

БЫСТРОЕ ОБРАЗОВАНИЕ АМИЛОИДА И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ ПРИ COVID-19 (краткий обзор литературы)

Ключевые слова: COVID-19, амилоид, гемокоагуляция, фактор XII, тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Течение COVID-19 у больных нередко осложняется гиперкоагуляцией и тромбозами магистральных сосудов. Как оказалось, вакцинирование против COVID-19 препаратом ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) у ряда пациентов также вызвало тромбоцитопению и тромбообразование в нетипичных (церебральный венозный синус, воротная, чревная, печеночная вены) и типичных (глубокие вены бедра и голени, тромбозы легочной артерии, острые артериальные тромбозы) местах. А использование мРНК вакцины (Moderna и Pfizer) иногда сопровождалось тромбоцитопенией и кровотечением, но без образования тромбов. Это обстоятельство послужило поводом для поиска механизмов тромбообразования при использовании ранее никогда не применявшихся вакцин, разработанных против COVID-19.

Цель публикации – информирование врачебной общественности о механизмах тромбообразования при COVID-19; обсуждение возможных патогенетических путей быстрого образования амилоида и амилоидогенной стимуляции системы коагуляционного гемостаза.

В единственном завершеном на настоящий момент исследовании представлены сведения о запуске спайк-белком капсида вируса COVID-19 быстрого формирования амилоида с образованием плотных крупных фибриновых сгустков в цельной крови как здоровых людей, так и у находившихся в остром периоде заболевания COVID-19. Авторы, обнаружив факт прямого влияния спайк-белка на формирование тромбов, тем не менее не исследовали возможные патогенетические пути запуска тромбообразования спайк-белком. Поскольку авторы прямо указали на роль быстрого образования амилоида в запуске коагуляции, механизм которого неизвестен практикующим специалистам, имеет смысл обсудить вопросы быстрого образования амилоида в сосудистом русле и роли амилоида как фактора запуска коагуляционного гемостаза. Обсуждаемая публикация подтверждается ранее проведенными исследованиями других авторов о влиянии β -амилоида и АА-амилоида на процессы образования тромбов при болезни Альцгеймера и системных амилоидозах. На основании изученных литературных источников нами высказано предположение, что у какой-то части больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в последующем может развиться системный амилоидоз.

Введение. COVID-19 часто сопровождается клинически значимыми тромбозами, в том числе тромбозом легочной артерии, частота которой в 3,4 раза выше у больных COVID-19, чем у пациентов с заболеваниями, тяжесть которых аналогична [25]. По этой причине тема активно обсуждается в ряде научных статей [4–6]. Из данных этих статей следует, что основной причиной тромботических осложнений при COVID-19 являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения. В большинстве случаев наблюдается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, что является свидетельством снижения активности фактора Хагемана (FXII).

Ситуация с тромбозами усугубилась тем, что вакцинирование против COVID-19 препаратом ChAdOx1 nCoV-19 – векторная вакцина, основанная на аденовирусе шимпанзе вида E, взаимодействующий с рецептором CAR – химерным рецептором антигена (AstraZeneca) – у ряда пациентов (в общей сложности 242 зарегистрированных случая [22]) вызвало тромбоцитопению и тромбообразование в нетипичных (церебральный венозный синус, воротная, чревная, печеночная вены) и типичных (глубокие вены бедра и голени, тромбоз легочной артерии, острые артериальные тромбозы) местах. Использование мРНК вакцины (Moderna и Pfizer) иногда сопровождалось тромбоцитопенией и кровотечением, но без образования тромбов. Почти у каждого пациента был обнаружен высокий уровень антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) [9]. Это обстоятельство послужило поводом для поиска механизмов тромбообразования при использовании ранее никогда не применявшихся вакцин, разработанных против COVID-19. В единственном завершённом на настоящий момент исследовании представлены сведения о запуске спайк-белком капсида вируса COVID-19 быстрого формирования амилоида с образованием плотных крупных фибриновых сгустков в цельной крови как здоровых, так и перенесших заболевание COVID-19 людей.

Вновь обнаруживаемые факты при изучении патогенеза этой инфекции выявляют ранее неизвестные молекулярные механизмы повреждения и поощряют к экстренному осмыслению и обсуждению новой информации.

Цель публикации – информирование врачебной общественности о механизмах тромбообразования при COVID-19; обсуждение возможных патогенетических путей быстрого образования амилоида и амилоидогенной стимуляционной системы коагуляционного гемостаза.

Амилоид как контактная поверхность в процессе образования тромба. В пока единственной работе обнаружена, на наш взгляд, сенсационная связь взаимодействия спайк-белка капсида вируса COVID-19 на процесс одновременного образования тромбов и амилоида в цельной крови здоровых и перенесших COVID-19 людей [16]. Донорами цельной крови были выбраны предварительно обследованные относительно здоровые добровольцы без вредных привычек и заболеваний вен – трое мужчин и восемь женщин, средний возраст $43,4 \pm 11,7$ года. Трое доноров – 1 мужчина, 2 женщины, средний возраст $71,0 \pm 14,1$ года – сдали кровь в остром периоде COVID-19 при поступлении в стационар в состоянии средней и тяжелой степени течения болезни. Все образцы крови после добавления антикоагулянта были подвергнуты удалению эритроцитов путем центрифугирования. После этого в образцы вносили тромбин, а в часть образцов – еще и очищенный препарат спайк-белка. После этих манипуляций наблюдали образование фибриновых сгустков на стекле и в проточной микрофлюидной камере. Процесс образования тромбов контролировали визуально с помощью световой и флуоресцентной микроскопии в присутствии флуоресцентного маркера амилоида тиофлавина Т. Кроме того, образовавшиеся сгустки были исследованы с помощью электронной микроскопии, протеомного анализа, масс-спектрометрии. В донорской крови здоровых людей после внесения в нее спайк-белка и в крови больных COVID-19 без добавления спайк-белка авторы во всех случаях наблюдали быстрое образование крупных плотных фибриновых сгустков, содержащих большое количество амилоидные фибриллы, далеко выходящих за пределы сгустка. Амилоидная природа фибрилл была доказана наблюдением зеленого свечения тиофлавина Т,

характерной для амилоида электронно-микроскопической морфологией фибрилл, а также методами масс-спектрометрии и протеомного анализа аминокислотного состава фибрилл. Авторы утверждают, что инициатором тромбообразования в их эксперименте являлся амилоид, выполняющий роль поверхности контакта.

Что в этом необычного и сенсационного? Амилоидогенез *a priori* считается медленным процессом фибриллообразования в тканях из белков предшественников, постепенно (годы) приводящим к значительному нарушению функции органов, в которых идет процесс накопления амилоида, и последующей гибели организма вследствие органной недостаточности. Между тем еще в XIX в. было обнаружено быстрое, в течение одного часа, образование амилоида при введении кремниевой кислоты в кровотоки крысы [12]. В качестве примера быстрого образования амилоидной конформации можно привести WW домены белка FBP28 мышей. Этот домен, содержащий от 40 до 45 аминокислотных остатков, подвергается очень быстрой конформационной перестройке в амилоидную конформацию, судя по представленным в публикации графикам рассеяния света – процесс образования трехцепочечного антипараллельного листа завершается примерно за 50 мин. Скорость образования амилоидной конформации зависела от ионной силы среды и концентрации WW домена [14]. У человека в настоящее время идентифицировано 98 WW доменов, несколько различающихся входящими в их состав аминокислотами, но в них всегда присутствуют два триптофана (буквенный код W), расположенных друг от друга на расстоянии 20–22 аминокислотных остатка [28]. В некоторых сигнальных белках WW домен может повторяться до 4 раз и все эти белки могут быть потенциально амилоидогенными. Поскольку перестановки аминокислот в искусственно синтезируемых WW доменах меняют кинетику формирования амилоидной укладки, вплоть до исчезновения способности образовывать β -лист [14], видимо, не все из 98 известных вариантов WW доменов могут быть амилоидогенными, но от большинства из них этого следует ожидать. Поэтому имеющая классификация из более 30 известных в настоящее время амилоидогенных белков [27], очевидно, пополнится новыми белками.

Почему амилоид может оказывать существенное влияние на тромбообразование? В крови одновременно может присутствовать очень большое число протофиламентов амилоида [21], которые в подходящих условиях (изменение ионной силы среды, например, [3]) могут агрегировать в амилоидные фибриллы как линейно, так и экспоненциально – без лаг-периода [13]. Ускорение процесса амилоидогенеза в крови может быть связано с тем, что фибриллы могут представлять собой каталитическую поверхность для образования новых амилоидных фибрилл из протофибрилл [21].

Почему спайк-белок может вызвать амилоидообразование? Спайк-белок SARS-CoV S1-CTD состоит из однослойного пятицепочечного β -листа, а это – амилоидная конформация [19]. Поскольку белки-прекурсоры амилоида должны пройти конформационную перестройку амилоидной последовательности из состояния α -спирали в β -лист – процесс, запускаемый как изменением ионного микроокружения, так и в результате матричного взаимодействия с амилоидным β -листом – спайк-белок вируса SARS-CoV может сыграть роль матрицы. Еще один возможный механизм – свободный спайк-белок может выполнить роль затравки для быстрой агрегации протофиламентов амилоида в фибриллы амилоида, как это описано выше.

Каким образом амилоид может участвовать в активации свертывания крови? Кроме того, что амилоид может выполнять роль поверхности контакта, он еще и взаимодействует с Факторами XII и XIII плазмы. Роль связывания с β -амилоидом Фактора XIIa в тромботическом поражении сосудов головного мозга при болезни Альцгеймера показана в ряде работ [10, 30]. Тяжесть тромботического поражения сосудов при болезни Альцгеймера зависит в том числе от структурных перестроек гена белка-предшественника β -амилоида [8]. Установлено, что Фактор XII активируется неправильно свернутыми белковыми агрегатами, образованными денатурацией или поверхностной адсорбцией, что, в частности, активирует калликреин-кининовую систему без индуцирования коагуляции. По этой причине именно Фактор XII, а не Фактор XI, активируется с образованием калликреина в крови больных с системным амилоидозом [21]. Взаимодействие β -амилоида с фибриногеном и фактором XII было подтверждено позднее [7].

Тромбоциты, по-видимому, могут накапливать β -амилоид. В частности, такое явление наблюдается при болезни Альцгеймера [20]. По этой причине амилоид может обнаруживаться в тромбах у больных с амилоидозами, но даже если такое исследование будет проведено, исследователь скорее предположит, что в тромб попал свободный амилоид из плазмы крови, но не содержащийся в тромбоцитах, и не сделает предположение, что амилоид принимал непосредственное участие в образовании тромба.

Прямой поиск в PubMed (www.ncbi.nlm.nih.pubmed) по ключевым словам «amyloid blood coagulation» выдал 330 ссылок, большая часть из которых оказалась не связанной с поисковым запросом. Тем не менее ряд публикаций оказался очень интересным. Так было установлено, что Фактор XIIIa, кроме того, что взаимодействует с тромбоцитами, тромбоцитарными белками и фибрином, ковалентно сшивает амилоидный олигомер A β 40 в димеры [17], а это есть процесс образования амилоидных протофиламентов.

Амилоид в фибриновых тромбах был обнаружен в том числе при коагулопатиях у больных сахарным диабетом второго типа [18, 23]. Амилоидную конформацию может принимать и фибрин [7], напоминаем, что фибриноген α является амилоидогенным белком [26]. Аналогично β -амилоиду с фибрином связывается AA-амилоид. При этом фибрин ускоряет процесс амилоидообразования из белка предшественника [24]. Как и β -амилоид, AA-амилоид связывается с фактором XIIIa и фибрином [11]. Показано, что у больных с AA-амилоидозом склонность к венозным тромбозам коррелирует с концентрацией AA-амилоида в сыворотке крови [15].

Таким образом, и β -амилоид, и AA-амилоид, взаимодействуя с Фактором XII, являются контактными активаторами системы коагуляционного гемостаза. Возвращаясь к основной теме обзора – связи амилоидогенеза с тромбозами при COVID-19, следует отметить, что такие белки острой фазы воспаления, как С-реактивный белок, ферритин, сывороточный амилоид А и прокальцитонин, были выявлены как чувствительные маркеры острой фазы COVID-19 [29]. Ранее одним из авторов этой публикации был сделан совместный вывод о том, что рутинные клинические лабораторные исследования (цитология и биохимия) не отражают тяжести течения COVID-19 и требуется поиск ряда более информативных и предиктивных маркеров [1]. Поскольку тяжесть заболевания COVID-19, по-видимому, связана с присутствием в крови не столько самих вирусных тел, сколько свободных спайк-белков, отделяемых путем протеолиза

после проникновения вируса в клетку [19], а косвенным, но чувствительным маркером накопления в плазме спайк-белков является амилоид, необходимо внедрение в лабораторную практику эффективных методик количественного обнаружения или спайк-белков непосредственно, и/или амилоида. Также из анализа публикации L.M. Grobbelaar et al. (2021) следует печальный вывод – для многих переболевших COVID-19, особенно в тяжелой форме, по-видимому, еще ничего не кончилось. Поскольку амилоид, однажды образовавшись, имеет тенденцию к самообразованию и накоплению и редко подвергается амилоидоклазии, а как реализуется этот процесс, мы не знаем, то в ближайшие пять лет следует ожидать значительного увеличения числа случаев системного амилоидоза в группе лиц, переболевших COVID-19, в то время как качественного мониторинга амилоидной проблемы как системы государственного контроля не существует [2].

Проведенный анализ литературы позволяет сделать еще одно предположение. Все-таки тромбозы при COVID-19 наблюдаются не у всех больных. В группах больных с тяжелым течением COVID-19 либо умерших от этой патологии различные венозные и артериальные тромбозы встречались с частотой от 20 до 30% [4–6]. Поскольку при образовании тромбов при COVID-19 наблюдается тромбоцитопения и это оказалось похожим на гепарин индуцированную тромбоцитопению, но ею не является [4–6], допустимо предположить, что у всех этих людей или значительной части их был врожденный дефицит активности протеина С – фактора свертывания крови, регулирующего фибринолиз. Дефицит активности протеина С является основной причиной венозных тромбозов с последующим развитием тромбозов. Дефицит активности протеина С, как возможный фактор патогенеза тромбозов при COVID-19, пока не стал объектом внимания исследователей.

Выводы. Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать предположение, что течение COVID-19 сопровождается быстрым амилоидогенезом, который может привести в будущем к развитию системного амилоидоза у некоторой части выживших больных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Исмаилов Д.Д., Исаев Т.А., Шустов С.Б., Свёклина Т.С., Козлов В.А. Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, страдающих пневмонией, вызванной SARS-COV-2, и бактериальной пневмонией // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 4(72). С. 53–59.
2. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65, № 2. С. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
3. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 1. С. 5–11. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1225.
4. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линьковас Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51, № 4. С. 51–63. DOI: 10.31857/S0301179820040037.
5. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цалпин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // Амбулаторная хирургия. 2020. № 3–4. С. 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.
6. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 310–318. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2571.
7. Ahn H.J., Chen Z.L., Zamolodchikov D., Norris E.H., Strickland S. Interactions of β -amyloid peptide with fibrinogen and coagulation factor XII may contribute to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, vol. 24, no. 5, pp. 427–431. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000368.

8. *Cajamarca S.A., Norris E.H., van der Weerd L., Strickland S., Ahn H.J.* Cerebral amyloid angiopathy-linked β -amyloid mutations promote cerebral fibrin deposits via increased binding affinity for fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 25, pp. 14482–14492. DOI: 10.1073/pnas.1921-327117.

9. *Cines D.B., Bussel J.B.* SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 23, pp. 2254–2256. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.

10. *Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J., Strickland S., Norris E.H.* Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, vol. 32, no. 3, pp. 599–608. DOI: 10.3233/JAD-2012-120820.

11. *De Jager M., Boot M.V., Bol J.G., Brevé J.J., Jongenelen C.A., Drukarch B., Wilhelmus M.M.* The blood clotting Factor XIIIa forms unique complexes with amyloid-beta ($A\beta$) and colocalizes with deposited $A\beta$ in cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, vol. 42, no. 3, pp. 255–272. DOI: 10.1111/nan.12244.

12. *Domagk G.* Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv. B. CCLIII.*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.

13. *Dovidchenko N.V., Finkelstein A.V., Galzitskaya O.V.* How to determine the size of folding nuclei of protofibrils from the concentration dependence of the rate and lag-time of aggregation. I. Modeling the amyloid protofibril formation. *J. Phys. Chem. B*, 2014, vol. 118, no. 5, pp. 1189–1197. DOI: 10.1021/jp4083294.

14. *Ferguson N., Berriman J., Petrovich M., Sharpe T.D., Finch J.T., Fersht A.R.* Rapid amyloid fiber formation from the fast-folding WW domain FBP28. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 17, pp. 9814–9819. DOI: 10.1073/pnas.1333907100.

15. *Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H.* Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 217–223. DOI: 10.1002/rth2.12291.

16. *Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E.* SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv* 2021.03.05.21252960; DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960.

17. *Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J.D., Yefet L.S., Byrnes J.R., Ho L., Yeon J.H., Filipenko S., Wolberg A.S., Jefferies W.A., Kastrup C.J.* Coagulation factor XIIIa cross-links amyloid β into dimers and oligomers and to blood proteins. *J. Biol. Chem.*, 2019, vol. 294, no. 2, pp. 390–396. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005352.

18. *Kitamura Y., Usami R., Ichihara S., Kida H., Satoh M., Tomimoto H., Murata M., Oikawa S.* Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol. Res.*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 231–238. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281195.

19. *Li F.* Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.

20. *Li Q.X., Whyte S., Tanner J.E., Evin G., Beyreuther K., Masters C.L.* Secretion of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptide by activated human platelets. *Lab Invest.*, 1998, vol. 78, no. 4, pp. 461–469. PMID: 9564890.

21. *Maas C., Govers-Riemslog J.W., Bouma B., Schiks B., Hazenberg B.P., Lokhorst H.M., Hammarström P., ten Cate H., de Groot P.G., Bouma B.N., Gebbink M.F.* Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3208–3218. DOI: 10.1172/JCI35424.

22. *Mahase E.* Covid-19: UK offers under 40s alternative to AstraZeneca vaccine to boost confidence. *BMJ*. 2021. no 373:n1185. DOI: 10.1136/bmj.n1185.

23. *Noguchi M., Sato T., Nagai K., Utagawa I., Suzuki I., Arito M., Iizuka N., Suematsu N., Okamoto K., Kato T., Yamaguchi N., Kurokawa M.S.* Roles of serum fibrinogen a chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 2014, vol. 29, no. 8, pp. 808–818. DOI: 10.1002/gps.4047.

24. *Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E.* Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 3102. DOI: 10.1038/s41598-019-39056-x.

25. *Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S.* Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.*, 2020, vol. 142, no. 2, pp. 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

26. *Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P.* Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid.*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858.

27. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.

28. Sudol M., McDonald C.B., Farooq A. Molecular insights into the WW domain of the Golabi-Ito-Hall syndrome protein PQBP1. *FEBS Lett.*, 2012, vol. 586, no. 17, pp. 2795–2799. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.041.

29. Tjendra Y., Al Mana A.F., Espejo A.P., Akgun Y., Millan N.C., Gomez-Fernandez C., Cray C. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, vol. 144, no. 12, pp. 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA. PMID: 32818235.

30. Zamolodchikov D., Renné T., Strickland S. The Alzheimer's disease peptide β -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 995–1007. DOI: 10.1111/jth.13209.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Vadim A. KOZLOV, Sergey P. SAPOZHNIKOV

RAPID AMYLOID FORMATION AND THROMBI FORMATION IN COVID-19 (A brief literature review)

Key words: COVID-19, amyloid, clotting, factor XII, thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome.

The course of COVID-19 in patients is often complicated by hypercoagulation and thrombosis of the great vessels. Vaccination against COVID-19 with ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) in a number of patients turned out to cause thrombocytopenia and thrombi formation in atypical (cerebral venous sinus, portal, abdominal, and hepatic veins) and typical (deep femoral and sural veins, pulmonary artery thromboembolism, acute arterial thrombosis) places. And the use of mRNA vaccines (Moderna and Pfizer) was sometimes accompanied by thrombocytopenia and hemorrhage, but without thrombi formation. This circumstance gave rise to the search for mechanisms of thrombi formation when using previously never-used vaccines developed against COVID-19.

The purpose of the paper is to inform the medical community about the mechanisms of thrombi formation in COVID-19; to discuss possible pathogenetic ways of rapid amyloid formation and amyloidogenic stimulation of the coagulation hemostasis system.

The only study completed to date provides information on the launch of rapid amyloid formation with the formation of dense large fibrin clots in the whole blood of both healthy people and those who were in the acute period of COVID-19 disease by the spike protein of the COVID-19 virus capsid. The authors, having discovered the fact of the direct influence of spike protein on the formation of blood clots, nevertheless did not investigate possible pathogenetic ways of triggering thrombi formation by the spike protein. Since the authors directly pointed out the role of rapid amyloid formation in triggering coagulation, the mechanism of which is unknown to practitioners, it makes sense to discuss the issues of rapid amyloid formation in the vascular bed and the role of amyloid as a factor in triggering coagulation hemostasis. The publication under discussion is confirmed by previous studies of other authors on the influence of β -amyloid and AA-amyloid on the formation of blood clots in Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. Based on the literature sources studied, we suggested that some of the patients who recovered from COVID-19 in its severe form may subsequently develop systemic amyloidosis.

References

1. Ismailov D.D., Isaev T.A., Shustov S.B., Sveklina T.S., Kozlov V.A. *Sravnitel'nyi analiz laboratornykh dannykh patsientov, stradayushchikh pnevmoniei, vyzvannoi SARS-COV-2, i bakterial'noi pnevmonie* [Comparative analysis of laboratory data of patients suffering from pneumonia caused by SARS-COV-2 and bacterial pneumonia]. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-meditsinskoi akademii*, 2020, no. 4(72), pp. 53–59.
2. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. *Epidemiologiya amiloidoza (preobladanie etiologicheskogo myshleniya)* [Epidemiology of amyloidosis (predominance of etiological thinking)] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
3. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. *Sravni-tel'nyi analiz razlichnykh modelei amiloidoza* [Comparative analysis of various models of amyloidosis] *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015. T. 70. № 1. pp. 5–11. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1225
4. Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Lin'kovac N.S. *COVID-19: vliyanie na im-munitet, sistemu gemostaza i vozmozhnye puti korrektsii* [COVID-19: impact on the immune system, hemostasis system and possible ways of correction]. *Uspekhi fiziologi-cheskikh nauk*, 2020, vol. 51, no. 4, pp. 51–63. DOI: 10.31857/S0301179820040037
5. Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V., Poremskaya O.Ya., Dzenina O.V., Bargandzhiya A.B., Tsaplin S.N. *COVID-19-assotsirovannaya koagulopatiya: ob-zor sovremennykh rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike* [COVID-19-associated coagulopathy: an overview of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. *Ambulatornaya khirurgiya*, 2020, no. 3–4, pp. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51>.
6. Yavelov I.S., Drapkina O.M. *COVID-19: sostoyanie sistemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoi terapii* [COVID-19: the state of the hemostasis system and features of antithrombotic therapy]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 310–318. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2571.
7. Ahn H.J., Chen Z.L., Zamolodchikov D., Norris E.H., Strickland S. Interactions of β -amyloid peptide with fibrinogen and coagulation factor XII may contribute to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, vol. 24, no. 5, pp. 427–431. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000368.
8. Cajamarca S.A., Norris E.H., van der Weerd L., Strickland S., Ahn H.J. Cerebral amyloid angiopathy-linked β -amyloid mutations promote cerebral fibrin deposits via increased binding affinity for fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 25, pp. 14482–14492. DOI: 10.1073/pnas.1921327117.
9. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 23, pp. 2254–2256. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
10. Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J., Strickland S., Norris E.H. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, vol. 32, no. 3, pp. 599–608. DOI: 10.3233/JAD-2012-120820.
11. De Jager M., Boot M.V., Bol J.G., Brevé J.J., Jongenelen C.A., Drukarch B., Wilhelmus M.M. The blood clotting Factor XIIIa forms unique complexes with amyloid-beta ($A\beta$) and colocalizes with deposited $A\beta$ in cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, vol. 42, no. 3, pp. 255–272. DOI: 10.1111/nan.12244.
12. Domagk G. Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv. B. CCLIII.*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.
13. Dovidchenko N.V., Finkelstein A.V., Galzitskaya O.V. How to determine the size of folding nuclei of protofibrils from the concentration dependence of the rate and lag-time of aggregation. I. Modeling the amyloid protofibril formation. *J. Phys. Chem. B*, 2014, vol. 118, no. 5, pp. 1189–1197. DOI: 10.1021/jp4083294.
14. Ferguson N., Berriman J., Petrovich M., Sharpe T.D., Finch J.T., Fersht A.R. Rapid amyloid fiber formation from the fast-folding WW domain FBP28. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 17, pp. 9814–9819. DOI: 10.1073/pnas.1333907100.
15. Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H. Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 217–223. DOI: 10.1002/rth2.12291.
16. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv* 2021.03.05.21252960; DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960.
17. Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J.D., Yefet L.S., Byrnes J.R., Ho L., Yeon J.H., Filipenko S., Wolberg A.S., Jefferies W.A., Kastrup C.J. Coagulation factor XIIIa cross-links amyloid β into dimers and oligomers and to blood proteins. *J. Biol. Chem.*, 2019, vol. 294, no. 2, pp. 390–396. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005352.

18. Kitamura Y., Usami R., Ichihara S., Kida H., Satoh M., Tomimoto H., Murata M., Oikawa S. Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol. Res.*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 231–238. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281195.
19. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
20. Li Q.X., Whyte S., Tanner J.E., Evin G., Beyreuther K., Masters C.L. Secretion of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptide by activated human platelets. *Lab Invest.*, 1998, vol. 78, no. 4, pp. 461–469. PMID: 9564890.
21. Maas C., Govers-Riemslog J.W., Bouma B., Schiks B., Hazenberg B.P., Lokhorst H.M., Hammarström P., ten Cate H., de Groot P.G., Bouma B.N., Gebbink M.F. Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3208–3218. DOI: 10.1172/JCI35424.
22. Mahase E. Covid-19: UK offers under 40s alternative to AstraZeneca vaccine to boost confidence. *BMJ*. 2021. no 373:n1185. DOI: 10.1136/bmj.n1185.
23. Noguchi M., Sato T., Nagai K., Utagawa I., Suzuki I., Arito M., Iizuka N., Suematsu N., Okamoto K., Kato T., Yamaguchi N., Kurokawa M.S. Roles of serum fibrinogen α chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 2014, vol. 29, no. 8, pp. 808–818. DOI: 10.1002/gps.4047.
24. Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 3102. DOI: 10.1038/s41598-019-39056-x.
25. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S. Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.*, 2020, vol. 142, no. 2, pp. 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
26. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid.*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858
27. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
28. Sudol M., McDonald C.B., Farooq A. Molecular insights into the WW domain of the Golabi-Ito-Hall syndrome protein PQBP1. *FEBS Lett.*, 2012, vol. 586, no. 17, pp. 2795–2799. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.041.
29. Tjendra Y., Al Mana A.F., Espejo A.P., Akgun Y., Millan N.C., Gomez-Fernandez C., Cray C. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, vol. 144, no. 12, pp. 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA. PMID: 32818235.
30. Zamolodchikov D., Renné T., Strickland S. The Alzheimer's disease peptide β -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 995–1007. DOI: 10.1111/jth.13209.

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of medical biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash state University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Формат цитирования: Козлов В.А., Сапожников С.П. Быстрое образование амилоида и тромбообразование при COVID-19 (краткий обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 1–9. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-1-9.