

УДК 578.834.1+616-036.21+616.151.5+616.98-07-08-008.1  
DOI: 10.56871/RBR.2022.42.33.018

## **РОЛЬ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА В МЕХАНИЗМЕ ИММУНОТРОМБОЗА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

© Андрей Романович Карпенко, Вера Алексеевна Сергеева

Курский государственный медицинский университет. 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

**Контактная информация:** Вера Алексеевна Сергеева — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии института непрерывного образования. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

---

**Резюме.** Новая коронавирусная инфекция сопровождается нарушением иммунного ответа и состоянием гиперкоагуляции, которое было определено как COVID-19-ассоциированная коагулопатия. Она характеризуется значительным повышением уровня D-димера и одновременным развитием микро- и макротромботических осложнений в венозной и артериальной системах многих органов. Для объяснения этих процессов предложена модель иммунотромбоза, которая призвана показать сложные перекрестные взаимодействия между врожденным иммунитетом и механизмами гемостаза. Вирус SARS-CoV-2, проникая посредством ангиотензин-превращающего фермента 2, способен напрямую повреждать эндотелиальные клетки, в результате чего происходит высвобождение внутрисосудистого тканевого фактора, активация тромбоцитов, образование нейтрофильных ловушек (NET) и ингибирование антикоагулянтного компонента системы гемостаза. При данном явлении особенное место в развитии иммунного ответа занимает высвобождение цитокинов и активация системы комплемента. В связи с этим исследовательский интерес направлен на изучение факторов регуляции воспалительного процесса, в частности, путем продукции белков теплового шока (HSP). Дальнейшее исследование и установление роли HSP как участников противовирусной воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции может дать больше информации о возможных вариантах лечения и прогнозировании течения заболевания.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; COVID-19; COVID-19-ассоциированная коагулопатия; иммунотромбоз; белки теплового шока.

---

## **THE ROLE OF HEART STROKE PROTEINS IN THE MECHANISM OF IMMUNOTHROMBOSIS IN ACUTE CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2 COVID-19 (LITERATURE REVIEW)**

© Andrey R. Karpenko, Vera A. Sergeeva

Kursk State Medical University (KSMU). 305041, Russia, Kursk, Karl Marx str., 3

**Contact information:** Vera A. Sergeeva — Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesia, Reanimatology and Intensive Therapy. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

---

**Abstract:** The new coronavirus infection is characterized by disturbed immune response and a state of hypercoagulation, which was described as COVID-19-associated coagulopathy. It is characterized by significant elevation of D-dimer and simultaneous development micro- and macrothrombotic complications in arterial and venous systems in many organs. To describe these processes the model of immunothrombosis was proposed, which aims to show complex

cooperation between inborn immune response and mechanisms of hemostasis. SARS-CoV-2 virus uses angiotensin converting protein 2 to penetrate and damage endothelial cells with release of intravascular tissue factor, activation of thrombocytes, formation of neutrophils scavengers (NET) and inhibition of anticoagulant component of hemostasis. In this condition, the particular role in immune response belongs to cytokines realize and complement activation. To this concern, the focus of research is concentrated on the study of factors of inflammatory respond regulation, particularly by production of heart stroke proteins (HSP). Further research of the role of HSP as participants of antiviral inflammatory response in new coronavirus infection may give more information about treatment and prognosis of disease.

**Key words:** new coronavirus infection; COVID-19; COVID-19-associated coagulopathy; immunothrombosis; heart stroke proteins.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является системным заболеванием, характеризующимся нарушением регуляции иммунной системы и состоянием гиперкоагуляции, которое приводит к тромбообразованию как в малом, так и в большом круге кровообращения. При вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у больных с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) тромбы образуются не только в микро- и макроциркуляторном русле легких (у 95% больных), но также и в альвеолярной жидкости [2, 9, 10, 33, 37]. S.F. Lax и соавт. провели аутопсию у 11 больных и обнаружили, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений тромбоэмболии, в мелких и средних легочных артериях 100% обследованных имелись тромбы. Было выдвинуто предположение, что в данных случаях тромб формируется в периферических артериолах и удлиняется проксимально [23]. Согласно другим данным, частота тромбообразования в микроциркуляторном русле легких примерно в 9 раз выше, чем при гриппе [5]. Описаны случаи не только венозной тромбоэмболии, но и артериотромбозов, включая ишемические инсульты [21, 25, 28] и повреждения миокарда [13, 22]. С. Lodigiani и соавт. сообщили, что в Италии частота ишемического инсульта и острого коронарного синдрома у пациентов с острой коронавирусной инфекцией составила 2,5 и 1,1% соответственно [26].

Предполагается, что к подобным нарушениям при новой коронавирусной инфекции способны привести несколько взаимосвязанных процессов — повреждение эндотелия, активация тромбоцитов и лейкоцитов с развитием цитокинового шторма. Для проникновения вируса в клетку необходимо связывание спайкового белка S в составе вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2) на поверхности эндотелия сосудов легких. Потерявший активность АПФ-2 является причиной накопления ангиотензина II, который подавляет выработку оксида азота (NO) и стимулирует сужение сосудов, что приводит к адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. Антитромбогенная активность снижается также за счет локального повреждения гликокаликса. Об этом можно судить на основании повышения в крови гиалуроновой кислоты — основного компонента гликокаликса и биомаркера повреждения эндотелия [14, 34]. Кроме этого, биомаркерами являются фактор Виллибранда vWF, VIII фактор и P-селектин, высвобождаемые

при повреждении тельца Вейбеля–Паладе. Обнаружение их коррелирует с тяжестью состояния [19]. Повышение уровня P-селектина способствует образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [29, 32].

Результаты вскрытий и последующий гистологический анализ показали, что микрососудистые тромбы в бассейнах легочных артерий содержали многочисленные нейтрофилы, которые в некоторых случаях были частично дегенерированы и представлены нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET) [7, 8, 17]. NET представляют собой матрицу ДНК, выполняющую роль прокоагулянтного эффектора, а также обеспечивающую активность нейтрофильной эластазы, которая снижает функцию и разрушает антикоагулянты. NET усиливают секрецию тканевого фактора (TF), активируя XII фактор, а также захватывая и активируя тромбоциты. Все это способствует внутрисосудистому тромбозу [3, 18, 33]. Изначально эти обогащенные нейтрофилами тромботические сгустки служат для защиты организма, способствуя распознаванию инфекционного агента и создавая барьер против дальнейшего распространения возбудителя. Однако в условиях гиперкоагуляции, которые создаются при участии эластазы нейтрофилов при их активации, иммунотромбы нарушают перфузию и повреждают ткани и органы [24, 35]. В ряде исследований показано, что образование тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов линейно коррелирует с тяжестью поражения легких. Во время этого процесса наблюдается обильное внутри- и внесосудистое отложение фибрина и нарушение фибринолиза, что характерно при ОРДС [1, 18, 33]. Но тромбы обнаруживаются не только в легких, но также и в микроциркуляторном русле почек, печени, сердце и кишечнике, что сопровождается развитием эндотелиита с дальнейшим повреждением органов [1, 36].

Данные находки наталкивают на мысль о том, что дисрегуляция тромбоза, вызванная активированными нейтрофилами и тромбоцитами, способствует развитию системного тромботического состояния. Это подтверждает предложенную концепцию иммунотромбоза как процесса, который объединяет компоненты врожденного иммунитета и систему гемостаза и является центральным патогенетическим фактором в развитии дыхательной недостаточности и системной гиперкоагуляции [3, 4, 16, 27].

Способствующие образованию NET провоспалительные медиаторы образуются в результате взаимодействия вируса с внутриклеточными рецепторами микробного распознавания. Получившийся комплекс носит название инфламасома, и он индуцирует образование мембранных пор и перегрузку клетки провоспалительными цитокинами, что приводит к ее воспалительной гибели, называемой пироптозом [31]. Реализуется пироптоз через метаболические нарушения с последующей митохондриальной дисфункцией, разрушением лизосом и гибелью клетки. Подобные структурные изменения вызывают стойкое повышение температуры тела в организме, активируя фактор теплового шока 1 (HSF-1), который призван контролировать экспрессию провоспалительных цитокинов посредством белков теплового шока (HSP).

Белки теплового шока — это группа внутриклеточных белков, так называемых молекулярных шаперонов, которые участвуют в сборке третичной и четверичной структуры белков посредством влияния на мРНК [15, 20, 30]. В данном случае продукция HSP коррелирует с образованием комплекса NFκB и активируемых им провоспалительных цитокинов MCP-1, TNF-α, IL-1β, IL-6 [11]. Белки теплового шока препятствуют транслокации NFκB в ядро, тем самым ограничивая процесс воспаления и наступление пироптоза клеток организма-хозяина.

Принимая во внимание данный факт, были проведены исследования, направленные на изучение влияния высокой температуры, которая имитирует эффект лихорадки и стимулирует выработку HSP. Нагревание клеток *in vitro* в течение 20 минут до температуры 45 °C стимулирует иммунные клетки к высвобождению HSP и подавляет размножение риновируса более чем на 90% [12]. Интересен также тот факт, что необычайно высокий уровень белков теплового шока в клетках летучих мышей подавляет активацию инфламасом [6]. Такое содержание HSP в клетке позволяет обеспечивать стабильность фолдинга белков и непрерывное поддержание достаточного уровня противовоспалительного компонента, что предотвращает разрушение клетки.

Повышение научного интереса к белкам теплового шока в последнее время привело к новым исследовательским открытиям, которые показали двойную природу влияния HSP на воспалительный процесс при их выходе из клетки. HSP также в настоящий момент являются объектом изучения в онкологических дисциплинах, так как появляется все больше информации об их участии в процессе антигенной презентации.

Лабораторные и гистологические исследования подтверждают, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия формируется в результате прямого вирусного повреждения эндотелиоцитов, активации лейкоцитов и тромбоцитов и развития цитокинового шторма. Взаимное влияние системы гемостаза и иммунной системы подтверждает модель имунотромбоза как основной причины развития осложнений при заражении SARS-CoV-2. Выяснение механизмов регуляции иммунного ответа представляет огромный интерес с целью определения методов контроля экспрессии про- и противовоспалительных

цитокинов и, как следствие, проведения успешного лечения. Установление роли белков теплового шока в воспалительном процессе и дальнейшее изучение их природы внутри- и внеклеточных функций является востребованным направлением в развитии иммуномодулирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(6): 7–14.
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(4): 29–36.
3. Всероссийская конференция. Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии, 28-29 апреля 2021 года, г. Чита: сборник научных трудов. Под общей ред. К.Г. Шаповалова. Читинская государственная медицинская академия. Чита: РИЦ ЧГМА; 2021: 5–9.
4. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние фетального воспалительного ответа на постнатальную адаптацию новорожденных. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2010; 4: 34–45.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
6. Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q. et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol*. 2019; 4: 789–99.
7. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019; 10: 1916.
8. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217: e20200652.
9. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers*. 2016; 2016: 3501373.
10. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 1976; 61: 585–9.
11. Chen I.-Y., Ichinohe T. Response of host inflammasomes to viral infection. *Trends Microbiol*. 2015; 23: 55–63.
12. Conti C., De Marco A., Mastromarino P. Antiviral effect of hyperthermic treatment in rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999; 43: 822–9.
13. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 83–92.
14. Ding M., Zhang Q., Li Q. et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020; 167: 105981.

15. Ellis R.J. Protein misassembly: macromolecular crowding and molecular chaperones. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 594: 1–13. DOI:10.1007/978-0-387-39975-1\_1.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
17. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 681–6.
18. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 17–25.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575–e582582.
20. Haldar S., Gupta A.J., Yan X. et al. Chaperonin-assisted protein folding: relative population of asymmetric and symmetric GroEL: GroES complexes. *J Mol Biol.* 2015; 427: 2244–55. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.04.009.
21. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 141–7.
22. Lacour T., Semaan C., Genet T. et al. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* Epub ahead of print 30 April 2020. DOI: 10.1002/ccd.28948.
23. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
24. Lefrancais E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018; 3: e98178.
25. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
27. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010; 16: 887–96. DOI: 10.1038/nm.2184.
28. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382: e60.
29. Rinder H.M., Bonan J.L., Rinder C.S. et al. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood.* 1991; 78(7): 1730–7.
30. Salari S., Seibert T., Chen Y.X. et al. Extracellular Hsp27 acts as a signaling molecule to activate NF- $\kappa$ B in macrophages. *Cell Stress Chaperones.* 2013; 18: 53–63. DOI: 10.1007/s12192-012-0356-0.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Swystun L.L., Liaw P.C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood.* 2016; 128(6): 753–62. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718114.
33. Tomaszefski J.F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 435–66.
34. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 16.
35. Van der Poll T., Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 640–8.
36. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–8.
37. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. et al. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1988; 16: 111–3.
38. Yadav V., Chi L., Zhao R. et al. Ectonucleotidase tri(di) phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 beta-driven venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2019; 129: 2872–7.

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Ocenka meropriyatij intensivnoj terapii u detej s tyazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii [Assessment of intensive therapy in children with severe new coronavirus infection]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2021; 18(6): 7–14. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Prediktory letalnogo iskhoda novoj koronavirusnoj infekcii covid-19 u detej [Predictors of the lethal outcome of the new coronavirus infection]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2021; 18(4): 29–36. (in Russian).
3. Vserossijskaja konferencija. Sovremennye problemy anesteziologii i reanimatologii [Modern problems of anesthesiology and resuscitation], 28-29 aprelya 2021 goda, g. Chita: sbornik nauchnyh trudov. Pod obshej red. K.G. Shapovalova; Chitinskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. Chita: RIC ChGMA Publ.; 2021: 5–9. (in Russian).
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Ju.S., Nesterenko S.N. Vlijanie fetal'nogo vospalitel'nogo otveta na postnatal'nuju adaptaciju novorozhdennyh [The influence of the fetal inflammatory response to postnatal adaptation of neonates]. *Rossijskij medikobioologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova.* 2010; 4: 34–45. (in Russian).
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
6. Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q. et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol.* 2019; 4: 789–99.
7. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019; 10: 1916.
8. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217: e20200652

9. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers*. 2016; 2016: 3501373.
10. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 1976; 61: 585–9.
11. Chen I.-Y., Ichinohe T. Response of host inflammasomes to viral infection. *Trends Microbiol*. 2015; 23: 55–63.
12. Conti C., De Marco A., Mastromarino P. Antiviral effect of hyperthermic treatment in rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999; 43: 822–9.
13. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 83–92.
14. Ding M., Zhang Q., Li Q. et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020; 167: 105981.
15. Ellis R.J. Protein misassembly: macromolecular crowding and molecular chaperones. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 594: 1–13. DOI: 10.1007/978-0-387-39975-1\_1.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
17. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 681–6.
18. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 17–25.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(8): e575–e582582.
20. Haldar S., Gupta A.J., Yan X. et al. Chaperonin-assisted protein folding: relative population of asymmetric and symmetric GroEL: GroES complexes. *J Mol Biol*. 2015; 427: 2244–55. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.04.009.
21. Klok F.A., Kruijff M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 141–7.
22. Lacour T., Semaan C., Genet T. et al. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. Epub ahead of print 30 April 2020. DOI: 10.1002/ccd.28948.
23. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
24. Lefrancais E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018; 3: e98178
25. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9–14.
26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9–14.
27. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010; 16: 887–96. DOI: 10.1038/nm.2184.
28. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020; 382: e60.
29. Rinder H.M., Bonan J.L., Rinder C.S. et al. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood*. 1991; 78(7): 1730–7.
30. Salari S., Seibert T., Chen Y.X. et al. Extracellular Hsp27 acts as a signaling molecule to activate NF-kappaB in macrophages. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18: 53–63. DOI: 10.1007/s12192-012-0356-0.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Swystun L.L., Liaw P.C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016; 128(6): 753–62. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718114.
33. Tomashefski J.F.Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 435–66.
34. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 16.
35. Van der Poll T., Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 640–8.
36. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417–8.
37. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. et al. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1988; 16: 111–3.
38. Yadav V., Chi L., Zhao R. et al. Ectonucleotidase tri(di) phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 beta-driven venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2019; 129: 2872–7.