



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.1.001>
УДК 616.15:616.98:578.834.1



Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Смирнова О.А., Силина Н.Н.✉

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Микрочастицы плазмы крови у пациентов, перенесших COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Матвиенко О.Ю. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Головина О.Г. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание рукописи; Смирнова О.А. – лабораторная/клиническая диагностика; Силина Н.Н. – лабораторная/клиническая диагностика.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Подана: 16.10.2024

Принята: 13.01.2025

Контакты: silina@niigt.ru

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция ассоциируется с активацией системы гемостаза, которая может сохраняться после клинического выздоровления и являться причиной «длительного COVID-19». Микрочастицы плазмы крови, образующиеся в результате активации клеток крови и эндотелия, обладают прокоагулянтным потенциалом, который оказывает влияние на увеличение генерации тромбина и рост общего прокоагулянтного статуса плазмы крови. Определение количества, происхождения и коагуляционной активности микрочастиц у пациентов, перенесших COVID-19, может оказаться полезным для прогнозирования возможных тромбоэмболических осложнений и мониторинга антитромботической профилактики.

Цель. Оценить состав и прокоагулянтную активность микрочастиц плазмы крови у пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 88 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Обследование пациентов проводили через 1–4 месяца после клинического выздоровления. 54 человека (34 женщины и 20 мужчин, медиана возраста – 59 лет) перенесли среднетяжелую или тяжелую форму заболевания (группа 1). У 34 пациентов (25 женщин и 9 мужчин, медиана возраста – 45 лет) была диагностирована легкая форма течения болезни (группа 2). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Количество и происхождение микрочастиц анализировали с использованием лазерного проточного цитофлуориметра Cytoflex (Beckman Coulter, США) в образцах плазмы, полученных с помощью трехэтапного ультрацентрифугирования. Применяли флуоресцентно меченные антитела к поверхностным маркерам клеток: CD41 – тромбоциты, CD45 – лейкоциты, CD144 – эндотелиоциты. Прокоагулянтную активность микрочастиц оценивали с помощью теста генерации тромбина в свободной от тромбоцитов плазме на планшетном флуориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия). Определяли следующие показатели ТГТ: ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина, нМоль*мин), Пик (максимальное количество образованного тромбина, нМоль).

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Ввиду несимметричного распределения данных определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Количество микрочастиц тромбоцитарного происхождения превышает таковое в контрольной группе независимо от тяжести перенесенного заболевания. Количество эндотелиальных микрочастиц в группе 1 выше, чем у пациентов с легким течением заболевания. При этом не выявлено различий с параметрами практически здоровых лиц. Микрочастицы, образованные лейкоцитами, не имеют значимых различий между всеми обследованными группами. Значимое повышение уровня генерации тромбина относительно показателей здоровых лиц и пациентов группы 1, обусловленного как фосфолипидами, так и тканевым фактором, обнаружено у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19. Полученные результаты можно объяснить тем, что пациенты, перенесшие более тяжелую форму COVID-19, получали или продолжали получать на момент обследования антикоагулянтные препараты, тогда как пациенты после легкой степени заболевания не получали антикоагулянтную терапию, что способствовало более длительному сроку сохранения активации системы гемостаза.

Закключение. У пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции независимо от степени тяжести заболевания в течение 1–4 месяцев сохраняется увеличение количества микрочастиц плазмы крови тромбоцитарного происхождения, что свидетельствует об активации системы гемостаза. Антикоагулянтная терапия способствует ограничению прокоагулянтной активности микрочастиц у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микрочастицы плазмы крови, тест генерации тромбина, цитофлуориметрия, антикоагулянтная терапия

Matvienko O., Golovina O., Smirnova O., Silina N.✉

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Blood Microparticles in Patients after COVID-19 Recovery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matvienko O. – the idea of the study, the goals and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Golovina O. – the idea of the study, the goals and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Smirnova O. – laboratory/clinical diagnostics; Silina N. – laboratory/clinical diagnostics.

Funding: no financial support was received for this study.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 13.01.2025

Contacts: silina@niigt.ru

Abstract

Introduction. New coronavirus infection is associated with hemostasis activation, and that state may be saved after clinical recovery and may be the cause of "Long COVID-19".



Plasma microparticles (MP) are generated by activated blood cells and endothelium. They have procoagulant potentials and promote the process of thrombin generation. Assays of quantity, origin and coagulant activity of MP may be useful for patients after COVID-19 for prognosis of thromboembolic complication and monitoring of antithrombotic prevention.

Purpose. To evaluate quantity, origin and coagulant activity of MP in patients after different degree of severity of COVID-19.

Materials and methods. 88 patients after COVID-19 were examined. Examination was carried out after 1–4 months after clinical recovery. 54 persons (34 women and 20 men, median of age – 59 years) were with severe degree of disease. 34 persons (25 women, 9 men, median of age – 45 years) were with light degree of disease. 30 healthy controls were examined. Quantity and origin of MP were assayed with cytofluorimeter Cytoflex (Beckman Coulter, USA) and thrombin generation test was done with calibrated automated thrombinography. Statistica 12.0 were used.

Results. The quantity of platelets MP in patients after COVID-19 were higher than in control group independently of disease severity. The quantity of endothelial MP was higher in patients after severe degree of disease than after light degree. Coagulation activity of MP was higher in patients after light degree than in control and patients after severe degree of disease. That feature may be explained because of therapy with anticoagulant medications in patients with severe degree of disease.

Conclusion. The high quantity of platelets MP in patients after COVID-19 point out the activation status of hemostatic system independently of disease severity through 1–4 months after clinical recovery. Anticoagulant therapy restricts the procoagulant activity of MP in patients after COVID-19.

Keywords: COVID-19, plasma microparticles, thrombin generation test, cytofluorometry, anticoagulant therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, ассоциируется с активацией системы гемостаза, что может явиться причиной развития гиперкоагуляционных состояний и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1–4]. В последние годы много работ, посвященных изучению COVID-19, свидетельствуют о наличии выраженных иммунологических нарушений, которые в первую очередь обусловлены развитием цитокинового шторма, сопровождающегося активацией клеток крови и эндотелия, приводящих к дисфункции эндотелия и прокоагулянтным изменениям в системе свертывания крови [5]. Известно, что микрочастицы (МЧ) плазмы крови, образующиеся при активации клеток, обладают выраженной прокоагулянтной активностью и участвуют в генерации тромбина, способствуя увеличению риска ТЭО [6]. МЧ представляют собой фосфолипидные микровезикулы, окруженные клеточной мембраной, размер которых может колебаться в достаточно широких пределах. Благодаря механизму образования МЧ их поверхность представлена отрицательно заряженными фосфолипидами, обладающими прокоагулянтной активностью. Также на ней экспонированы различные антигенные детерминанты, в том числе и тканевой фактор, присущие родительским клеткам [7, 8]. Особенности строения МЧ предполагают их полноправное участие в коагуляционном процессе за счет использования

фосфолипидных поверхностей в качестве матрицы для сборки теназных и протромбиназных комплексов и генерации тромбина. Тканевой фактор, широко представленный на поверхности МЧ различного происхождения, является основным триггером коагуляционного каскада. Благодаря малым размерам и высокой подвижности МЧ могут быть обнаружены далеко от места повреждения и образования, что ведет к распространению прокоагулянтного потенциала в сосудистом русле, они также могут проникать в растущий тромб, приводя к еще большему усилению процесса генерации тромбина и тромбообразования [9–11]. К настоящему времени стало ясно, что прокоагулянтная направленность гемостаза, характерная для острого периода заболевания, может сохраняться в течение длительного времени после клинического выздоровления и явиться причиной так называемого длительного COVID (Long-COVID) [12]. Сегодня PASC (post-acute sequelae of COVID-19) является самостоятельным диагнозом, включенным в Международную классификацию болезней (МКБ-10) с шифром U09.9 – состояние после COVID-19 (Post-COVID-19 condition). Полагают, что различные симптомы, свидетельствующие о нарушениях гемостаза, могут сохраняться в течение 5–12 недель, а возможно, и дольше после острой стадии COVID-19 [13, 14]. Своевременное назначение лечебных или профилактических мероприятий в значительной мере зависит от выявления всех факторов риска развития ТЭО, одним из которых является увеличение прокоагулянтной активности МЧ плазмы крови.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состав и прокоагулянтную активность микрочастиц плазмы крови у пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 88 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), подтвержденную положительными результатами анализа на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Обследование пациентов проводили через 1–4 месяца после клинического выздоровления. Среди пациентов 54 человека перенесли среднетяжелую или тяжелую форму заболевания (группа 1). Данную группу составили 34 женщины и 20 мужчин, медиана возраста – 59 лет. Более чем у половины пациентов (68%) имела место значимая сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь (ГБ) 2–3-й ст., ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Чуть больше половины пациентов (56%) получали на момент обследования ПОАК (20 человек получали ривароксабан, 10 – апиксабан). Остальные пациенты закончили курс антикоагулянтной профилактики к моменту обследования. Частота тромботических осложнений у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением составила 18%, у 8 человек развились ВТЭО (тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, тромбоз эмболия легочной артерии, тромбоз яремной вены, тромбоз нижней полой вены), у 2 человек наблюдались артериальные события (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз пальцевых артерий). Все пациенты с развившимися ВТЭО получали антикоагулянтные препараты в лечебных дозировках. У 34 пациентов была диагностирована легкая форма течения заболевания (группа 2). Данную группу составили 25 женщин и 9 мужчин, медиана возраста – 45 лет. Частота встречаемости соматической патологии была значительно реже, чем в группе 1. Так, наличие ГБ и ожирения было



отмечено только у 13% и 10% пациентов соответственно, у 5% пациентов присутствовали заболевания бронхолегочной системы. Тромботические осложнения в данной группе пациентов не наблюдались. Практически все пациенты с легким течением заболевания, за исключением двух человек, не получали антитромботическую профилактику. Два человека принимали препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (АСК), антикоагулянты не назначались. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Количество и происхождение МЧ анализировали методом проточной цитометрии в образцах плазмы, полученных с помощью трехэтапного ультрацентрифугирования, с последующим ресуспендированием МЧ. Применяли лазерный проточный цитофлуориметр Cytotflex (Beckman Coulter, США) с использованием флуоресцентно меченных антител к поверхностным маркерам клеток: CD41 – тромбоциты, CD45 – лейкоциты, CD144 – эндотелиоциты. Прокоагулянтную активность МЧ оценивали с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной автоматизированной тромбографии, согласно методике, предложенной Hemker H., в свободной от тромбоцитов плазме на планшетном флуориметре (Fluoroscanner, ThermoScientific, Финляндия) [15, 16]. Использовали следующие реагенты: FluCa kit; PRP-reagent, содержащий рекомбинантный ТФ (1pM); MP-reagent, содержащий отрицательно заряженные ФЛ (4μM), с добавлением ингибитора контактной активации (40 μ/ml). Определяли следующие показатели ТГТ: ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина, нМоль*мин), Пик (максимальное количество образованного тромбина, нМоль).

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Ввиду несимметричного распределения данных определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных пациентов и лиц контрольной группы определяли количество МЧ плазмы крови различного происхождения. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1
Количество МЧ плазмы крови различного происхождения у пациентов, перенесших COVID-19, и у лиц контрольной группы (Me; Q1–Q3)

Table 1
Quantity of MP different origin in patients after COVID-19 recovery and in control group (Me; Q1–Q3)

МЧ различного происхождения	Обследованные группы			P
	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=34)	
Тромбоцитарные (CD41, процент событий)	0,14 0,11–0,24	0,25* 0,14–0,45	0,28* 0,17–0,42	0,465
Эндотелиальные (CD144, процент событий)	0,04 0,02–0,05	0,04 0,02–0,05	0,02 0,01–0,02	0,009
Лейкоцитарные (CD45, процент событий)	0,01 0,00–0,01	0,01 0,00–0,01	0,01 0,00–0,08	0,239

Примечания: * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; p – уровень значимости при сравнении двух групп пациентов.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, количество МЧ тромбоцитарного происхождения в разы превышает данный показатель для МЧ эндотелиального происхождения и по крайней мере на порядок выше числа МЧ, образованных лейкоцитами. Количество тромбоцитарных МЧ у пациентов обеих обследованных групп значительно превышает таковое в контрольной группе и не различается между собой. Эндотелиальные МЧ в группе 1 образуются в значимо большем количестве, чем у пациентов с легким течением заболевания. При этом не выявлено различий с параметрами практически здоровых лиц. МЧ, образованные лейкоцитами, не имеют значимых различий между всеми обследованными группами.

Прокоагулянтную активность общего пула МЧ, зависимую от отрицательно заряженных фосфолипидов, исследовали, используя в качестве триггерного реагента PRP-reagent. Результаты представлены в табл. 2.

Результаты, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о значимом повышении уровня генерации тромбина у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19, как относительно показателей здоровых лиц, так и у пациентов группы 1. Результаты исследования параметров генерации тромбина, обусловленной тканевым фактором, представлены в табл. 3.

Таблица 2
Параметры генерации тромбина, обусловленной прокоагулянтными фосфолипидами МЧ плазмы крови, у пациентов, перенесших COVID-19, и у лиц контрольной группы (Ме; Q1–Q3)
Table 2
Parameters of thrombinogram depending on procoagulant PL of MP in patients after COVID-19 recovery and in control group (Me; Q1–Q3)

Параметры генерации тромбина	Обследованные группы			P
	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=34)	
ЭПТ (нМоль*мин)	471,84 384,25–564,00	437,23 281,42–732,15	562,51* 408,34–918,57	0,028
Пик (нМоль)	18,40 12,29–20,26	12,55 8,45–22,04	24,44* 15,47–36,12	0,0015

Примечания: * p<0,05 при сравнении с контрольной группой; p – уровень значимости при сравнении двух групп пациентов.

Таблица 3
Параметры генерации тромбина, обусловленной тканевым фактором МЧ плазмы крови, у пациентов, перенесших COVID-19, и у лиц контрольной группы (Ме; Q1–Q3)
Table 3
Parameters of thrombinogram depending on TF of MP in patients after COVID-19 recovery and in control group (Me; Q1–Q3)

Параметры генерации тромбина	Обследованные группы			P
	Контрольная группа (n=30)	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=34)	
ЭПТ (нМоль*мин)	566,50 462,25–708,00	769,87 479,54–939,40	1268,44* 721,85–1800,41	0,0002
Пик (нМоль)	46,25 32,91–67,21	53,53 36,85–81,21	151,58* 87,06–214,79	0,0000

Примечания: * p<0,05 при сравнении с контрольной группой; p – уровень значимости при сравнении двух групп пациентов.



Как можно заключить из данных, приведенных в табл. 3, влияние тканевого фактора, экспонированного на МЧ плазмы крови, у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19, выражено в значимо большей степени, чем у лиц, заболевание которых протекало в среднетяжелой и тяжелой форме. У последних уровень генерации тромбина не отличается от соответствующих показателей пациентов в контрольной группе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция сопровождается выраженными нарушениями системы иммунитета с развитием воспалительных реакций, ассоциированных с многократным увеличением синтеза цитокинов, повреждением эндотелия с приобретением им протромбогенного фенотипа, активацией тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. Подобные патологические изменения могут стать причиной образования и появления в циркуляции повышенного уровня МЧ плазмы крови, которые за счет особенностей своего строения обладают значительным прокоагулянтным потенциалом и наряду с другими неблагоприятными явлениями, сопутствующими заболеванию, способствуют развитию ТЭО [17, 18]. МЧ плазмы крови, образующиеся в результате активации клеток крови и эндотелия, являются непосредственными участниками данного процесса. Как показали наши исследования, даже после клинического выздоровления у пациентов сохраняется значительное количество МЧ, среди которых преобладают МЧ тромбоцитарного происхождения. Известно, что количество тромбоцитарных МЧ составляет до 80% общего пула МЧ плазмы крови у здоровых лиц [9]. Поэтому неудивительно, что у пациентов обнаружено наибольшее количество именно данных МЧ. Значимое превышение количества тромбоцитарных МЧ относительно показателей контрольной группы отмечено как у лиц, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, так и у тех, кто перенес легкую степень заболевания. Выявленная особенность свидетельствует о том, что независимо от тяжести перенесенной инфекции у пациентов вплоть до 4 месяцев после выздоровления сохраняется повышенный статус активации тромбоцитов. Количество эндотелиальных МЧ в обеих обследованных группах пациентов не отличается от нормальных параметров. Однако выявлено значимое увеличение количества данных МЧ у пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую форму заболевания, относительно показателей группы 2, что может указывать на более выраженные и дольше сохраняющиеся нарушения эндотелиальной выстилки сосудов у пациентов группы 1. Количество МЧ лейкоцитарного происхождения у пациентов через 1–4 месяца после выздоровления не отличалось от нормы независимо от степени тяжести перенесенного заболевания. Прокоагулянтная активность общего пула МЧ, исследованная у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью ТГТ, значимо превышала референтные параметры только у пациентов группы 2. Несмотря на легкую форму перенесенной инфекции, уровень генерации тромбина, зависимый как от отрицательно заряженных фосфолипидов, так и от тканевого фактора МЧ, через 1–4 месяца после выздоровления был значительно выше нормы, что указывало на сохраняющийся риск развития гиперкоагуляции и ТЭО. В то же время у пациентов, заболевание которых проходило в тяжелой или среднетяжелой форме, прокоагулянтная активность МЧ после выздоровления соответствовала нормальным параметрам, несмотря на сохраняющееся увеличение количества тромбоцитарных МЧ.

Это кажущееся противоречие можно объяснить тем, что пациенты, перенесшие более тяжелую форму COVID-19, получали или продолжали получать на момент обследования антикоагулянтные препараты, которые ограничивают образование тромбина. Пациенты, которые перенесли легкую степень новой коронавирусной инфекции, не получали антикоагулянтную терапию, что способствовало более длительному сроку сохранения активации системы гемостаза. Возможно, высокая прокоагулянтная активность МЧ плазмы крови, сохраняющаяся после перенесенного заболевания у пациентов, не получавших и не получающих антикоагулянты, вносит определенный вклад в развитие PASC и представляет собой один из факторов риска развития гиперкоагуляционных состояний и ТЭО. Определение уровня генерации тромбина, обеспечиваемого тканевым фактором и фосфолипидами МЧ, может позволить своевременно оценить протромботический потенциал плазмы крови и персонифицировать тромбопрофилактику у пациентов, перенесших COVID-19.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции независимо от степени тяжести заболевания в течение 1–4 месяцев сохраняется увеличение количества МЧ плазмы крови тромбоцитарного происхождения, что свидетельствует об активации системы гемостаза. Антикоагулянтная терапия способствует ограничению прокоагулянтной активности МЧ у пациентов, перенесших COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (In Russ.).
- Bulanov A.Y., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis, and heparin dosing problems: It is important to say now. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2020;(2):11–18. DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913 (In Russ.).
- Matvienko O.Yu., Korsakova N.E., Lerner A.A., et al. State of plasma hemostasis in patients with coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2020;(4):52–56. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0945 (In Russ.).
- Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(12):1642–1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
- Gu S.X., Tyagi T., Jain K., et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):194–209. DOI: 10.1038/s41569-020-00469-1
- Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavlenkova Y.A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(3):90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (In Russ.).
- Zubairov D.M., Zubairova L.D. The role of microvesicles in hemostasis is a new direction in the study of the pathophysiology of hemostasis. *The bulletin of hematolgy*. 2005;1(2):15–20 (In Russ.).
- Zubairov D.M., Zubairova L.D. *Microvesicles in blood. Functions and their role in thrombus formation*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 168 p.
- Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukovitskaya V.G., et al. Platelet microparticles: formation and properties. *Pathogenesis*. 2017;15(2):4–13. DOI: 10.25557/GM.2017.2.7296 (In Russ.).
- Momot A.P., Tsigorodtseva N.O., Fedorov D.V., et al. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):4–14. DOI: 10.15372/SSMJ20200201 (In Russ.).
- Chirinos J.A., Heresi G.A., Velasquez H., et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 3;45(9):1467–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.075
- Malikova I., Kudryavtsev A., Starshinova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens*. 2021;10(11):1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408
- Baig A. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555–2556. DOI: 10.1002/jmv.26624
- Sudre C., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
- Hemker H., Giustin P., Pieri R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of Haemost Thromb*. 2003;33(1):4–15. DOI: 10.1159/000071636
- Namestnikov Yu.A. Thrombin generation test as an integral indicator of the blood clotting system status. *Hematology and Transfusiology*. 2010;55(2):32–39 (In Russ.).
- Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its basic markers. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15 (In Russ.).
- Sirotkina O.V., Ermakov A.I., Gaykova L.B., et al. Microparticles of blood cells in patients with COVID-19 as a marker of hemostasis activation. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2020;(4):35–40 (In Russ.).