

doi : 10.52485/19986173_2022_3_90

УДК 612.118.2

¹ Бурдиенко Т.О., ² Цыбиков Н.Н., ² Фефелова Е.В.**ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС**¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Клинический медицинский центр г. Читы» Министерства здравоохранения
Забайкальского края; 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 6;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме: История изучения функции тромбоцитов началась сравнительно недавно, в конце XIX века. Хотя человечество с древних времен относилось к крови с почтением, приписывая ей сверхъестественные свойства. Изначально люди считали, что кровь может влиять на характер человека, например, темная кровь содержит в себе вредные вещества, и от них нужно избавляться путем кровопускания. Рациональное зерно в этой мысли есть, но способ реализации влечет серьезные побочные эффекты. Далее время шло, а интерес все усиливался. С появлением оптических приспособлений исследователи увидели, что кровь можно разделить на составляющие. Так началась история форменных элементов крови. Первыми были эритроциты, но затем от цепкого глаза исследователя не скрылись и остальные. Форменным элементам приписывались разные функции, какие-то доказывались в последующем, какие-то опровергались. Сейчас, в новейшее время, мы еще не знаем всех функций. Что же касается тромбоцитов, то их эпохи исследований можно разделить на начальный «описательный период», простирающийся примерно с 1880–1960 годов, в течение которого были подробно описаны многие классические клинические особенности нарушений тромбоцитов; последующий «механистический период», охватывающий последние 50 лет, ставший возможным, благодаря внедрению биохимических, клеточно-биологических, молекулярно-биологических и в последнее время структурно-биологических, геномных и вычислительных методов.

Ключевые слова: тромбоциты, функции тромбоцитов, история изучения тромбоцитов.

¹ Burdienko T.O., ² Tsybikov N.N., ² Fefelova E.V.**PLATELET FUNCTIONS. HISTORICAL DIGRESSION**¹ Clinical medical center Chita city, 6 Kohansky str., Chita, Russia, 672038;² Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. The history of platelet function studies has begun relatively recently, at the end of the 19th century. Although humanity has treated blood with reverence since ancient times, attributing supernatural powers to it. Initially, people believed that blood can influence person's character, for example, dark blood contains harmful substances which are need to be disposed of by bloodletting.

There is a rational grain in this thought, but the implementation method entails serious side effects. As time were passing by, the interest grew bigger. With the invention of optical devices, researchers have seen that blood can be divided into components. Thus began the history of the formed elements of blood. The first were erythrocytes, but then the rest did not hide from the tenacious eyes of researchers. Various functions were attributed to shaped elements, some of the functions were proved later, some were refuted. Now, in modern times, we still do not know all the functions. As for platelets, their eras of research can be divided into an initial "descriptive period" extending from about 1880-1960, during which many of the classic clinical features of platelet disorders were described in detail; the subsequent "mechanistic period", covering the last 50 years, made possible by the introduction of biochemical, cellular-biological, molecular-biological and, more recently, structural-biological, genomic and computational methods.

Key words: pletelets, platelet functions, history of the study of platelets.

Интерес к изучению крови и сосудам человек проявлял с давних времен. Представители различных культур и цивилизаций относились с особым почтением к крови, сердцу и сосудам, уделяли им большое внимание. В хрестоматии по истории медицины Бергера Е.Е. написано, что «Из папируса Эберса (Древний Египет ок. 1550 г. до н.э.)

известно, что начало тайн врача – знание хода сердца. Именно от сердца идут сосуды ко всем членам, ибо всякий врач, всякий жрец богини Сохмет, всякий заклинатель, касаясь головы, затылка, рук, ладони, ног, везде касается сердца: от него направлены сосуды к каждому члену» [1]. До нашей эры изучением крови и сосудов занимались такие ученые, как Гиппократ – учение о четырех важнейших жидкостях человеческого тела [1], Гален – проведением экспериментов на животных доказал, что кровь движется не только по венам, но и по артериям [1] и Гарвей – сформулировал теорию кровообращения по замкнутому циклу, до этого считалось, что кровь производится, а не перерабатывается [1]. Более научный интерес прослеживается в XVII веке, когда появляется первый микроскоп, а Антони ван Левенгук и Марчелло Мальпиги описывают самые крупные клетки крови – эритроциты [1, 2]. В середине XIX века описываются тромбоциты.

Тромбоциты – это мелкие клетки крови, источником которых являются мегакариоциты костного мозга и мегакариоциты в сосудах легких. В крови человека могут циркулировать протромбоциты – это удлиненные цилиндрические, биполярной или веретенообразной формы тромбоциты. [3]. Их впервые в 1987 г. описали M. Tong, P. Seth и D. Penington. Ими обнаружено, что среди всей популяции тромбоцитов в артериальной и венозной крови взрослых крыс содержится до 6% протромбоцитов. На фоне введения антитромбоцитарной сыворотки, сопровождавшейся тромбоцитопенией, уже через сутки содержание протромбоцитов повышалось до 18% [4]. После публикации этой работы в этом же журнале было напечатано письмо к редактору, в котором подвергались критике методы, примененные в исследовании, и ставились под сомнение полученные результаты [5].

В первом номере журнала «Бюллетень ВКНЦ АМН СССР» Л.И. Бурячковой и коллегой были обобщены первые данные по изучению функциональных особенностей протромбоцитов [6]. Но лишь спустя 10 лет были обнаружены достоверные доказательства появления протромбоцитов при образования из мегакариоцитов, которые выбрасывают длинные цитоплазматические тяжи (иногда достигающие 150 мкм), проходящие через костномозговые синусы в сосудистое русло, где становятся самостоятельными и уже там распадаются на отдельные тромбоциты [7-9]. Первоначально цитоплазма мегакариоцитов перетекает в длинные ветвящиеся отростки, которые и являются основой формирования отдельных протромбоцитов. Процесс организации отростков начинается с эрозивного полюса, в котором одна или несколько псевдоподий начинают формировать длинные тяжи. По прошествии 4–10 ч псевдоподии удлиняются, а затем постепенно уменьшается их диаметр и образуется протромбоцит. С самого начала на всем протяжении протромбоцита, без какой-либо закономерности, появляются набухания или утолщения, равные по размеру тромбоцитам. После чего длинные ветви протромбоцитов отделяются от материнской клетки, и с их концов происходит формирование тромбоцитов, а их размер уменьшается [3].

Элиминация тромбоцитов из сосудистого русла происходит с помощью макрофагов селезенки путем фагоцитоза (если они связаны с иммунными комплексами или имеют на своей поверхности IgG) или Купферовскими клетками печени и гепатоцитами (если тромбоциты содержат десалирированные белки или неполные гликаны) [10]. В XX веке начинают исследовать функции белых кровяных телец в гомеостазе и иммунитете, что помогло медицине, в диагностике и лечении различных заболеваний крови, в том числе и тромбоцитопатий. Тромбоциты синтезируют белки, используя при этом матрицы мРНК, содержащихся в них в большом количестве. Свой вклад в процесс воспаления тромбоциты вносят путем высвобождения провоспалительных цитокинов, хемокинов и липидных медиаторов [11]. Усиливают возможности нейтрофилов и эндотелия при производстве противовоспалительных липидных медиаторов с помощью выделения ферментов и субстратов, тем самым помогают перейти к процессам восстановления ткани после острой фазы воспаления [11].

XXI век поставил медицину перед новым вызовом – COVID-19. В патогенезе фатальных тромбозов при этом заболевании далеко не последнюю роль играет тканевой фактор, экспрессированный тромбоцитами.

Цель исследования: проследить исторические вехи изучения функции тромбоцитов.

Материалы и методы: при проведении исследования выполнен анализ данных систематических обзоров, и оригинальных статей российских и зарубежных исследователей. Для поиска литературы использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, MedLine и РИЦН.

От А. Донне до Н.Я. Чистовича. О существовании в крови, кроме эритроцитов и лейкоцитов, мелких бесцветных шариков впервые в 1840 году сообщил английский исследователь W. Addison [12]. На протяжении 15 лет немецкий исследователь G. Zimmerman (1846-1860) пытался доказать, что «шарики Аддисона» являются третьим форменным элементом крови. Но против него выступает гениальный R. Virhov, авторитет которого в те годы был безграничен. Российские ученые, в том числе и А. Шмидт, признавали существование открытых Аддисоном глобул как составной части крови. В 1842 году французский ученый Александр Донне на сессии Академии наук в Париже доложил об открытии новых форменных элементов крови.

После 50-х годов XIX века знаменитый русский физиолог Иван Михайлович Сеченов писал: «Третья морфологическая составляющая часть, кровяные пластинки, есть бесцветные, клейкие, двояковогнутые диски значительно меньше эритроцитов. В 1 мм³ их насчитывается от 180 до 250 тысяч. В выпущенной крови они быстро разрушаются. Возможно, что они служат материалом для образования фибрина» [13]. В конце XIX века и даже начале XX века множество ученых подтверждало идею о том, что кровяные пластинки растут и превращаются в конце концов в эритроциты. Но после внимательного замечания французского гематолога G. Наем, что при недостатке кровяных пластинок возникает кровоточивость, взгляды начали меняться. Параллельно с этим во второй половине XIX века русский терапевт Василий Парменович Образцов увидел гигантские клетки (сейчас их название мегакарициты) и рядом с ними большое количество кровяных пластинок в мазке костного мозга, полученного посмертно. «Нет никакого сомнения, что кровяные пластинки образуются из этих гигантских клеток», – писал В.П. Образцов [14].

Итальянский врач Джованни Биццоццо (G. Bizzozzo) публикует в 1882-1883 годах в различных журналах на немецком, итальянском и французском языках серию статей о загадочных, на тот момент, тромбоцитах. Впервые наблюдая кровяные пластинки непосредственно в кровотоке, он предположил, что они необходимы для образования тромбина. В связи с этим, по предложению М. Дикхайзена (M. Dekhuysen), в начале XX века их стали называть тромбоцитами. При этом в течение длительного времени существовало другое название тромбоцитов – бляшки Биццоццо [15].

В 1882-1884 годы русский исследователь Михаил Афанасьев публикует ряд статей о третьей морфологической субстанции крови. Он не только детально описал строение тромбоцитов и указал, что они необходимы для остановки кровотечения, но и установил, что их содержание в крови здорового человека соответствует 200-300 тыс. в 1 мкл [14].

Д. Райн (D. Wright) в 1906 году, спустя почти три десятилетия после исследований В.П. Образцова, пришел к окончательному выводу, что источником тромбоцитов являются гигантские клетки костного мозга – мегакарициты. И хотя после этого открытия еще высказывались самые удивительные предположения о происхождении и функции тромбоцитов, отрицать их существование уже не решался никто [15]. В 1906 году Lesourd и Pfgnier впервые высказали предположение, что тромбоциты доставляют специальный фермент, который вызывает ретракцию фибринового сгустка. В этом же году Н.Я. Чистович высказал предположение о том, что кровяные пластинки принимают участие в выработке защитных веществ при инфекции. Он отметил, что при каждом внедрении инфекционного начала в организм, в последнем понижается число кровяных пластинок. Период же выздоровления сопровождается повышением их количества. Автор, по-видимому, в 1906 году еще не мог предвидеть и объяснить способность тромбоцитов активно захватывать (пиноцитоз) или фиксировать на своей поверхности субмикроскопические частицы,

некоторые пирогенные бактерии, белки плазмы, в том числе компоненты свертывающей системы крови.

Изучение тромбоцитов в XX веке. В 1948 г. Ware, Fahey и Seegers открыли и впервые выделили из водного экстракта тромбоцитов бычьей крови первый и второй эндогенные тромбоцитарные факторы, а в 1953 году Johnson и Schneider обнаружили в тромбоцитах 6 фактор – активный антифибринолитический, 7 фактор открыт и описан Jurgens в 1954 году [15].

В 1958 А.М. Ерошкина, впервые измерив максимальный и минимальный диаметр тромбоцитов человека с помощью линейного окулярометра, вычислила среднюю площадь тромбоцитов [15].

В 1966 г. Эндрю Уоршоу и его коллеги [16] продемонстрировали, что тромбоциты включают ^{14}C -лейцин по мере того, как они окисляют глюкозу. Они также обнаружили, что пурамицин, ингибитор синтеза белка, который блокирует трансляцию мРНК, снижает включение ^{14}C -лейцина, обеспечивая первое предположение, что безъядерные тромбоциты синтезируют белок. Это первоначальное исследование было не только убедительным в отношении синтетического потенциала тромбоцитов, но и отличалось строго выполненными и вдумчиво интерпретированными экспериментами [17].

Через год после своего первоначального открытия группа Уоршоу провела более целенаправленное исследование, которое, по их мнению, стало первой окончательной демонстрацией того, что тромбоциты млекопитающих синтезируют белок [18]. Примерно в то же время Francois Vooyse и Max Rafelson Jr. опубликовали две статьи, демонстрирующие, что тромбоциты включают аминокислоты в сократительные белки [19, 20]. Эти исследователи также пришли к выводу, что тромбоциты используют транскрипты стабильной матричной РНК (мРНК) для синтеза белка, и предположили, что стабильность мРНК, направляющая синтез белка, может определять продолжительность жизни тромбоцитов [19].

Агам и его коллеги [21] также наблюдали, что тромбоциты транскрибируют РНК, подтверждая более раннее сообщение о ДНК-зависимом синтезе РНК в тромбоцитах, который предположительно происходил в митохондриях. Кроме того, группа Агама наблюдала синтез ДНК в тромбоцитах [17], что впоследствии было подтверждено Джеральдом Сослау в 1983 г. [22]. Okuma M. и его коллеги в 1971 году сообщили, что в тромбоцитах может происходить синтез липидов, Пушкин Е. и его коллеги в 1969 году осветили синтез аминокислот, Vainer H. и его соавторы в том же году – синтез полисахаридов. И.Ф. Сейц и И.С. Луганова, анализируя данные литературы, подтверждающие активное включение различных аминокислот и серосодержащих соединений в тромбоциты, пришли к заключению, что они способны синтезировать белки и полипептиды [21].

Сэмюелссони Вейн, изучая роль биологически активных липидов в биологии тромбоцитов, пришел в 1976 году к определению тромбоксана A_2 (TxA_2) как тромбоцитарного липида, вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, за что впоследствии получил Нобелевскую премию. Активированные тромбоциты оказывают влияние на производство проагрегантного TxA_2 и многих продуктов 12/15-липоксигеназы, у которых доказано иммунорегулирующее действие [22].

В 1958 году Шульц с соавторами впервые описал дельта гранулы. По их данным, эти гранулы представляли собой очень контрастные образования, состоящие из частичек овальной формы [21]. В 1961 году Давид Феррейра высказал мнение, что достоверность этих гранул предположительна, поскольку при исследовании им тромбоцитов как человека, так и кроликов эти структуры никогда не обнаруживались. М.А. Ростомян и К.С. Аброян также не нашли эти гранулы при проведении исследований и заключили, что они не являются постоянными структурными компонентами тромбоцитов и могут быть производными фагоцитированных инородных частиц [23].

В 1980 году Awadhiya R.P. вместе с коллегами доказали в моделях *in vivo* и *in vitro* способность куриных тромбоцитов фагоцитировать частички угля, а Блотников И.А. и Соловьев Ю.В. – бактерии [24].

Что узнали про тромбоциты в XXI веке. В 2000 году Буханиным О.В. и соавторами обобщены данные об особом месте антимикробного белка тромбоцитов в защите организма от инфекции. В этом же году Ройт А. обосновал, что тромбоциты, подобно макрофагам и другим эффекторным клеткам, обладают поверхностными Fc ϵ -рецепторами, с участием которых осуществляется антителозависимое цитотоксическое действие, ассоциированное с IgE [24].

Роль тромбоцитов в опухолевом росте изучали многие. Обращает на себя внимание работа 2002 года Salgado R. с коллегами о необходимости тромбоцитарного VEGF (vascular endothelial growth factor) для ангиогенеза опухоли и работа 2003 года Manegold P.C. с соавторами о взаимодействии тромбоцитов с эндотелиальными клетками в ангиогенезе и формировании микроциркуляторного русла опухоли [24].

Тромбоциты интересны не только сами по себе, но и в рамках образования коагрегатов с лимфоцитами, что обеспечивает их прикрепление к субэндотелиальному матриксу в условиях потока. Над этим вопросом работали Витковский Ю.А. и Солпов А.В. в 2002-2007 годах. В результате чего стало известно, что активированные лимфоциты и тромбоциты образуют крупные клеточно-тромбоцитарные кластеры на поверхности матрикса [25]. В 2017 году Солпов А.В. вместе с коллегами публикует статью в которой описывает образование гомотипичных агрегатов с лимфоцитами и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров у практически здоровых людей. Ими выявлено, что способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры может усиливать IL-2, а INF- α практически ее устраняет и параллельно оказывает уменьшающее действие на число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. По их представлениям, эффект вышеуказанных веществ проявляется лишь в случае контакта лимфоцитов с тромбоцитами [26].

После 2 лет пандемии, вызванной SARS-CoV2, стало ясно, что тромбоциты играют роль в патогенезе COVID-19 и, вероятно, повышают риск тромбоза, хотя результаты частично противоречивы, а точные механизмы остаются неясными. Тромбоциты на своей поверхности несут различные мембранные рецепторы, способные распознавать патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (PAMPs) и молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), например, TLRs [27]. Координируя активность иммунных клеток, таких как нейтрофилы, которые связываются с активированными тромбоцитами через гликопротеиновый лиганд-1 P-селектина (PSGL-1, CD162) и мигрируют в очаг воспаления, они участвуют в выведении патогенов [28]. У пациентов с COVID-19 в тромбоцитах имеется информационная РНК SARS-CoV-2 [29]. Пока достоверно неизвестно, проникает ли SARS-CoV2 в тромбоциты посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза или SARS-CoV2 проникает в клетки человека путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE₂) [30].

Кроме этого имеет место значительная активация CSF2, CSF3, IL-6 и IL-1 β в образцах, инфицированных SARS-CoV2. Известно, что эти цитокины участвуют в функции мегакариоцитов и продукции тромбоцитов [31].

Учитывая, что активированные тромбоциты высвобождают воспалительные факторы в локальной среде, возможно взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками при COVID-19, что и будет способствовать эндотелиопатии. Показано, что тромбоциты у пациентов с COVID-19 гиперактивны, характеризуются повышенной экспрессией P-селектина и CD40 на поверхности, а факторы, высвобождающие тромбоциты, активируют микрососудистые эндотелиальные клетки, способствуя воспалительной гиперкоагуляции [32-34]. При воспалительных условиях взаимодействие тромбоцитов и эндотелия обостряет воспаление и aberrantный иммунитет и ухудшает способность эндотелиальных клеток поддерживать гомеостаз сосудов. Взаимосвязь между тромбоцитами и сосудистой сетью при COVID-19 подтверждается данными аутопсии, показывающими тромбы в макро- и микроциркуляторном русле, характеризующиеся активацией тромбоцитов

и адгезией к эндотелию, повышенной сосудистой дисфункции и тромбоза [33-35]. Недавние исследования показали, что прямое взаимодействие тромбоцитов с SARS-CoV2 увеличивает транскрипцию S100A8/A9, что в свою очередь увеличивает продукцию MRP8/14, известного как кальпротектин, обладающего иммунокорректирующим действием [36].

Заключение. История изучения тромбоцитов начинается с 1840 года, когда их обнаружили и описали, в течение последующих 60 лет исследовали их морфологию и выдвигали различные мнения о их функции и происхождении. Начало XX века ознаменовало раскрытие роли тромбоцитов в тромбообразовании и фибринолизе, их синтетическую функцию. Через 50 лет ученые подошли к ультраструктурам и описали гранулы тромбоцитов, а также открыли значение этих клеток в иммунном ответе. В XXI веке расширяются знания о функциях тромбоцитов в защите от инфекции, их способность образовывать агрегаты с различными видами лейкоцитов. Роль тромбоцитов в патогенезе коронавирусной болезни активно изучается, но уже сейчас известно, что они становятся гиперактивированными, вносят вклад в цитокиновый шторм и эндотелиальную дисфункцию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Н.Н. Цыбиков – 20%, доработка или исправление рукописи, утверждение окончательного текста статьи;

Е.В. Фефелова — 30%, доработка или исправление рукописи, научное редактирование;

Т.О. Бурдиенко – 50% существенный вклад в научно-исследовательскую работу.

Сведения о финансировании исследования: исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. Бергер Е.Е., Титорская М.С., под ред. Балалыкина Д.А., Хрестоматия по истории медицины: учебное пособие. М. Литера. 2012. 617.
2. Ярошевский М.Г. 2-е изд. История психологии: от античности до середины XX века: учебное пособие для вузов. М. Академия. 1997. 409.
3. Italiano J., Patel S., Hartwig J. Mechanics of proplatelet elaboration. *Thromb Haemost.* 2007. 1. 18–23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02487.x
4. Tong M., Seth P., Penington D. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 522–8.
5. Trowbridge A. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 600.
6. Бурячковская Л.И., Маркосян Р.А. Морфо-функциональные особенности биполярных форм тромбоцитов. *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР.* 1987. 1. 66–72.
7. Italiano J., Lecine P., Shivdasani R., Hartwig J. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *Cell Biol.* 1999. 6. 1299–312.
8. Junt T., Schulze H., Chen Z., Massberg S., Goerge T., Krueger A., Wagner D.D, Graf T., Italiano J.E., Shivdasani R.A., Andrian U.H. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science.* 2007. 317. 1767–70. doi: 10.1126/science.1146304.
9. Schulze H., Shivdasani R. Mechanisms of thrombopoiesis. *Thromb Haemost.* 2005. 3. 1717–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x.
10. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма. *Забайкальский медицинский вестник.* 2004. 4. 13–19.
11. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология.* 2018. 6. 785-796. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
12. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М. Медицина. 1970. 304.

13. Сеченов И.М. Избранные произведения. М. Государственное учебно-педагогическое издательство Министерства просвещения РСФСР. 1953.
14. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. Чита. Экспресс-издательство. 2010. 832.
15. Гусейнов Ч.С. Физиология и патология тромбоцитов. М. Медицина. 1971. 176.
16. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets. *Clin Invest.* 1966. 12. 1923-1934. doi: 10.1172/JCI105497.
17. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. *Semin Thromb Hemost.* 2004. 4. 491–8. doi: 10.1055/s-2004-833484.
18. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. Protein synthesis by human platelets. *The Journal of clinical investigation.* 1966. 45. 1923–34. doi: 10.1172/JCI105497.
19. Booyse F.M., Rafelson M.E. In vitro incorporation of amino-acids into the contractile protein of human blood platelets. *Nature.* 1967. 15. 283–284.
20. Booyse F.M., Rafelson M.E. Stable messenger RNA in the synthesis of contractile protein in human platelets. *Biochim Biophys Acta.* 1967. 22. 188-90. doi: 10.1016/0005-2787(67)90673-9.
21. Agam G., Bessler H., Djaldetti M. In vitro DNA and RNA synthesis by human platelets. *Biochim Biophys Acta.* 1976. 425. 41–8. doi: 10.1016/005-2787(76)90214-8.
22. Soslau G. De novo synthesis of DNA in human platelets. *Arch Biochem Biophys.* 1983. 226. 252–6. doi: 10.1016/0003-9861(83)90291-6.
23. Ростомян М.А., Абрамян К.С. Ультраструктура клеток крови. Ереван. Издательство АН Армянской ССР. 1975. 155.
24. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Буторина Е.В. Тромбоцитопоз: монография. М. Медицина. 2007. 272.
25. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Итоги 10-летнего исследования механизмов лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2008. 2. 36-41.
26. Солпов А.В., Серебрякова Н.А., Лончакова А.Ф., Хворова А.Д., Павлюков Д.М., Солпова О.А., Емельянов А.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А. Лимфоцитарная агрегация и лимфоцитарно-тромбоцитарное кластерообразование. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. 2017. 2181-2183.
27. Hamzeh-Cognasse H., Berthelot P., Tardy B., Pozzetto B., Bourlet T., Laradi S., Garraud O., Cognasse F. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. *Platelets.* 2018. 6. 533–40. doi:10.1080/095337104.2018.1445842.
28. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Nácher M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., Ever R. P. Mc., Filippi M.-D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M. A., Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014. 6214. 1234–8. doi: 10.1126/science. 1256478.
29. Campbell R.A., Boilard E., Rondina M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? *Thromb Haemost.* 2021. 1. 46–50. doi:10.1111/jth.15156.
30. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. 2. 271–80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
31. Deutsch V.R., Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Haematol.* 2006. 453–466.
32. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.-J., Lee A.-I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020. 7. 575–582.
33. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.-H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.-M., Won C.-H., Price C., Dela Cruz C. S., Halene S., van Dijk D., Hwa J.,

Lee A.-I., Chun H.-J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm. Circ.* 2020. 10.

34. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *Infect. Dis.* 2020. 222. 894–898.
35. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020. 190. 62.
36. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune diomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) a meta-analysis. *Chem. Lab Med.* 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369.

References:

1. Berger E.E., Tutorskaja M.S., Balalykina D.A., pod.red. Reader on the history of medicine: textbook. Moscow. Litera. 2012. 617. in Russian.
2. Jaroshevskij M.G. History of psychology: from antiquity to the middle of the 20th century: a textbook for universities. 2nd edition. Moscow. Akademija. 1997. 409. in Russian.
3. Italiano J., Patel S., Hartwig J. Mechanics of proplatelet elaboration. *Thromb Haemost.* 2007. 1. 18–23. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02487.x
4. Tong M., Seth P., Penington D. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 522–8.
5. Trowbridge A. Proplatelets and stress platelets. *Blood.* 1987. 2. 600.
6. Burjachkovskaja L.I., Markosjan R.A. Morpho-functional features of bipolar forms of platelets. *Bjulleten' VKNC AMN SSSR.* 1987. 1. 66–72. in Russian.
7. Italiano J., Lecine P., Shivdasani R., Hartwig J. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *Cell Biol.* 1999. 6. 1299–312.
8. Junt T., Schulze H., Chen Z., Massberg S., Goerge T., Krueger A., Wagner D.D, Graf T., Italiano J.E., Shivdasani R.A., Andrian U.H. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science.* 2007. 317. 1767–70. doi: 10.1126/science.1146304.
9. Schulze H., Shivdasani R. Mechanisms of thrombopoiesis. *Thromb Haemost.* 2005. 3. 1717–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x.
10. Kuznik B.I., Cybikov N.N., Vitkovskij Ju.A. Unified humoral body defense system. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2004. 4. 13-19. in Russian.
11. Serebrjanaja N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Jakuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Main characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medicinskaja immunologija.* 2018. 6. 785–796. in Russian. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.
12. Machabeli M.S. Coagulopathic syndromes. Moscow. Medicina. 1970. 304. in Russian.
13. Sechenov I.M. Selected works. Moscow. State Educational and Pedagogical Publishing House of the Ministry of Education of the Russian Federation. 1953. in Russian.
14. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions: monograph. Chita. Jekspres-izdatel'stvo. 2010. 832. in Russian.
15. Gusejnov Ch.S. Physiology and pathology of platelets. Moscow. Medicina. 1971. 176. in Russian.
16. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets. *Clin Invest.* 1966. 12. 1923-1934. doi: 10.1172/JCI105497.
17. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. *Semin Thromb Hemost.* 2004. 4. 491–8. doi: 10.1055/s-2004-833484.
18. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. Protein synthesis by human platelets. *The Journal of clinical investigation.* 1966. 45. 1923–34. doi: 10.1172/JCI105497.

19. Booyse F.M., Rafelson M.E. In vitro incorporation of amino-acids into the contractile protein of human blood platelets. *Nature*. 1967. 15. 283–284.
20. Booyse F.M., Rafelson M.E. Stable messenger RNA in the synthesis of contractile protein in human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1967. 22. 188–90. doi: 10.1016/0005-2787(67)90673-9.
21. Agam G., Bessler H., Djaldetti M. In vitro DNA and RNA synthesis by human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1976. 425. 41–8. doi: 10.1016/005-2787(76)90214-8.
22. Soslau G. De novo synthesis of DNA in human platelets. *Arch Biochem Biophys*. 1983. 226. 252–6. doi: 10.1016/0003-9861(83)90291-6.
23. Rostomjan M.A., Abramjan K.S. Ultrastructure of blood cells. Erevan: Izdatel'svo AN Armjanskoj SSR. 1975. 155. in Russian.
24. Chereshev V.A., Jushkov B.G., Klimin V.G., Butorina E.V. Thrombocytopoiesis: monograph. Moscow. *Medicina*. 2007. 272. in Russian.
25. Vitkovskij Ju.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Results of a 10-year study of the mechanisms of lymphocytic-platelet adhesion. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2008. 2. 36-41. in Russian.
26. Solpov A.V., Serebrjakova N.A., Lonchakova A.F., Hovorova A.D., Pavljukov D.M., Solpova O.A., Emel'janov A.S., Bol'shakova O.V., Vitkovskij Ju.A. Lymphocyte aggregation and lymphocytic-platelet clustering. In the collection: Proceedings of the XXIII Congress of the Physiological Society. I.P. Pavlova with international participation. 2017. 2181-2183. in Russian.
27. Hamzeh-Cognasse H., Berthelot P., Tardy B., Pozzetto B., Bourlet T., Laradi S., Garraud O., Cognasse F. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. *Platelets*. 2018. 6. 533–40. doi:10.1080/095337104.2018.1445842.
28. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Nácher M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., Ever R. P. Mc., Filippi M.-D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M. A., Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014. 6214. 1234–8. doi: 10.1126/science. 1256478.
29. Campbell R.A., Boilard E., Rondina M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? *Thromb Haemost*. 2021. 1. 46–50. doi:10.1111/jth.15156.
30. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. 2. 271–80. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
31. Deutsch V.R., Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Haematol*. 2006. 453–466.
32. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.-J., Lee A.-I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020. 7. 575–582.
33. Pine A.B., Meizlish M.L., Goshua G., Chang C.-H., Zhang H., Bishai J., Bahel P., Patel A., Gbyli R., Kwan J.-M., Won C.-H., Price C., Dela Cruz C. S., Halene S., van Dijk D., Hwa J., Lee A.-I., Chun H.-J. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm. Circ*. 2020. 10.
34. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *Infect. Dis*. 2020. 222. 894–898.
35. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res*. 2020. 190. 62.
36. Henry B.M., de Oliveira M.H.S, Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune diomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) a meta-analysis. *Chem. Lab Med*. 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369