

УДК 616.151.5-072.7+612.115+616.13/.14-005.6-092-084-085+578.834.1  
DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА. АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Искандер Альбертович Латыпов<sup>1</sup>, Сарнг Саналович Пюрвеев<sup>1, 2</sup>, Михаил Сергеевич Некрасов<sup>1</sup>, Николай Сергеевич Деданишвили<sup>1</sup>, Наир Сабирович Тагиров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

**Контактная информация:** Сарнг Саналович Пюрвеев — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-4467-2269 SPIN: 5915-9767

**Для цитирования:** Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. Артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 3. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.85.16.008>

Поступила: 22.05.2023

Одобрена: 17.07.2023

Принята к печати: 21.09.2023

**Резюме.** Сложные механизмы тромбообразования традиционно принято рассматривать в рамках так называемой патогенетической триады Вирхова: повреждение сосуда + гиперкоагуляция + замедление кровотока. Несмотря на многократные дополнения и усовершенствования данной концепции, ее суть оставалась прежней. Однако эта трехчленная схема, более или менее применимая для объяснения патогенеза тромбообразования в венах, в классическом ее виде для артериальных тромбозов имеет ограниченное значение. В последнее время начали обсуждать несколько иную концепцию артериальной триады, включающую другие компоненты: 1 — стеноз артерии и ускорение кровотока, 2 — активация тромбоцитов и их взаимодействие с фактором фон Виллебранда (VWF), 3 — повреждение сосудистой стенки. Эта компоновка артериальной триады успешнее объясняет механизмы тромбообразования при стенозах артерий, в первую очередь, при атеросклерозе. С недавних пор также повысилось внимание к связи между заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и повышением риска тромбообразования. Введение понятия «артериальная триада» в дополнение к «триаде Вирхова» или «тетраде» позволит патофизиологам лучше разделить патогенетические особенности артериальных и венозных тромбозов, а для клиницистов — профилактику и терапию этих состояний в отдельности.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз; артериальный тромбоз; триада Вирхова; COVID-19.

## CONTEMPORARY CONCEPT OF ARTERIAL THROMBOSIS MECHANISMS. ARTERIAL THROMBOSIS IN CASE OF COVID INFECTION

© Iskander Albertovich Latypov<sup>1</sup>, Sarng Sanalovich Purveev<sup>1, 2</sup>, Mikhail S. Nekrasov<sup>1</sup>, Nikolay S. Dedanishvili<sup>1</sup>, Nair Sabirovich Tagirov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlova st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 19702

**Contact information:** Sarng S. Purveev — Senior Assistant Department of pathological physiology with immunopathology course. E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-4467-2269 SPIN: 5915-9767

**For citation:** Latypov IA, Purveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, Tagirov NS. Contemporary concept of arterial thrombosis mechanisms. Arterial thrombosis in case of COVID infection // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(3): 61-68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.85.16.008>

Received: 22.05.2023

Revised: 17.07.2023

Accepted: 21.09.2023

**Abstract.** Complex mechanisms of thrombosis are traditionally regarded within the so called Virchow's pathogenic triade consisting of blood vessel injury + hypercoagulation + blood-flow slowing down. On spite of multiple additions

and attempts at sophistications its essence remains unchanged. However this threenominal scheme which is more or less applicable for explaining the pathogeny of venous thrombosis can be used in case of arterial ones only to a limited degree. Of late a different concept is under discussion namely that of arterial triade consisting of different components: 1. Arterial stenosis and acceleration of bloodflow; 2. Platelets activation and their interaction with Von Willebrand factor (VWF); 3. Blood vessel wall injury. This composition of arterial triade is more successfully explaining thrombosis mechanisms in case of arterial stenosis especially in case of atherosclerosis. Of late the attention is focused also at the association between new COVID-infection and increased risk of thrombosis. The new “arterial triade” concept in addition to classical “Virchow’s triade” or even that of “tetradе” will help pathophysiologicalists to better discriminate pathogenetical features of arterial thromboses vs the venous ones and for the clinical doctors to improve prophylaxis and treatment of these separate conditions.

**Key words:** venous thrombosis; arterial thrombosis; Virchow triad; COVID-19.

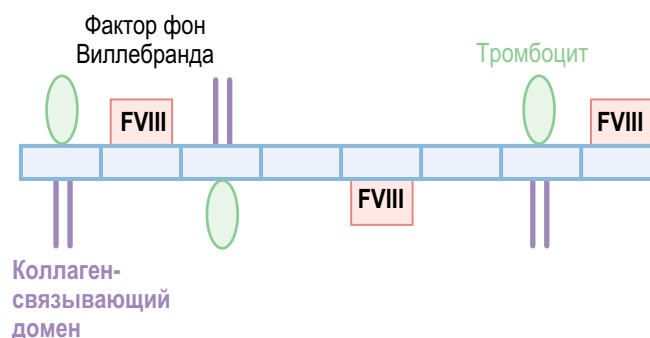
Сложные механизмы тромбообразования было принято рассматривать в рамках так называемой классической триады Вирхова, включающей: 1) повреждение сосуда; 2) гиперкоагуляцию и 3) замедление кровотока. Несмотря на многократные дополнения и усовершенствования данной концепции, ее суть оставалась прежней. Наряду с повреждением сосудистой стенки, гиперкоагуляция по-прежнему считается одним из основных элементов тромбообразования. Активация коагуляционного звена гемостаза ведет к образованию фибриновых нитей на эндотелиальной выстилке сосудов. Кроме того, тромбоцитарные агрегаты чаще обнаруживаются на внешней стороне тромба и дополнительно способствуют его росту. Помимо этого, выделяют факторы повышения свертываемости крови — врожденные и приобретенные. К врожденным относятся дефициты антитромбина III, протеина С, протеина S, а также мутации факторов V (Лейдена) и протромбина 20210A. К приобретенным факторам относятся: хирургическая операция, травмы, онкологические заболевания, прием лекарственных средств (гормональные контрацептивы), аутоиммунные заболевания (волчаночный антикоагулянт), длительный постельный режим и так далее. Паранеопластические процессы также являются типичным примером приобретенной гиперкоагуляции [16, 26].

Что касается связи между замедлением кровотока и тромбообразованием, то она до сих пор окончательно не выяснена. Есть различные гипотезы, объясняющие, как этот фактор может усиливать тромбообразование. Имеются свидетельства того, что снижение скорости кровотока способствует накоплению прокоагулянтных белков [4, 8]. Венозная гиперемия и гипоксия вызывают воспалительные изменения в эндотелии, высвобождение свободных форм кислорода и экспрессию молекул клеточной адгезии. Кроме того, гипоксия индуцирует целый комплекс изменений, ведущих к снижению синтеза оксида азота (NO). Однако, имея в виду, что активация тромбообразования в значительной степени происходит благодаря высвобождению тканевого фактора в результате грубого повреждения эндотелия сосудов, механизм образования фибрина при отсутствии повреждения эндотелия до конца трудно объяснить. Есть доказательства того, что при воздействии бактериальных токсинов, а также на эндотелии

сосудов злокачественных опухолей повышается экспрессия тканевого фактора [5]. Тем не менее, экспрессия тканевого фактора на эндотелии только при нарушениях микроциркуляции не выявлена [5, 36].

Важным фактором, влияющим на систему гемостаза, является беременность, при которой баланс гемостаза смещен в сторону физиологической гиперкоагуляции для предотвращения большой кровопотери в процессе родов [1, 2, 25]. У беременных повышается активность факторов свертывания, снижается уровень протеина S, формируется резистентность фактора V к протеину С [20]. Подавляется система фибринолиза за счет увеличения количества ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также появлением в крови ингибитора активатора плазминогена плацентарного генеза (ИАП-2) [8, 25]. Снижение количества тромбоцитов компенсируется их повышенной активностью. Похожие эффекты наблюдаются при приеме устаревших препаратов экзогенных половых стероидов с целью контрацепции, получения неконтрацептивных эффектов или в качестве перименопаузальной терапии. Повышается концентрация факторов свертывания, снижается количество антикоагулянтов, возникает приобретенная (или усиливается врожденная) резистентность фактора V к протеину С [3, 6].

В последнее время повысилось внимание исследователей к фактору фон Виллебранда (VWF) [4, 14, 22] (рис. 1), который усиливает фиксацию тромбоцитов на фибриновых нитях при нарушениях кровотока.



**Рис. 1.** Фактор фон Виллебранда усиливает фиксацию тромбоцитов на фибриновых нитях

Так или иначе, патогенетическая триада Вирхова неплохо описывает механизмы образования венозных тромбов, которые преимущественно состоят из фибрина и эритроцитов. В то же время при описании патогенеза артериальных тромбов триада Вирхова зачастую не упоминается в своем изначальном виде, либо ее трактовка отличается от первоначального варианта. Так, вместо термина «замедление кровотока» или «стаз» чаще используется более широкое понятие «нарушение кровотока» [13].

Следует иметь в виду, что схожие с артериальной триадой представления имелись еще задолго до ее современного описания: «В течение некоторого времени надеялись объяснить интересную связь между заболеваниями почек с одной стороны и повышением кровяного давления и артериолосклерозом с другой стороны недавно открытыми свойствами адреналина» [5, 27]. Уже более 100 лет назад специалисты отмечали связь между изменениями кровотока в результате спазма сосудов и тромбообразованием, а также развитием атеросклероза, который нередко ведет к образованию больших пристеночных тромбов [27]. Соответственно, учение об артериальной триаде тромбообразования не стоит считать уникальным и чем-то совершенно новым.

Гиперкоагуляция, как ни странно это может показаться, менее значима в механизме артериального тромбоза: например, мутация гена *20210A* не влияет на риск развития артериального тромбоза, но связана с риском развития острого инфаркта миокарда и осложнений беременности [9, 14]. В любом случае, гиперкоагуляция в том понимании, как ее трактует классическая триада Вирхова, имеет значительно меньшее влияние на образование артериальных тромбов.

В отличие от двух упомянутых факторов, скорость кровотока занимает первостепенное значение в патофизиологии артериального тромбоза. Влияние скорости кровотока оценивается двумя параметрами: *скорость сдвига* и *напряжение сдвига*.

*Скорость сдвига* — это скорость, с которой соседние слои жидкости перемещаются относительно друг друга. Показатель прямо пропорционален скорости кровотока и обратно пропорционален диаметру сосуда. Соответственно, чем выше скорость кровотока и меньше диаметр сосуда, тем больше значение скорости сдвига [5].

*Напряжение сдвига* — сила трения, образующаяся током крови вдоль эндотелия сосуда и направленная вдоль потока крови.

При сужении сосудов артериального типа и соответствующем возрастании скорости кровотока активируется тромбоцитарный гемостаз, который, в свою очередь, способствует образованию «белого» тромба. VWF, в норме циркулирующий в крови в глобулярной форме в виде огромных белков (более 20000 кДа), имеет уникальное свойство изменять свою геометрию при усилении скорости кровотока. Фактор из глобулярной формы расправляется и становится нитчатым, открывая в сотни раз больше сайтов для связывания с рецепторами тромбоцитов и их последующей активации и агрегации.

При высоких скоростях сдвига VWF способен к так называемой *самоассоциации* — мультимеры белка начинают связываться друг с другом вследствие раскрытия домена A2 [3, 5]. Самоассоциация приводит к образованию структур, похожих на сетку, что является отличным местом для прикрепления тромбоцитов и дальнейшего роста тромба.

Стоит добавить, что для торможения избыточной тромбоцитарной активности VWF разрезается ферментом ADAMTS-13 как раз в домене A2. При недостаточной активности фермента меньшее количество VWF подвергается его воздействию, что, опять же, ведет к повышению риска тромбообразования. В некоторых случаях возникает заболевание, называемое тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). ТТП является редким, острым и жизнеугрожающим состоянием, возникающим вследствие тромбоцитопении потребления в процессах диффузного тромбообразования в микрососудах. Вследствие механического внутрисосудистого гемолиза возникает неиммунная гемолитическая анемия, а также полиорганная недостаточность. Ключевым звеном патогенеза ТТП является врожденная или приобретенная недостаточность фермента ADAMTS-13 [13, 19, 28].

Условия образования тромбов в артериальных сосудах не имеют абсолютного соответствия триаде Вирхова в ее классической трактовке. В описании патогенеза артериального тромбоза были предложены несколько иные компоненты: 1) стеноз сосуда, 2) повреждение эндотелия, 3) протромботические процессы (активация VWF и тромбоцитов, снижение активности ADAMTS-13) [6, 21, 28]. Можно сказать, что с классической триадой Вирхова эта концепция имеет связь только в плане признания значения повреждения эндотелия. Тромбоцитарная реакция, несомненно, является одним из элементов артериального тромбогенеза и в какой-то степени эквивалентна наличию гиперкоагуляции в триаде Вирхова (рис. 2). В отличие от венозного тромбоза, для образования артериальных тромбов наличие изначально высокой активности тромбоцитов не обязательно.

Рассматривая именно артериальное тромбообразование, следует принимать во внимание активацию тромбоцитов при повышении скорости кровотока в стенозированных сосудах, а также разнообразные виды патологии эритроцитарного звена, в частности при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [30], в том числе возможных осложнениях, возникающих при профилактической вакцинации от нее [31] (табл. 1). Имеют место патологические реакции, возникающие после введения рекомбинантных аденовирусных векторных [32, 39] и мРНК-вакцин [33, 34]. К этим реакциям исследователи относят тромбоцитопению, тромбозы, геморагии, связывая их с полом и возрастом, анамнезом жизни, введенной вакциной и сопутствующим применением иных лекарственных средств. Чаще всего тромбы локализуются в венозной системе головного мозга, при этом наиболее часто поражаются женщины [37]. Основными факторами риска являются антикоагулянтная терапия, беременность, инфекции головного мозга, травмы головы и применение лекар-

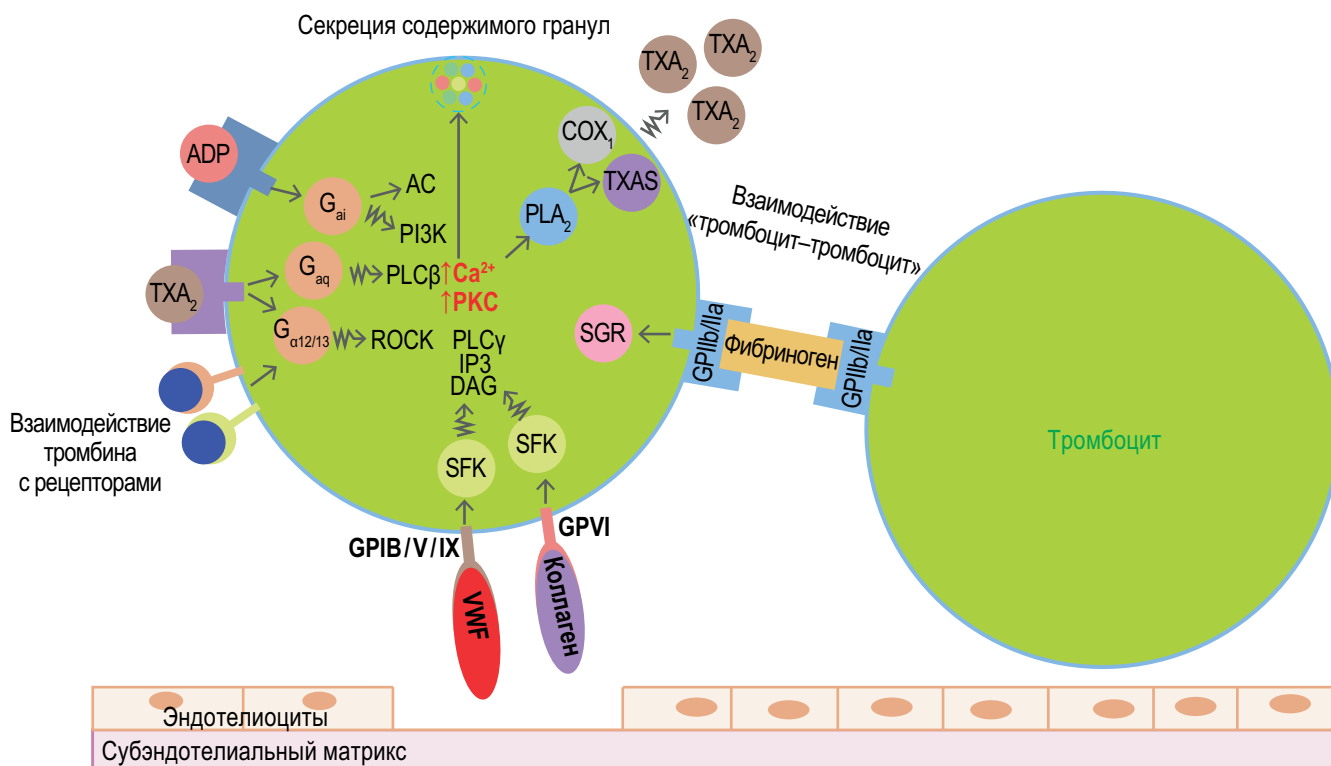


Рис. 2. Схема тромбоцитарной активации. ADP — аденозиндифосфат; TXA<sub>2</sub> — тромбоксан A<sub>2</sub>; G<sub>ai</sub> — α-субъединица G-белка; G<sub>aq</sub> — αq-субъединица G-белка; G<sub>α12/13</sub> — α12/13-субъединицы G-белка; AC — аденилатциклаза; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; PLCβ — фосфолипаза C β; PLCγ — фосфолипаза C γ; PLA<sub>2</sub> — фосфолипаза A<sub>2</sub>; ROCK — Rho-ассоциированная протеинкиназа; IP3 — инозитол-3-фосфат; DAG — диацилглицерол; SFK — Src-семейство киназ; GP (Ib, IIa, IIb V, VI, IX) — гликопротеины; VWF — фактор фон Виллебранда; SGR — малый регулятор G-белка; COX<sub>1</sub> — субъединица 1 цитохромоксидазы; TXAS — тромбоксан А-синтаза.

Таблица 1

## Связь тромбообразования с вакцинацией от COVID-19

Вакцина	Количество пациентов	Тип вакцины	Возраст	Женщины, %	Тромбоз венозных синусов, %	Смертность, %
Astrazeneca [32]	11	Векторная	22–49	18%	82%	55%
Moderna [33]	23	мРНК	21–77	61%	57%	30%
Pfizer [34]	19	мРНК	20–89	63%	58%	5%

ственных контрацептивов. В связи с этим было временно ограничено применение вакцины Astrazeneca в европейских странах [38, 39].

В клинической практике важность понимания патогенеза для выбора вида лечения и для профилактики артериальных и венозных тромбозов стала особенно серьезной после возникновения пандемии COVID-19, продлившейся, по данным ВОЗ, с 30 января 2020 года до 5 мая 2023 года. По разным данным, острые тромбозы как осложнения коронавирусной инфекции встречались с частотой от 0,39% до 11,1% [7, 18, 24, 35].

Открытие тропности вируса SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов [11, 12, 20] радикально изменило подход к терапии этой инфекции. В целом, при анализе литературных данных за

2020–2021 гг., выявляется связь частоты тромбообразования как осложнения COVID-19 с полом и возрастом: значительно выше подвержены тромбообразованию мужчины старше 50 лет, но при этом смертность в разы, а иногда в десятки раз [7, 17, 23, 29, 37] в результате острых тромбозов выше у женщин.

Зависимость риска тромбообразования от тяжести течения болезни остается предметом дискуссий и сейчас. По многочисленным данным [18, 25, 29], тромбозы чаще развиваются при среднем и тяжелом течении инфекции, однако некоторые источники сообщают о возникновении тромбозов и при легком течении COVID-19 [28]. Критерии оценки тяжести могут различаться не только по странам, но и в зависимости от самих врачей. Вполне возможно, что тромбозы при легком

течении инфекции были скорее единичными явлениями и не имели достоверной связи с тяжестью течения. Кроме того, у лиц на амбулаторном лечении нет достоверно выявленных случаев тромбоза — это, в свою очередь, можно связать с различными факторами: смерть пациентов от иных причин, развитие острых тромбозов как ятрогенных осложнений (которые чаще возникают при стационарном лечении, а не при амбулаторном), а также бессимптомное течение и спонтанное разрешение тромбозов в процессе саногенеза. В целом развитие коагулопатий при любой тяжести течения коронавирусной инфекции связано со значительным повышением уровня D-димера [15, 18, 24]. При этом исследования уровня тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) и протромбиновое время (ПТВ) не выявили статистически значимых изменений, что говорит об ином механизме COVID-ассоциированных коагулопатий.

Существуют данные о том, что частицы SARS-CoV-2 способны к адгезии на клетки-предшественники эритропоэза [7, 28, 35]. Эритроидные клетки демонстрировали значительную экспрессию аргиназы и активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на эндотелий. Вирус способен проникать в эритроциты, оставляя на их поверхности спайк-белки S1, рецепторы CD147 и трансмембранные белки полосы 3. В целом эти изменения ведут к снижению активности эритроцитарной АТФ, нарушению деформируемости эритро-

цитов и, как следствие, к гипоксии тканей, которая в частности может приводить к *гиперкоагуляции*. Повышается напряжение сдвига, увеличивается активность VWF, что, как уже было описано выше, еще сильнее усиливает тромбообразование. В итоге повышается адгезия эритроцитов к эндотелию, происходит прикрепление огромных мультимеров VWF, что инициирует стаз крови [10, 14].

Анализируя данные о венозных и артериальных тромбозах, а также выделяя их как осложнения новой коронавирусной инфекции, стоит выдвинуть вопрос, а не являются ли тромбозы при осложненном течении COVID-19 новой формой патологических процессов, объединяющих как компоненты триады Вирхова, так и артериальной триады? Возможно, имеет смысл даже выделить новую патогенетическую цепь тромбообразования — не триаду, а тетраду, включающую гиперкоагуляцию, снижение или увеличение скорости кровотока, повреждение эндотелия, тромбоцитарную активацию, которую мы бы предложили обозначить как «тетрада Вирхова» (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, новая трактовка патофизиологических закономерностей тромбообразования позволит клиницистам более пристально взглянуть на тактику лечения артериальных тромбозов,

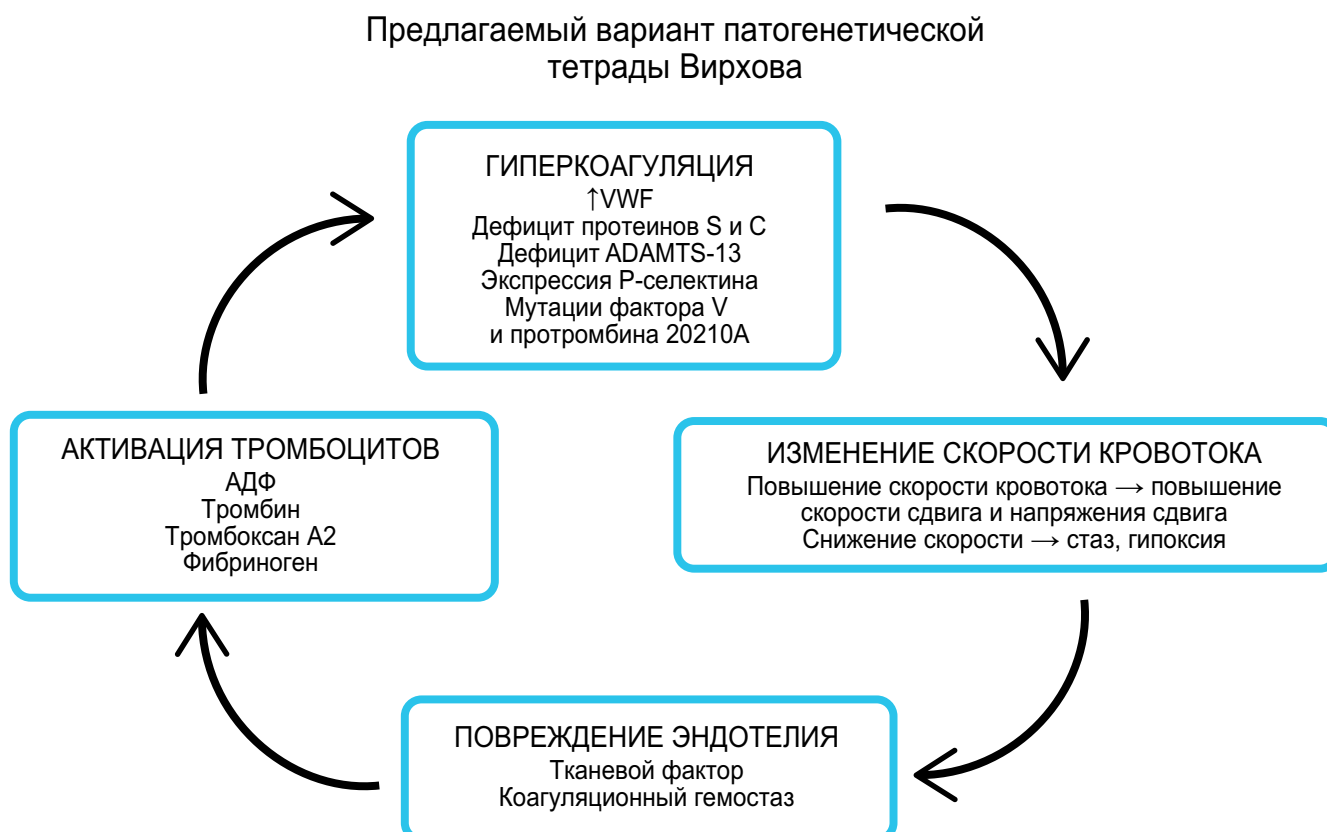


Рис. 3. Гипотетический вариант схемы тромбообразования в рамках патогенетической «тетрады»

в том числе при COVID-19. В любом случае, введение понятия «артериальная триада» в дополнение к «триаде Вирхова» или «тетраде» вместо нее позволит патофизиологам лучше разделить патогенетические особенности артериальных и венозных тромбозов, а для клиницистов — профилактику и терапию этих состояний в отдельности.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. 4(33): 183–186.
2. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017; 23(2): 88–102.
3. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2): 76–84.
4. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(1): 78–86.
5. Гагун В.Э., Лукьянов Н.Г., Османов З.А. Ретроспективный анализ частоты артериальных тромбозов, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2. Известия Российской военно-медицинской академии. 2022; 41(S2): 103–107.
6. Дутова Т.И., Банин И.Н., Сазонов И.Э. и др. Генетически детерминированная предрасположенность к развитию сосудистой катастрофы: есть ли связь с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19? Тромбоз, гемостаз и реология. 2023; 1: 12–22.
7. Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Атеросклероз. 2023; 19(1): 35–46.
8. Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П. и др. Клинический случай острой ишемии нижних конечностей, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Джанелидзе-ские чтения — 2023: Сборник научных трудов научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 01–03 марта 2023 года. Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2023. 103–105.
9. Муканова А.Д., Муканова А.Д., Ерекеш А.А. и др. D-димер — потенциальный биомаркер тяжести COVID-19. Фармация Казахстана. 2021; 5: 17–21.
10. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012. 4(45): 30–33.
11. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., Артеменко М.Р., Печатникова В.А., Гуменная М.А. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017. 8(4): 78–85.
12. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015. 6(2): 71–77.
13. Abou-Ismael M.Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. Thromb Res. 2020; 192: 40–51.
14. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. Sci Prog. 2021; 104(2): DOI: 10.1177/00368504211025927.
15. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M. et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. J Cell Mol Med. 2022; 26(3): 636–653.
16. Ali MAM, Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021; 31(3): 143–160.
17. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. Archives of Internal Medicine. 2004; 164(17): 1932–1937. DOI: 10.1001/archinte.164.17.
18. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003; (3): 79–84.
19. Bennett P.C., Silverman S.H., Gill P.S. et al. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. Thrombosis and Haemostasis. 2009; 101(6): 1032–1040. doi: 10.1160/TH08-08-0518
20. Brill A. Multiple Facets of Venous Thrombosis. Int J Mol Sci. 2021; 22(8): 3853



21. Bilotta C., Perrone G., Adelfio V. et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12:729251. DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251.
22. Bjarne Osterud, Eirik Bjorklid. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition).* 2012; 4(1): 289–299. DOI: 10.2741/e376.
23. Dr. Adolf Strumpell, Lehrbuch der speciell'en Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Neunzehnte vielvach verbesserte und vermehrte Auflage. Erster Band. Leipzig. 1914.
24. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke.* 2021; 52(7): 2478–2482. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
25. Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed).* 2021; 156(3): 112–117.
26. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092–2101.
27. Malik B., Kalantary A., Rikabi K. et al. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports.* 2021; 14(7): e243975. Published 2021 Jul 14. DOI: 10.1136/bcr-2021-243975.
28. Iba T., Levy J.H. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med.* 2022; 32(5): 249–256.
29. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2022; 58(5): 1613–1622.
30. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017; 130(10): 1181–1188.
31. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res.* 2022; (212): 51–57.
32. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 1164–1170.
33. Scully M., Singh D., Lown R. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(23): 2202–2211.
34. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood.* 2003; 101(7): 2637–45.
35. Silvis S.M., de Sousa D.A., Ferro J.M. et al. Cerebral venous thrombosis. *Nature Reviews. Neurology.* 2017; 13(9): 555–565. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.104.
36. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine.* 2019; 13(4): 420–426.
37. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020; 69: 85–88.
38. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349(13): 1227–1235. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
39. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88(1): 15–27.

## REFERENCES

1. Vasil'ev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaza. [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis] *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii im. I.I. Mechnikova.* 2009; 4(33): 183–186. (in Russian).
2. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishhev N.N. Funktsional'naya geterogenost' e'ndoteliya (obzor) [Functional heterogeneity of the endothelium (review)]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2017; 23(2): 88–102. (in Russian).
3. Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Disfunktsiya endoteliya. Pravil'no li my` ponimaem e'tot termin? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020; 17(2): 76–84.
4. Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial'nye i venoznye trombozy. Vsegda li primenima triada Virhova? [Arterial and venous thromboses. Is Virchow's triad always applicable?]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция.* 2022; 21(1): 78–86. (in Russian).
5. Gagun V.E., Luk'janov N.G., Osmanov Z.A. Retrospektivnyj analiz chastoty arterial'nyh trombozov, associirovannyh s virusom SARS-CoV-2. [Retrospective analysis of the frequency of arterial thrombosis associated with the SARS-CoV-2 virus]. *Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2022; 41(2): 103–107. (in Russian).
6. Dutova T.I., Banin I.N., Sazonov I.E. i dr. Geneticheski determinirovannaja predispozitsionnost' k razvitiyu sosudistoj katastrofy: est' li svjaz' s tjazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19? [Genetically determined predisposition to the development of vascular catastrophe: is there a connection with the severe course of the new coronavirus infection COVID-19?]. *Tromboz, gemostaz i reologija.* 2023; 1: 12–22. (in Russian).
7. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. Izmeneniya kletok krasnoj krvi, svjazannye s razvitiem serdechno-sosudistykh oslozhnenij, u pacientov s koronavirusnoj infekciej COVID-19. [Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with coronavirus infection COVID-19]. *Ateroskleroz.* 2023; 19(1): 35–46. (in Russian).
8. Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Noxrin S.P. i dr. Klinicheskij sluchaj ostroj ishemii nizhnih konechnostej, associirovannoj s novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19. [A clinical case of acute ischemia of the lower extremities associated with a new coronavirus infection COVID-19]. *Dzhanelidzevskie chteniya — 2023: Sbornik nauchny'kh trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 01–03 marta 2023 goda.* Sankt-Peterburg: Gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie «Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij institut skoroj pomoschi im. I.I. Dzhaneldize», 2023; 103–105. (in Russian).

9. Mukanova A.D., Mukanova A.D., Erekesheva A. A. i dr. D-dimer — potencial'nyj biomarker tiazhesti COVID-19. [D-dimer is a potential biomarker for COVID-19 severity]. *Farmacija Kazahstana*. 2021; 5: 17–21. (in Russian).
10. Tagirov N.S., Nazarov T.X., Vasil'ev A.G., Lichtschanghof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Ahmedov M.A. Opy't primeneniya chreskozhoj nefrolitotripsii i kontaktoj ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamenoj bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2012; 4(45): 30–33. (in Russian).
11. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'ev A.G., Artemenko M.R., Pechatnikova V.A., Gumennaya M.A. Bioximicheskij profil' kry's s nealkogol'noj zhirovoj bolezny'u pecheni razlichnoj stepeni tyazhesti i ego korrekciya preparatom Remaksol. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian).
12. Hajcev N.V., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Vliyanie vozrasta i pola na harakter otvety'h reakcij bel'y'h kry's pri dejstvii hronicheskoy gipoksicheskoj gipoksii [Influence of age and sex on the nature of response reactions of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–77. (in Russian).
13. Abou-Ismael M.Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020; 192: 40–51.
14. Alam W. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A review of the potential mechanisms and proposed management. *Sci Prog*. 2021; 104(2): DOI: 10.1177/00368504211025927.
15. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M. et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2022; 26(3): 636–653.
16. Ali MAM, Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021; 31(3): 143–160.
17. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(17): 1932–1937. DOI: 10.1001/archinte.164.17.
18. Bank I., Libourel E.J., Middeldorp S. et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003; (3): 79–84.
19. Bennett P.C., Silverman S.H., Gill P.S. et al. Peripheral arterial disease and Virchow's triad. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(6): 1032–1040. DOI: 10.1160/TH08-08-0518.
20. Brill A. Multiple Facets of Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 3853.
21. Bilotta C., Perrone G., Adelfio V. et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol*. 2021; 12:729251. DOI: 10.3389/fimmu.2021.729251.
22. Bjarne Osterud, Eirik Bjorklid. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. 2012; 4(1): 289–299. DOI: 10.2741/e376.
23. Dr. Adolf Strumpell, *Lehrbuch der speciel'en Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*. Neunzehnte vielvach cerbesserte und vermehrte Auflage. Erster Band. Leipzig. 1914.
24. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021; 52(7): 2478–2482. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
25. Gonzalez-Fajardo J.A., Ansuategui M., Romero C. et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021; 156(3): 112–117.
26. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22): 2092–2101.
27. Malik B., Kalantary A., Rikabi K. et al. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Reports*. 2021; 14(7): e243975. Published 2021 Jul 14. DOI: 10.1136/bcr-2021-243975.
28. Iba T., Levy J.H. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022; 32(5): 249–256.
29. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022; 58(5): 1613–1622.
30. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130(10): 1181–1188.
31. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res*. 2022; (212): 51–57.
32. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol*. 2021; 93(2): 1164–1170.
33. Scully M., Singh D., Lown R. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(23): 2202–2211. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.
34. Shankaran H., Alexandridis P., Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood*. 2003; 101(7): 2637–45.
35. Silvis S.M., de Sousa D.A., Ferro J.M. et al. Cerebral venous thrombosis. *Nature Reviews. Neurology*. 2017; 13(9): 555–565. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.104.
36. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine*. 2019. 13(4): 420–426.
37. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg*. 2020; 69: 85–88. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.07.013.
38. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(13): 1227–1235. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
39. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021; 88(1): 15–27.