78. DOI: 10.4049/jimmunol.1501322.
46. Kuwano Y., Spelten O., Zhang H., et al. Rolling on E- or P-selectin induces the extended but not high-affinity conformation of LFA-1 in neutrophils. *Blood.* 2010; 116(4): 617–24. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266122.
47. Gorina R., Lyck R., Vestweber D., Engelhardt B. b2 integrin-mediated crawling on endothelial ICAM-1 and ICAM-2 is a prerequisite for transcellular neutrophil diapedesis across the inflamed blood-brain barrier. *J Immunol.* 2014; 192(1): 324–37. DOI: 10.4049/jimmunol.1300858.
48. Williams M., Azcutia V., Newton G., et al. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* 2011; 32(10): 461–9. DOI: 10.1016/j.it.2011.06.009.
49. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–5. DOI: 10.1126/science.1092385.
50. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Биохимия.* 2020; 85(10): 1178–90. DOI: 10.1134/S0006297920100065. (In Russian).
51. Wang Y., Wysocka J., Sayegh J., et al. Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation. *Science.* 2004; 306(5694): 279–83. DOI: 10.1126/science.1101400.
52. Leshner M., Wang S., Lewis C., et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Front Immunol.* 2012; 3: 307. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00307.
53. 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. DOI: 10.1038/nm1565.
54. Narasaraju T., Yang E., Samy R.P., et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol.* 2011; 179(1): 199–210. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.013.
55. Saitoh T., Komano J., Saitoh Y., et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(1): 109–16. DOI: 10.1016/j.chom.2012.05.015.

56. Urban C.F., Reichard U., Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol.* 2006; 8(4): 668–76. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x.
57. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020; 136(10): 1169–79. DOI: 10.1182/blood.2020007008.
58. Chen Z., Zhang H., Qu M., et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 653228. DOI: 10.3389/fcimb.2021.653228.
59. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(36): 15880–5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
60. Wake H., Mori S., Liu K., et al. Histidine-rich glycoprotein prevents septic lethality through regulation of immunothrombosis and inflammation. *EBioMedicine* 2016; 9: 180–94. DOI 10.1016/j.ebiom.2016.06.003.
61. Aslam R., Speck E.R., Kim M., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006; 107(2): 637–41. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2202.
62. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: Kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles. *J Immunol.* 2011; 186(9): 5489–96. DOI: 10.4049/jimmunol.1001623.
63. Blair P., Rex S., Vitseva O., et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res.* 2009; 104(3): 346–54. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185785.
64. Thon J.N., Peters C.G., Machlus K.R., et al. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol.* 2012; 198(4): 561–74. DOI: 10.1083/jcb.201111136.
65. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Front Immunol.* 2019; 10: 1687. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01687.
66. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H., et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: Involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011; 118(7): 1952–61. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343061.
67. 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. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
68. Camicia G., Pozner R., de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock.* 2014; 42(4): 286–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000221.
69. Verschoor A., Langer H.F. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost.* 2013; 110(5): 910–9. DOI: 10.1160/TH13-02-0102.
70. Nording H., Langer H.F. Complement links platelets to innate immunity. *Semin Immunol.* 2018; 37: 43–52. DOI: 10.1016/j.smim.2018.01.003.
71. Wijeyewickrema L.C., Lameignere E., Hor L., et al. Polyphosphate is a novel cofactor for regulation of complement by a serpin, C1 inhibitor. *Blood.* 2016; 128(13): 1766–76. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699561.
72. Saggiu G., Cortes C., Emch H.N., et al. Identification of a novel mode of complement activation on stimulated platelets mediated by properdin and C3(H₂O). *J Immuno.* 2013; 190(12): 6457–67. DOI: 10.4049/jimmunol.1300610.
73. Del Conde I., Crúz MA., Zhang H., et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med.* 2005; 201(6): 871–9. DOI: 10.1084/jem.20041497.
56. Urban C.F., Reichard U., Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol.* 2006; 8(4): 668–76. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00659.x.
57. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020; 136(10): 1169–79. DOI: 10.1182/blood.2020007008.
58. Chen Z., Zhang H., Qu M., et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 653228. DOI: 10.3389/fcimb.2021.653228.
59. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(36): 15880–5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
60. Wake H., Mori S., Liu K., et al. Histidine-rich glycoprotein prevents septic lethality through regulation of immunothrombosis and inflammation. *EBioMedicine* 2016; 9: 180–94. DOI 10.1016/j.ebiom.2016.06.003.
61. Aslam R., Speck E.R., Kim M., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006; 107(2): 637–41. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2202.
62. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: Kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles. *J Immunol.* 2011; 186(9): 5489–96. DOI: 10.4049/jimmunol.1001623.
63. Blair P., Rex S., Vitseva O., et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res.* 2009; 104(3): 346–54. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185785.
64. Thon J.N., Peters C.G., Machlus K.R., et al. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol.* 2012; 198(4): 561–74. DOI: 10.1083/jcb.201111136.
65. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Front Immunol.* 2019; 10: 1687. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01687.
66. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H., et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: Involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011; 118(7): 1952–61. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343061.
67. 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. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
68. Camicia G., Pozner R., de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock.* 2014; 42(4): 286–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000221.
69. Verschoor A., Langer H.F. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost.* 2013; 110(5): 910–9. DOI: 10.1160/TH13-02-0102.
70. Nording H., Langer H.F. Complement links platelets to innate immunity. *Semin Immunol.* 2018; 37: 43–52. DOI: 10.1016/j.smim.2018.01.003.
71. Wijeyewickrema L.C., Lameignere E., Hor L., et al. Polyphosphate is a novel cofactor for regulation of complement by a serpin, C1 inhibitor. *Blood.* 2016; 128(13): 1766–76. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699561.
72. Saggiu G., Cortes C., Emch H.N., et al. Identification of a novel mode of complement activation on stimulated platelets mediated by properdin and C3(H₂O). *J Immuno.* 2013; 190(12): 6457–67. DOI: 10.4049/jimmunol.1300610.
73. Del Conde I., Crúz MA., Zhang H., et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med.* 2005; 201(6): 871–9. DOI: 10.1084/jem.20041497.

74. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112(4): 666–77. DOI: 10.1160/TH14-02-0126.
75. Tapper H., Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96(7): 2329–37.
76. Crawley J.T.B., Zanardelli S., Chion C.K.N.K., Lane D.A. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(Suppl 1): 95–101. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02500.x.
77. Kerr H., Richards A. Complement-mediated injury and protection of endothelium: Lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome. *Immunobiology.* 2012; 217(2): 195–203. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.07.028.
78. Studt J.-D., Hovinga J.A.K., Antoine G., et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: In vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.* 2005; 105(2): 542–4. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2096.
79. Nolasco L.H., Turner N.A., Bernardo A., et al. Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood.* 2005; 106(13): 4199–209. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2111.
80. Levi M., der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2013; 8(1): 23–32. DOI: 10.1007/s11739-012-0859-9.
81. Vincent J.L., Castro P., Hunt B.J., et al. Thrombocytopenia in the ICU: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies-what intensivists need to know. *Crit Care.* 2018; 22(1): 158. DOI: 10.1186/s13054-018-2073-2.
82. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: Incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care.* 2013; 1(1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9.
83. Aird W.C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(7): 869–81. DOI: 10.4065/78.7.869.
84. Giustozzi M., Ehlinder H., Bongiovanni D., et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev.* 2021; 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
85. Aslam R., Speck E.R., Kim M., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006; 107(2): 637–41. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2202.
86. Gawaz M., Fateh-Moghadam S., Pilz G., et al. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25(11): 843–51. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1995.tb01694.x.
87. Elaskalani O., Abdol Razak N.B., Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones. *Cell Commun Signal.* 2018; 16(1): 24. DOI: 10.1186/s12964-018-0235-0.
88. Hamzeh-Cognasse H., Damien P., Chabert A., et al. Platelets and infections – complex interactions with bacteria. *Front Immunol.* 2015; 6: 82. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00082.
89. Johansson D., Shannon O., Rasmussen M. Platelet and neutrophil responses to gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. *PLoS One.* 2011; 6(11): e26928. DOI: 10.1371/journal.pone.0026928.
90. Li M.F., Li X.L., Fan K.L., et al. Platelet desialylation is a novel mechanism and a therapeutic target in thrombocytopenia during sepsis: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 104. DOI: 10.1186/s13045-017-0476-1.
91. Maharaj S., Chang S. Anti-PF4/heparin antibodies are increased in hospitalized patients with bacterial sepsis. *Thromb Res.* 2018; 171: 111–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.060.
74. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112(4): 666–77. DOI: 10.1160/TH14-02-0126.
75. Tapper H., Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96(7): 2329–37.
76. Crawley J.T.B., Zanardelli S., Chion C.K.N.K., Lane D.A. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(Suppl 1): 95–101. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02500.x.
77. Kerr H., Richards A. Complement-mediated injury and protection of endothelium: Lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome. *Immunobiology.* 2012; 217(2): 195–203. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.07.028.
78. Studt J.-D., Hovinga J.A.K., Antoine G., et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: In vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.* 2005; 105(2): 542–4. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2096.
79. Nolasco L.H., Turner N.A., Bernardo A., et al. Hemolytic uremic syndrome-associated Shiga toxins promote endothelial-cell secretion and impair ADAMTS13 cleavage of unusually large von Willebrand factor multimers. *Blood.* 2005; 106(13): 4199–209. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2111.
80. Levi M., der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2013; 8(1): 23–32. DOI: 10.1007/s11739-012-0859-9.
81. Vincent J.L., Castro P., Hunt B.J., et al. Thrombocytopenia in the ICU: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies-what intensivists need to know. *Crit Care.* 2018; 22(1): 158. DOI: 10.1186/s13054-018-2073-2.
82. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: Incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care.* 2013; 1(1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9.
83. Aird W.C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(7): 869–81. DOI: 10.4065/78.7.869.
84. Giustozzi M., Ehlinder H., Bongiovanni D., et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev.* 2021; 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
85. Aslam R., Speck E.R., Kim M., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006; 107(2): 637–41. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2202.
86. Gawaz M., Fateh-Moghadam S., Pilz G., et al. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25(11): 843–51. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1995.tb01694.x.
87. Elaskalani O., Abdol Razak N.B., Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones. *Cell Commun Signal.* 2018; 16(1): 24. DOI: 10.1186/s12964-018-0235-0.
88. Hamzeh-Cognasse H., Damien P., Chabert A., et al. Platelets and infections – complex interactions with bacteria. *Front Immunol.* 2015; 6: 82. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00082.
89. Johansson D., Shannon O., Rasmussen M. Platelet and neutrophil responses to gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. *PLoS One.* 2011; 6(11): e26928. DOI: 10.1371/journal.pone.0026928.
90. Li M.F., Li X.L., Fan K.L., et al. Platelet desialylation is a novel mechanism and a therapeutic target in thrombocytopenia during sepsis: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 104. DOI: 10.1186/s13045-017-0476-1.
91. Maharaj S., Chang S. Anti-PF4/heparin antibodies are increased in hospitalized patients with bacterial sepsis. *Thromb Res.* 2018; 171: 111–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.060.

92. François B., Trimoreau F., Vignon P., et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: Role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997; 103(2): 114–20. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00136-8.
93. Thiolliere F., Serre-Sapin A.F., Reignier J., et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: Results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013; 39(8): 1460–8. DOI: 10.1007/s00134-013-2963-3.
94. Muronoi T., Koyama K., Nunomiya S., et al. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2016; 144: 169–75. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.002.
95. Lupia E., Goffi A., Bosco O., Montrucchio G. Thrombopoietin as biomarker and mediator of cardiovascular damage in critical diseases. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 390892. DOI: 10.1155/2012/390892.

Информация об авторах

Дивакова Юлианна Владиславовна, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: yulinna-divakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7940-7510>

Колосков Андрей Викторович^{*}, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 26.01.2022

Принята в печать: 16.02.2022

92. François B., Trimoreau F., Vignon P., et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: Role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997; 103(2): 114–20. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)00136-8.
93. Thiolliere F., Serre-Sapin A.F., Reignier J., et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: Results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013; 39(8): 1460–8. DOI: 10.1007/s00134-013-2963-3.
94. Muronoi T., Koyama K., Nunomiya S., et al. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2016; 144: 169–75. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.002.
95. Lupia E., Goffi A., Bosco O., Montrucchio G. Thrombopoietin as biomarker and mediator of cardiovascular damage in critical diseases. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 390892. DOI: 10.1155/2012/390892.

Information about the authors

Yulianna V. Divakova, Head of Department of Reanimation and Intensive Care, Saint Petersburg City Hospital No 26,
e-mail: yulinna-divakova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7940-7510>

Andrei V. Koloskov^{*}, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

* Corresponding author

Received 26.01.2022

Accepted 16.02.2022