

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ И ИНФЕКЦИИ.

А.А. Мельник, к.б.н.

Тромбоциты представляют собой безъядерные гемопозитические клетки дисковидной формы. Они играют значительную роль в системе гемостаза (1). Однако в последнее десятилетие появились научные данные о том, что их функции выходят за рамки свертывающей системы крови. Недавние исследования показывают их участие как одного из ключевых регуляторов в воспалении и внутрисосудистом иммунитете. Они непосредственно распознают патогены, активируют и рекрутируют лейкоциты в очаге воспаления и инфекции, а также модулируют поведение лейкоцитов, повышая их способность к фагоцитозу и уничтожению патогенов, стимулируя уникальные эффекторные функции, такие как продуцирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Тромбоциты также участвуют в естественном иммунитете, играют решающую роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях и экстенсивно взаимодействуют с эндотелиальными клетками, различными патогенами и почти со всеми известными типами иммунных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги и лимфоциты. Кроме того, тромбоциты влияют на заживление ран, интегрируя сложные каскады между своими медиаторами, которые включают различные цитокины, трансформирующие и тромбоцитарные факторы роста, эндотелий сосудов. Последние данные свидетельствуют о том, что тромбоциты играют значительную роль в патогенезе злокачественных новообразований, образуя сложные, двунаправленные взаимодействия с опухолевыми клетками.

Для поддержания адекватного гемостаза необходима лишь часть популяции тромбоцитов. Избыточное их количество позволяет этим клеткам выступать в качестве первых и основных «циркулирующих часовых» для распознавания чужеродных тел, активируя противомикробную защиту, определяя присутствие патогенов через их множественные иммунные рецепторы (2-6).

1. РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ.

Воспаление представляет собой комплекс реакций врожденной иммунной системы на патологические раздражители такие как микробы, патогены или стандартные молекулярные структуры (паттерны), связанные с повреждением. Локальное воспаление включает следующие классические симптомы: dolor (боль), calor (жар), rubor (покраснение), tumor (припухлость) и functio laesa (потеря функции). Эти признаки были впервые описаны учеными древней медицины Aulus Cornelius Celsus и Claudius Galenus более 2000 лет назад, но они не утратили своего значения и сегодня (7). Местное воспаление распространяется на ограниченный участок ткани или какой-либо орган, а системное на какую-либо систему организма. Часто локальное воспаление приобретает системный характер. Системное воспаление возникает при массивной травме, хронических заболеваниях или в ответ на инфекцию. Клинические реакции при системном воспалении включают изменение температуры тела, повышение частоты пульса, учащенное дыхание, лихорадку, лейкопению и другие симптомы. При этом наблюдается рекрутирование иммунных клеток, таких как нейтрофилы и моноциты стенкой сосуда с последующим их проникновением в ткани. Помимо этого процесса воспаление также включает несколько других механизмов. Например, вовлечение системы комплемента, кининовой системы, изменение тонуса сосудов.

Тромбоциты как медиаторы, регулирующие воспаление.

Помимо участия в системе гемостаза тромбоциты выполняют целый ряд других функций, в том числе и при воспалении (8). Они содержат ряд воспалительных пептидов и белковых медиаторов, некоторые из которых сохраняют способность синтезироваться *de novo*, в то

время как другие хранятся и секретируются из гранул (α -гранулы, плотные гранулы или лизосомы) (9). Эти гранулы хранят много важных тромбоцитарных воспалительных и иммунных медиаторов, которые быстро высвобождаются после активации тромбоцитов. При этом тромбоциты увеличиваются в размерах, проникают в очаги воспаления, выделяют большое количество провоспалительных веществ из их внутриклеточных гранул (10). Необходимо отметить, что более чем 300 видов белков и других биологически активных веществ аккумулировано в гранулах активированных тромбоцитов (11).

Некоторые из наиболее распространенных из них включают β -тромбоглобулин, фибриноген, фактор фон Виллебранда (VWF), факторы ингибирования фибринолиза, коагуляционные факторы V и XI, ангиогенный и митогенные факторы, иммуноглобулины, мембранные белки-лиганды, АДФ, серотонин и др. Активированные тромбоциты имеют арсенал индукторов воспаления, который содержит P-селектин, sCD40L, IL1 β , HMGB1, семейство хемокиновых лигандов CCL к которому относятся CCL3 (MIP1 α), CCL5 (RANTES) и CCL7 (MIP3), а также семейство хемокиновых лигандов CXCL такие как CXCL1, CXCL4 (PF4), CXCL5 и CXCL7. Тромбоциты высвобождают медиатор репарации тканей TGF β . Высвобождение этих цитокинов, хемокинов и эйкозаноидов при активации позволяет тромбоцитам привлекать лейкоциты к месту воспаления или повреждения. В таблице 1 перечислены некоторые медиаторы воспаления (синтезированные и/или хранящиеся в гранулах) тромбоцитарного происхождения.

Вещества	Тип медиаторов, семейство	Хранящиеся или синтезированные	Биологическая активность
Гистамин	Медиатор воспаления	Депонируется в δ -гранулах	Регуляция проницаемости сосудов
Серотонин (5-НТ)	Мощный модулятор воспаления	Хранение в δ -гранулах	Агрегация тромбоцитов и вазоконстрикция
PF4 (CXCL4)	Хемокин	α -гранулы	Рекрутирование нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток
RANTES (CCL5)	Хемокин	α -гранулы	Провоспалительный хемокин, рекрутирующий лейкоциты в очаг воспаления
β -тромбоглобулин	Хемокин	α -гранулы	Активирует и рекрутирует клетки в очаге воспаления
IL-1 α и IL-1 β	Провоспалительные цитокины	Синтезированные	Сильное провоспалительное действие
Тромбоксан	Эйкозаноид	Синтезированный	Дифференциация Т-клеток, активация моноцитов
P-селектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда, PAF (фактор активации тромбоцитов)	Адгезивные гликопротеины	α -гранулы	Способствуют взаимодействию между тромбоцитами, лейкоцитами, белками плазмы и стенкой сосудов. Активация тромбоцитов, хемотаксис
Полифосфаты	Фосфаты	Плотные гранулы	Усиление воспалительной реакции

АДФ	Нуклеотид	Плотные гранулы	Активация тромбоцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток
Серотонин	Моноамин	Плотные гранулы	Функционирование дендритных и Т-клеток
Глутамат	Аминокислота	Плотные гранулы	Т-клеточный трафик
TNF- α	Цитокин	α -гранулы	Многофункциональный провоспалительный цитокин
TGF- β	Трансформирующий фактор роста	α -гранулы	Контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции.
Интерлейкин-8 (CXCL8)	Хемокин	α -гранулы	Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов.
TARC (CCL17)	Хемокин	α -гранулы	Действует как мощный хемоаттрактант для Т-хелперных и Т-регуляторных клеток
MIP-1 α	Цитокин	α -гранулы	Активация нейтрофилов и эозинофилов
CD40L	Суперсемейство TNF	α -гранулы	Активация антиген-презентирующих и эндотелиальных клеток

Табл.1. Воспалительные медиаторы синтезируемые или хранящиеся в гранулах тромбоцитов.

В α -гранулах тромбоцитов содержатся крупные белки, многие из которых участвуют в регуляции воспалительной реакции (12,13). Среди них тромбоцитарный фактор 4 (PF4) является наиболее распространенным белком, который секретируется активированными тромбоцитами. На его долю приходится приблизительно 25% содержания α -гранул (14). Он функционирует как хемоаттрактант для моноцитов. PF4 ускоряет атерогенез, вызывая воспаление сосудов и способствует задержке липопротеинов в сосудистой стенке, что вызывает атеросклероз. Этот тромбоцитарный фактор устраняет полное взаимодействие ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) с их рецепторами, побуждая липопротеины задерживаться на поверхности клетки, а не подвергаться катаболизму (15). Тромбоксан A2 (TxA2) тромбоцитарного происхождения продуцируется de novo из арахидоновой кислоты. Способствует активации и агрегации тромбоцитов и высвобождению цитокинов (16). Интерлейкин 1 α секретируется тромбоцитами, способствует экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках. Он также ускоряет трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и приводит к такому хроническому воспалительному заболеванию, как рассеянный склероз (17). Тромбоцитарные интерлейкин-1 α и интерлейкин-1 β играют провоспалительную роль при ревматоидном артрите (18). Помимо хранения, тромбоциты также могут синтезировать биологически активные белки. Например, активация тромбоцитов приводит к синтезу про-интеллекина-1 β (19). Интересно, что синтез проИЛ-1 β ингибировался нейтрализацией интегрин бета-3. Это означает, что прямая анти-тромбоцитарная терапия может иметь противовоспалительный эффект. ИЛ-1 β из тромбоцитов вызывает активацию рецепторов эндотелиальной адгезии и высвобождение провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8 из эндотелиальных клеток. Интерлейкин-1 β также

отвечает за активацию NF-κB в эндотелиальных клетках, который необходим для транскрипции воспалительных генов MCP-1 и ICAM-1. Фактор роста тромбоцитов (PDGF) может выступать в роли хемоаттрактанта для моноцитов и эозинофилов. Хемокин RANTES (Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted, регулятор активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов) рекрутирует моноциты в воспаленном эндотелии Р-селектин-зависимым образом. RANTES играет существенную роль при многих воспалительных заболеваниях, включая астму, атеросклероз и реакции гиперчувствительности замедленного типа (20,21). Среди других хемокинов, происходящих из тромбоцитов, воспалительный белок макрофагов (MIP)-1α индуцирует хемотаксис лейкоцитов *in vivo*. MIP-1α является хемоаттрактантом для моноцитов, макрофагов, Т-клеток, нейтрофилов и участвует в трансэндотелиальной миграции в местах воспаления. MIP-1α необходим для нормального воспалительного ответа на определенные типы вирусов. У мышей с нулевым MIP-1α развивается сниженная воспалительная реакция на вирус гриппа и миокардит, вызванный вирусом Коксаки (22,23). Тромбоциты хранят большое количество лиганда провоспалительной молекулы CD40L. Активированные тромбоциты экспрессируют CD40L (известный также как CD154), член семейства факторов некроза опухоли. CD40L тромбоцитов могут связываться с мембраной клеток и взаимодействовать с CD40, вызывая различные воспалительные реакции, приводящие к местному высвобождению молекул адгезии, таких как ICAM1, VCAM1, CCL2, и т.д. Кроме того, тромбоциты известны как источник растворимого CD40L (sCD40L), который может индуцировать сосудистые клетки для экспрессии Е-селектина и Р-селектина и инициировать высвобождение тканевого фактора и интерлейкина-6. Следовательно, ось тромбоцитов CD40L - CD40 играет центральную роль между тромбозом и воспалением, а тромбоциты могут модулировать адаптивные иммунные механизмы через такую ось. Взаимодействие CD40L с CD40 на эндотелиальных клетках и макрофагах вызывает высвобождение IL-8 и MCP-1, которые привлекают нейтрофилы и моноциты. Подобно IL-1β, CD40L индуцирует экспрессию рецепторов адгезии на эндотелии и высвобождение хемокинов, таким образом опосредуя рекрутирование лейкоцитов. В своих плотных гранулах тромбоциты содержат полифосфат (полиР). Недавно были продемонстрированы провоспалительные и прокоагулянтные функции полиР (24,26). ПолиР, высвобождаемый из стимулированных тромбоцитов, связывается с фактором XII, активируя систему контактной активации, управляемую FXII. Высвобождение медиатора воспаления брадикинина приводит к накоплению нейтрофилов и повышает проницаемость сосудов за счет связывания через рецептор BR2. Herter et al. (27,28) использовали модель тромбоцитов как функцию при остром повреждении легких, чтобы объяснить роль тромбоцитов в воспалении. Согласно этой модели активированные тромбоциты катятся вдоль и прилипают к воспаленному эндотелию, взаимодействуя при этом с нейтрофилами. Этот процесс опосредован Р-селектином, который является интегральным мембранным гликопротеином, экспрессируемый тромбоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами и атеросклеротическими бляшками. Он экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов и эндотелиальных клетках.

Таким образом, тромбоциты хранят и высвобождают значительное количество медиаторов воспаления. Эти молекулы могут способствовать различным заболеваниям, связанным с воспалением. (рис.1).

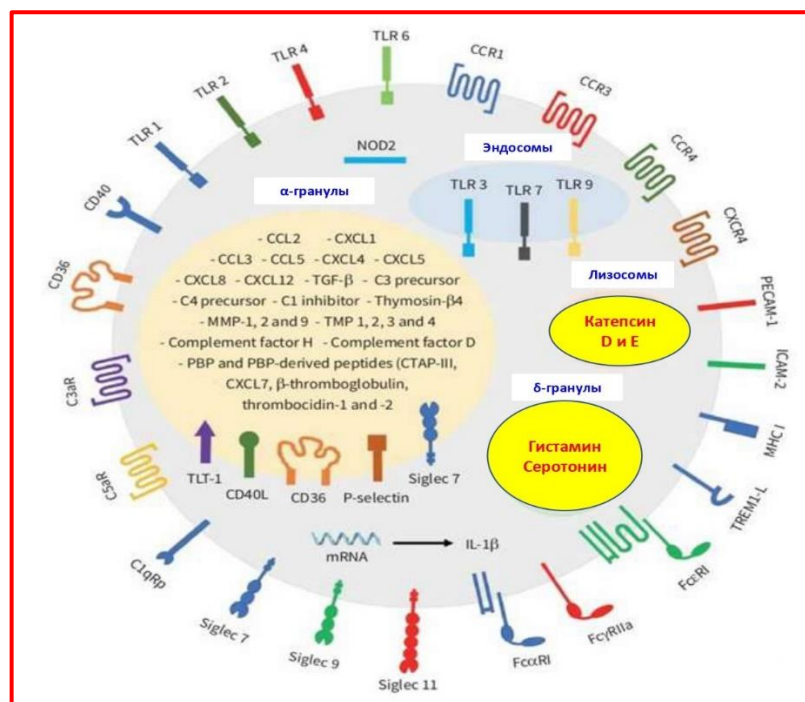


Рис.1. Иммунный арсенал тромбоцитов.

Многофункциональная роль тромбоцитов в воспалительных реакциях представлена в таблице 2.

№ п/п	Роль тромбоцитов в воспалительных реакциях
1.	Связывают и активируют лейкоциты в кровообращении, способствуя эффекторным функциям.
2.	Выделяют растворимые медиаторы, такие как CD40L, которые активируют лейкоциты.
3.	Медиаторы активируют эндотелий, индуцируя экспрессию молекул адгезии, позволяя эндотелию поддерживать адгезию лейкоцитов.
4.	Высвобождают хемоаттрактанты, которые могут оседать на эндотелии, дополнительно способствуя рекрутированию и адгезии лейкоцитов.
5.	Тромбоциты присоединяются к эндотелию или к субэндотелиальному матриксу, поддерживают адгезию лейкоцитов в сосудистой сети.
6.	Непосредственно распознают, связывают и интернализуют патогены, изолируя и нейтрализуя их.
7.	После распознавания патогена, тромбоциты активируются и дегранулируются, высвобождая антимикробные медиаторы, непосредственно убивающие патоген.
8.	Связывание тромбоцитов с нейтрофилами приводит к индуцированию высвобождения NETs, которые уничтожают циркулирующие патогены.
9.	Тромбоциты, прикрепившиеся к фагоцитам, могут передавать сигналы, усиливающие уничтожение внутренних патогенов.
10.	Активно «патрулируют» сосудистую сеть, сканируя ее на наличие специфических патогенов.
11.	При обнаружении специфических патогенов, тромбоциты быстро окружают и блокируют патоген.

Табл.2. Роль тромбоцитов в воспалительных реакциях.

Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов при воспалении.

Поступление лейкоцитов в очаг воспаления характеризуется определенной очередностью. Вначале поступают нейтрофильные гранулоциты, затем моноциты и лимфоциты. Нейтрофилы являются основными действующими клетками при хронических воспалительных состояниях и первыми появляются в местах повреждения. Они осуществляют борьбу с вторжением патогенов за счет комбинации фагоцитоза, образования активных форм кислорода ROS (Reactive Oxygen Species) и высвобождение NETs. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов играет ключевую роль во всех этих воспалительных реакциях, поскольку оно помогает локализовать тромбоциты в очагах воспаления, потенцирует продукцию кислородных радикалов и играет ключевую роль в активации нейтрофилов для высвобождения NETs (29). При взаимодействии между Р-селектином и PSGL-1, а также гликопротеином Ib α и MAC-1 осуществляется тромбоцитарно-нейтрофильное взаимодействие при воспалительных состояниях (30,31). Помимо роли в локализации нейтрофилов, активированные тромбоциты способны инициировать или усиливать различные реакции нейтрофилов (фагоцитоз, ROS, NETs). Эти ответы инициируются как прямым контактом, так и высвобождением растворимых медиаторов (CCL5, PF4) (32). Нейтрофилы, в свою очередь, также высвобождают растворимые медиаторы, такие как катепсин G и эластазу, которые усиливают тромбоцитарную активность реакции путем активации протеаз-активируемых рецепторов на тромбоцитах. Интересно, что эти ферменты, происходящие из нейтрофилов являются отрицательными регуляторами адгезии тромбоцитов, поскольку они могут осуществлять протеолиз фактора фон Виллебранда (33). Образование NETs, опосредованное тромбоцитами, требует взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами за счет образования связи Р-селектина/PSGL-1 или за счет связывания интегринов нейтрофилов $\beta 2$ с GPIb α или α IIb $\beta 3$ на тромбоцитах (34). На рисунке 2 показаны основные рецептор-лигандные пары, участвующие во взаимодействии тромбоцитов и нейтрофилов (Р-селектин-PSGL1 и GPIb α -Mac-1) и пути, посредством которых тромбоциты усиливают активацию лейкоцитов (путем высвобождения CCL5 и PF4) в результате чего нейтрофилы стимулируют активацию тромбоцитов (путем высвобождения эластазы и катепсина G). Эти эффекты тромбоцитарно-нейтрофильного взаимодействия включают усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, увеличении продуцирования активных форм кислорода, повышению трансмиграции лейкоцитов над эндотелиальным слоем, образованию различных биоактивных лейкотриенов, активации свертывания через тканевой фактор, опосредованное лейкоцитами восстановление тканей и образованию NETs.

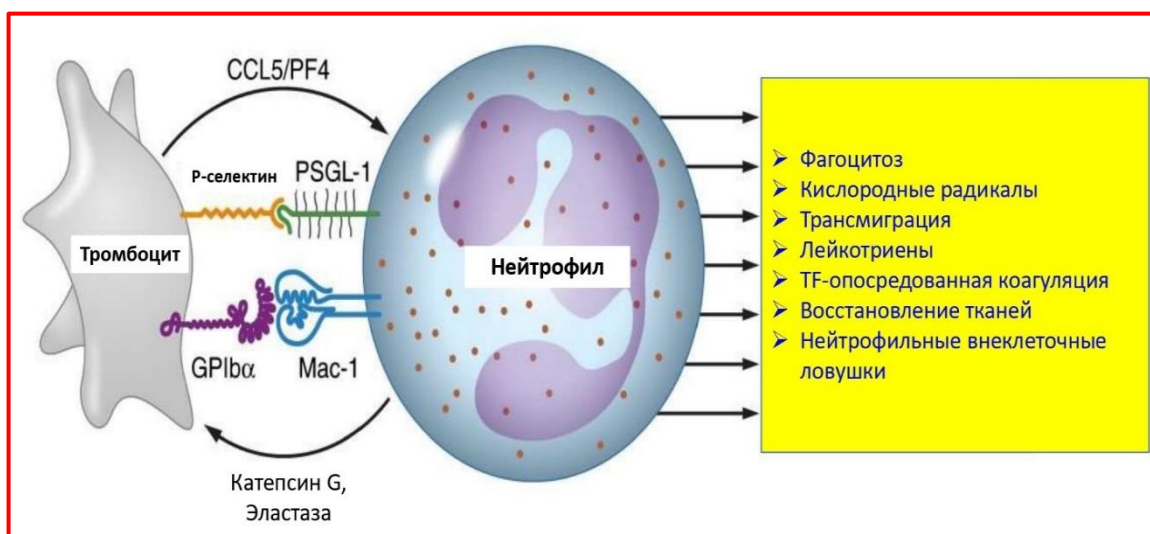


Рис.2. Механизм взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов.

Тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами через множество рецепторов. Активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности Р-селектин, который связывает PSGL-1 на нейтрофилах и эндотелиальных клетках. CD40L экспрессируется на поверхности тромбоцитов при активации и связывает CD40. Mac-1 нейтрофилов связывает GPIb и α IIb β 3 тромбоцитов. Все вместе эти взаимодействия способствуют продуцированию ROS, образованию NETs, адгезии, трансмиграции и дегрануляции нейтрофилов. При активации тромбоцитов (связывание PAMPs с TLR) происходит высвобождение бактерицидных белков, таких как TC1+2, которые уничтожают бактерии. Тромбоциты секретируют большие количества CXCL4 и CXCL7, способствующие адгезии, дегрануляции и трансмиграции нейтрофилов (рис.3).

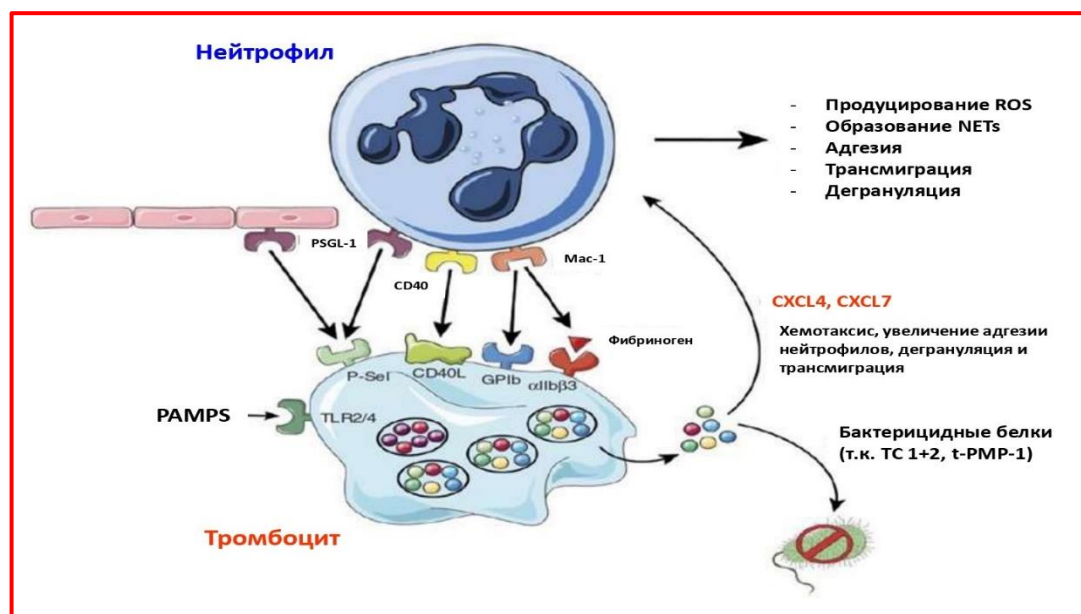


Рис.3. Тромбоциты образуют комплексы с нейтрофилами, усиливая их активность.

2. ТРОМБОЦИТЫ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Тромбоциты и бактерии.

Как на своей плазматической мембране, так и внутри тромбоциты могут переносить различные патогены (вирусы, бактерии и паразитов) (35-37). Впервые на связь тромбоцитов с бактериальной инфекцией обратил внимание С. Levaditi еще в 1901 г., когда заметил, что тромбоциты формируют агрегаты с холерным вибрионом (38). В 1970-е гг. Clawson C. et al. опубликовали первые систематические исследования, подтвердившее то, что бактерии могут связываться с определенными рецепторами тромбоцитов, вызывая сигналы, которые приводят к агрегации и дегрануляции внутриклеточного содержимого (39-41). Активация тромбоцитов бактериями определяется механизмом адгезии к рецепторам тромбоцитов (GPIb, GPIIb-IIIa, рецепторам комплемента, Fc γ RIIa или TLR). Эта адгезия может возникать как из-за прямого взаимодействия между структурами на поверхности бактерий с рецепторами тромбоцита, так и косвенным механизмом, когда бактерии покрываются белками плазмы крови (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, факторы комплемента и IgG) и связываются с тромбоцитами через рецепторы для этих белков плазмы крови (рис.4). Косвенное взаимодействие возникает, когда бактериальный адгезин связывается с белком плазмы (или другим растворимым элементом иммунной системы, такие как иммуноглобулины и белки комплемента), которые связывают бактерии со специфическим рецептором на поверхности тромбоцитов (42-45) (рис.4).

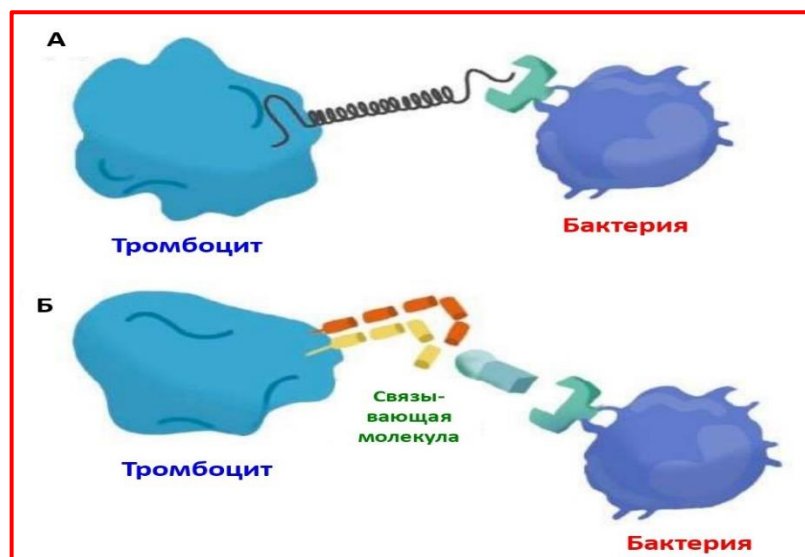


Рис. 4. Общие механизмы, наблюдаемые при взаимодействии тромбоцитов с бактериями. (А) Прямое взаимодействие. (Б) Косвенное взаимодействие.

Причиной активации тромбоцитов может быть связывание секреторных бактериальных продуктов, особенно токсинов. Такой механизм описан для *S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. Pyogenes*, *Porphyromonas gingivalis* и других патогенных микроорганизмов. Одна и та же бактерия может использовать все перечисленные пути активации тромбоцитов. В 2004 г. на тромбоцитах впервые были выявлены Toll-подобные рецепторы (TLR), что существенно продвинуло представление о них как о клетках, вовлеченных в распознавание патогенов и связанного с ними воспаления. Показано наличие функциональных TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9 (46,47). Активация тромбоцитов через все перечисленные TLR приводит к высвобождению иммуномодулирующих агентов, активации других клеток и представлению им патогенов для фагоцитоза. При этом стимуляция тромбоцитов через TLR2 и TLR9 вызывает их агрегацию.

Токсины бактерий способны к активации тромбоцитов различными механизмами. Например, альфа-токсин некоторых штаммов *S. aureus* связывается с липидным бислоем мембраны тромбоцитов, формируя пору, что вызывает приток ионов кальция и активацию тромбоцита. Стрептолизин О, токсины *Str. Pyogenes*, *Str. pneumoniae* формируют поры в мембране тромбоцита. Свойством повреждать мембраны обладает также гемолизин, продуцируемый *E. coli*, который нарушает мембранный потенциал митохондрий, что приводит к деградации антиапоптотического белка BclxL в тромбоцитах, вызывая их апоптоз (48). Стафилококковый β -токсин имеет ферментативную активность сфингомиелиназы и расщепляет сфингомиелин на церамид и фосфорилхолин, изменяя состав липидов клеточной мембраны, что нарушает функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Коклюшный токсин, производимый *Bordetella pertussis*, содержит субъединицу А, обладающую ферментативной активностью АДФ-рибозилтрансферазы и субъединицу В, которая связывается с поверхностью клеток-мишеней, в том числе и тромбоцитов, вызывая их активацию, агрегацию и секрецию плотных гранул.

Таким образом, имеется несколько групп бактериальных токсинов, которые активируют тромбоциты, разрушая электрохимический градиент плазматической мембраны путем перфорации. Другие, являясь секреторными молекулами или структурами на бактериальной поверхности, вызывают взаимодействие и активацию тромбоцитов и клеток иммунной системы.

Так как бактерии связываются с тромбоцитами через рецепторы, которые вовлечены в гемостаз, то они могут индуцировать агрегацию тромбоцитов. Бактерии, которые связываются с GPIIb-IIIa через фибриноген или фибронектин, вызывают агрегацию, подобную другим объектам, покрытым фибриногеном. В тех случаях, когда связывание бактерий не

приводит к агрегации (например, связывание *S. sanguinis* с GPIb), тромбоциты активируются и выпускают содержимое своих плотных гранул, в которых содержатся вазоактивные вещества (АТФ и АДФ).

В некоторых исследованиях было показано, что стимуляция бактериями может не приводить к агрегации, а скорее стимулирует воспалительный ответ.

Тромбоциты и вирусы.

Тромбоциты активируются при контакте с вирусами (49). Вирусное заражение клеток начинается со связывания вируса с поверхностным рецептором, который опосредует его интернализацию, а тромбоциты экспрессируют различные рецепторы распознавания паттерна (PRR или рецепторы, опознающие патоген), способные опосредовать связывание для проникновения различных вирусов (50-52).

Независимо от прикрепления вируса к поверхностным рецепторам или распознавания PRR в тромбоцитах, активации тромбоцитов может способствовать иммунный ответ против вирусов с помощью разнообразных механизмов, включая высвобождение хемокинов, которые способствуют эндотелиальной передаче сигналов и миграции лейкоцитов или путем физического взаимодействия с изменением реакции лейкоцитов (56, 79, 80). Например, тромбоцитарный фактор 4 (PF4/CXCL4), хемокин, секретируемый исключительно тромбоцитами и мегакариоцитами, был идентифицирован как эссенциальный медиатор рекрутирования нейтрофилов и элиминации вируса при инфекции гриппа А.

Иммунный ответ против вирусов осуществляется последовательной активацией тромбоцитов и проявляется через различные механизмы, такие как высвобождение хемокинов, которые способствуют эндотелиальной передаче сигналов и миграции лейкоцитов или физически взаимодействуя с лейкоцитами. Более того, в то время как традиционная активация тромбоцитов, связанная с G-белком, обычно происходит быстро, активация PRR тромбоцитов в ответ на инфекции и иммунные стимулы может быть отсроченной, сохраняясь через несколько часов после первоначальной агрегации и секреции.

Возникающая в результате вирус-опосредованная тромбоцитопения обычно является многофакторной. Вирусы используют разные стратегии для снижения уровня циркулирующих тромбоцитов, продуцирования или усиления разрушения тромбоцитов. Тромбоциты образуются в костном мозге мегакариоцитами. При этом вирусы могут нарушать продукцию тромбоцитов на различных этапах развития. Некоторые вирусы, такие как вирус иммунодефицита обезьян (SIV) и вирус герпеса человека могут влиять на цитокиновый профиль хозяина, что приводит к изменению продукция тромбопоэтина (ТПО) в печени. Некоторые другие, включая вирус гепатита С (HCV) непосредственно препятствуют выработке ТПО путем разрушения ткани печени. Более того, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирус (ЦМВ) и ВГС реплицируются в мегакариоцитах, модулируя их пролиферацию и функцию (53-55). Наиболее быстрый путь разрушения тромбоцитов происходит при прямом взаимодействии тромбоцитов с вирусами через различные рецепторы и, в основном, опосредуется поверхностными лектинами, интегринами и TLR (56). Ротавирус использует рецептор коллагена GPIa/IIa для связывания с тромбоцитами, в то время как хантавирусы и аденовирусы взаимодействуют с тромбоцитами через рецептор фибриногена GPIIb/IIIa, наиболее распространенный интегрин тромбоцитов. Взаимодействие вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) с тромбоцитами происходит через рецептор комплемента 2 (CR2). ВИЧ и вирус денге активируют тромбоциты, связываясь с лектиновыми рецепторами и клеточно-специфической молекулой межклеточной адгезии (57-60). Эти прямые взаимодействия часто приводят к активации тромбоцитов и адгезии активированных тромбоцитов к лейкоцитам.

Однако тромбоциты активируются не только прямым взаимодействием с вирусами. Защитные механизмы хозяина в ответ на вирусные инфекции также могут приводить к активации тромбоцитов и уменьшают продолжительность жизни тромбоцитов. Кроме того, В-лимфоциты вырабатывают антитела против некоторых вирусов, что также препятствует

выживанию тромбоцитов. Эти антитела, которые обычно нацелены на поверхностные гликопротеины вирусов, проявляют перекрестную реактивность с поверхностными интегринами тромбоцитов, такими как GPIIb/IIIa. Это заболевание (иммунная тромбоцитопения), индуцированное аутоантителами тромбоцитов, характерно для ВГС, ВИЧ, ЦМВ, ВЭБ, хантавируса, вируса ветряной оспы, вирусов герпеса (61,62). Взаимодействие между тромбоцитами и вирусами имеет решающее значение в патогенезе COVID-19.

Клеточные изменения в структуре и функции тромбоцитов при инфекции.

Взаимодействие между тромбоцитами и бактериями или вирусами может повлиять на структуру и функцию тромбоцитов несколькими способами. Наиболее известным последствием инфекции является падение количества тромбоцитов, которое может иметь разную степень тяжести. Возникновение тромбоцитопении давно известно как независимый фактор риска наихудших исходов инфекции, а степень тромбоцитопении используется как маркер тяжести сепсиса. Действительно, количество тромбоцитов включено в динамическую оценку органной недостаточности (SOFA) (63), изменение которой имеет решающее значение в диагностике сепсиса. Помимо хорошо зарекомендовавшего себя прогностического признака тромбоцитопении, существуют и другие менее известные характеристики тромбоцитов, которые можно оценить во время инфекции. Так, два индекса морфология тромбоцитов доступны в большинстве лабораторий. Этими показателями являются ширина распределения тромбоцитов (PDW) и средний объем тромбоцитов (MPV). PDW - показатель гетерогенности тромбоцитов, тогда как MPV - характеризует средний размер тромбоцитов. Размер тромбоцитов обычно составляет от 1,5 до 3 мкм, крупные тромбоциты или макротромбоциты имеют размер 3 - 7 мкм, тогда как тромбоциты, достигающие размеров эритроцитов или лимфоцитов (от 7 до 20 мкм) считаются гигантскими тромбоцитами. Здоровые люди обычно имеют менее 5% крупных тромбоцитов, но при их активации, вызванной инфекцией, наблюдается значительное изменение формы из-за нарушения цитоскелета тромбоцитов. Показатели MPV и PDW недавно были предложены в качестве маркеров активации тромбоцитов (64-66). Например, высокие значения PDW и MPV были связаны с 90-дневной смертностью у пациентов с септическим шоком. Поэтому как PDW, так и MPV могут использоваться в качестве маркеров тяжести инфекции и являются независимыми предикторами смертности при инфекциях.

Заключение.

Тромбоциты известны как первичные медиаторы гемостаза. Тем не менее, научные данные подтверждают, что они являются ключевыми игроками при воспалении и иммунных реакциях. К настоящему времени опубликованы многочисленные исследования, в которых детально исследован воспалительный и регуляторный потенциал тромбоцитов. Показано, что тромбоциты индуцируют секрецию биологически активных веществ и экспрессируют большое количество рецепторов, растворимых молекул и сигнальных факторов, позволяющих им обеспечивать широкое участие в иммунной системе организма. Хотя первым сообщениям о агрегации тромбоцитов вокруг бактерий более 100 лет, однако только недавно исследователи начали понимать сложное взаимодействие между тромбоцитами и клетками врожденного иммунитета в ответ на воспаление и инфекции. В большинстве случаев тромбоциты ведут себя как самый разносторонний актер. Они могут формировать комплексы с нейтрофилами и усиливают их фагоцитоз, продуцируют ROS и образование NETs и др. В результате взаимодействия с клетками крови иммунной системы удаляют бактерии и вирусы различными способами, как прямо, так и косвенно.

Таким образом, тромбоциты участвуют в иммунном ответе через различные механизмы и играют важную роль в борьбе с инфекцией. Сейчас тромбоциты все чаще признаются иммунными клетками, так как установлена роль тромбоцитов как фактора, влияющего на иммунную систему.

Литература

1. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010; 328: 562-564.
2. Viera-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 5-30.
3. Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, Patrignani P. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114: 118-127.
4. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol* 2015; 5:678.
5. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1764-1775.
6. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014;123:2759-67.
7. Rather LJ. Disturbance of function (function laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med* 1971; 47: 303-322.
8. Page CP. Platelets as inflammatory cells. *Immunopharmacology*. 1989;17(1):51-59.
9. Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res*. 2011;127(5):387-390.
10. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC; 2009 Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1759-1766.
11. Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 329-333.
12. Boehlen F, Clemetson KJ. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice? *Transfus Med*. 2001;11(6):403-417.
13. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759-1766.
14. Lambert MP, Rauova L, Bailey M, Sola-Visner MC, Kowalska MA, Poncz M. Platelet factor 4 is a negative autocrine in vivo regulator of megakaryopoiesis: clinical and therapeutic implications. *Blood*. 2007;110(4):1153-1160.
15. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-3384.
16. Gear AR, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*. 2003;10(3-4):335-350.
17. Thornton P, McColl BW, Greenhalgh A, Denes A, Allan SM, Rothwell NJ. Platelet interleukin-1 alpha drives cerebrovascular inflammation. *Blood*. 2010;115(17):3632-3639.
18. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010;327(5965):580-583.
19. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol*. 2001;154(3):485-490.
20. Schober A, Manka D, von Hundelshausen P, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation*. 2002;106(12):1523-1529.
21. Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol*. 2001;22(2):83-87.
22. Cook DN. The role of MIP-1 alpha in inflammation and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 1996;59(1):61-66.
23. Lentzsch S, Gries M, Janz M, Bargou R, Dorken B, Mapara MY. Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1 alpha) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma (MM) cells. *Blood*. 2003;101(9):3568-3573.
24. Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, Docampo R. Human platelet dense granules contain

- polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem.* 2004;279(43):44250-44257.
25. Muller F, Mutch NJ, Schenk WA, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell.* 2009;139(6):1143-1156.
 26. Faxalv L, Boknas N, Strom JO, et al. Putting polyphosphates to the test: evidence against platelet-induced activation of factor XII. *Blood.* 2013;122(23):3818-3824.
 27. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1764-1775.
 28. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking by platelets-neutrophil aggregation. *J Clin Invest* 2006; 116: 3211-3219.
 29. Page C, Pitchford S (2013) Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation. *Int Immunopharmacol* 17:1176–1184.
 30. Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. (2014) Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science* 346:1234–1238.
 31. Wang Y, Gao H, Shi C, et al. (2017) Leukocyte integrin mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelet GPIIb/IIIa. *Nat Commun* 8:15559.
 32. von Hundelshausen P, Koenen RR, Sack M, Mause SF, Adriaens W, Proudfoot AE, Hackeng TM, Weber C (2005) Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium. *Blood* 105:924–930.
 33. Bonnefoy A, Legrand C (2000) Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase. *Thromb Res* 98:323–332.
 34. Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, et al. (2016) Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol* 99:153–162.
 35. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014;5:649.
 36. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiol.* 2010;5(3):471–506.
 37. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67(4):513–23.
 38. Levaditi C. Et des organism vaccines contre le vibron cholérique. *Ann Inst Pasteur.* 1901; 15:894-924.
 39. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. *Am. J. Pathol.* 1971; 65:367-380.
 40. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria, *Am. J. Pathol.* 1971; 65:381-397.
 41. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am. J. Pathol.* 1975; 81:411-20.
 42. Loubakos, A.; Yuan, Y.P.; Jenkins, A.L.; Travis, J.; Andrade-Gordon, P.; Santulli, R.; Potempa, J.; Pike, R.N. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: A new trait in microbial pathogenicity. *Blood* 2001, 97, 3790–3797.
 43. Ståhl, A.L.; Svensson, M.; Mörgelin, M.; Svanborg, C.; Tarr, P.I.; Mooney, J.C.; Watkins, S.L.; Johnson, R.; Karpman, D. Lipopolysaccharide from enterohemorrhagic *Escherichia coli* binds to platelets through TLR4 and CD62 and is detected on circulating platelets in patients with hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2006, 108, 167–176.
 44. Kerrigan, S.W.; Douglas, I.; Wray, A.; Heath, J.; Byrne, M.F.; Fitzgerald, D.; Cox, D. A role for glycoprotein Ib in *Streptococcus sanguis*-induced platelet aggregation. *Blood* 2002, 100, 509–516.
 45. Mijalovic, H.; Zapotoczna, M.; Geoghegan, J.A.; Kerrigan, S.W.; Speziale, P.; Foster, T.J. Direct interaction of iron-regulated surface determinant IsdB of *Staphylococcus aureus* with the GPIIb/IIIa receptor on platelets. *Microbiology* 2010, 156, 920–928.

46. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. *Front Immunol.* 2015; 6:83- 93.
47. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood.* 2005; 106(7):2417-2423.
48. Kraemer BF, Campbell RA, Schwartz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood.* 2012; 120(25):5014-5020.
49. Assinger, A. Platelets and infection—an emerging role of platelets in viral infection. *Front. Immunol.* 2014, 18, 649.
50. Blijleven, J.S.; Boonstra, S.; Onck, P.; van der Giessen, E.; van Oijen, A.M. Mechanisms of influenza viral membrane fusion. *Semin.Cell Dev. Biol.* 2016, 60, 78–88.
51. Dutartre, H.; Clavière, M.; Journo, C.; Mahieux, R. Cell-Free versus Cell-to-Cell Infection by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Exploring the Link among Viral Source, Viral Trafficking, and Viral Replication. *J. Virol.* 2016, 90, 7607–7617.
52. Guo, L.; Feng, K.; Wang, Y.C.; Mei, J.J.; Ning, R.T.; Zheng, H.W.; Wang, J.J.; Worthen, G.S.; Wang, X.; Song, J.; et al. Critical role of CXCL4 in the lung pathogenesis of influenza (H1N1) respiratory infection. *Mucosal Immunol.* 2017, 10, 1529–1541.
53. Li, X.; Jeffers, L.J.; Garon, C.; Fischer, E.R.; Scheffel, J.; Moore, B.; Reddy, K.R.; Demedina, M.; Schiff, E.R. Persistence of hepatitis C virus in a human megakaryoblastic leukaemia cell line. *J. Viral Hepat.* 1999, 6, 107–114.
54. Crapnell, K.; Zanjani, E.D.; Chaudhuri, A.; Ascensao, J.L.; Jeor, S.S.; Maciejewski, J.P. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood* 2000, 95, 487–493.
55. Flaujac, C.; Boukour, S.; Cramer-Bordé, E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009, 67, 545–556.
56. Assinger, A.; Kral, J.B.; Yaiw, K.-C.; et al. Human Cytomegalovirus–Platelet Interaction Triggers Toll-Like Receptor 2–Dependent Proinflammatory and Proangiogenic Responses. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2014, 34, 801–809.
57. Nunez, D.; Charriaut-Marlangue, C.; Barel, M.; Benveniste, J.; Frade, R. Activation of human platelets through gp140, the C3d/EBV receptor (CR2). *Eur. J. Immunol.* 1987, 17, 515–520.
58. Chaipan, C.; Soilleux, E.J.; Simpson, P.; Hofmann, H.; Gramberg, T.; Marzi, A.; Geier, M.; Stewart, E.A.; Eisemann, J.; Steinkasserer, A.; et al. DC-SIGN and CLEC-2 Mediate Human Immunodeficiency Virus Type 1 Capture by Platelets. *J. Virol.* 2006, 80, 8951–8960.
59. Maugeri, N.; Cattaneo, M.; Rovere-Querini, P.; Manfredi, A.A. Platelet clearance by circulating leukocytes: A rare event or a determinant of the “immune continuum”? *Platelets* 2014, 25, 224–225.
60. Grozovsky, R.; Hoffmeister, K.M.; Falet, H. Novel clearance mechanisms of platelets. *Curr. Opin. Hematol.* 2010, 17, 585–589.
61. Palmer, L.; Briggs, C.; McFadden, S.; Zini, G.; Burthem, J.; Rozenberg, G.; Proytcheva, M.; Machin, S.J. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015, 37, 287–303.
62. Fogagnolo, A.; Taccone, F.S.; Campo, G.; Montanari, G.; Capatti, B.; Ferraro, G.; Erriquez, A.; Ragazzi, R.; Creteur, J.; Volta, C.A.; et al. Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: A proof-of-concept study. *Platelets* 2019, 31, 652–660.
63. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810.
64. Zampieri, F.G.; Ranzani, O.T.; Sabatoski, V.; De Souza, H.P.; Barbeiro, H.; Da Neto, L.M.C.; Park, M.; Da Silva, F.P. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann. Intensive Care* 2014, 4, 20.
65. Tajarennmuang, P.; Phrommintikul, A.; Limsukon, A.; Pothirat, C.; Chittawatanarat, K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Res. Pr.* 2016, 2016, 4370834.

66. Fogagnolo, A.; Taccone, F.S.; Benetto, G.; et al. Platelet morphological indices on Intensive Care Unit admission predict mortality in septic but not in non-septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2021, 87, 184–192.