

ТРОМБОЦИТЫ КАК АКТИВАТОРЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ. ЧАСТЬ 1. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОЦИТОВ КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Серебряная Н.Б.^{1,2,3}, Шанин С.Н.¹, Фомичева Е.Е.¹, Якуцени П.П.⁴

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Тромбоциты — самые мелкие клетки крови, которые суммарно имеют объем и площадь поверхности больше, чем все типы лейкоцитов вместе. Источником тромбоцитов являются мегакариоциты костного мозга, мегакариоциты в микрососудах легких. В легких производится приблизительно 50% всех тромбоцитов, что позволяет характеризовать их как основной сайт образования тромбоцитов. В малом круге кровообращения тромбоцитов примерно на 30% больше, чем в большом. Этот «избыток» тромбоцитов необходим для стабилизации эндотелиального барьера сосудов легких, регулятором которого является тромбоцитарный медиатор сфингозин-1-фосфат, поддерживающий плотные соединения эндотелиальных клеток. Удивительной особенностью тромбоцитов в циркуляции является способность «отпочковывать» новые про- и пре- тромбоциты, давая начало новым тромбоцитам. Удаление тромбоцитов из циркуляции осуществляется при их фагоцитозе макрофагами селезенки (в случае если тромбоциты покрыты IgG или связаны с иммунными комплексами) или Купферовскими клетками печени и гепатоцитами (если тромбоциты имеют неполные гликаны или десалирированные белки). В гомеостатических состояниях большая часть тромбоцитов удаляется в печени. При бактериальных инфекциях и сепсисе клиренс тромбоцитов ускорен из-за активности бактериальных сиалидаз. Распознавание десалирированных структур тромбоцитов осуществляется клетками печени через рецептор Asgr. Несмотря на отсутствие ДНК, тромбоциты способны синтезировать белки на матрицах мРНК, которые присутствуют в тромбоцитах в большом количестве. Активация тромбоцитов приводит к агрегации и экзоцитозу содержимого гранул, продукции иммуномодулирующих молекул. Однако активация тромбоцитов может быть неполной и приводить только к некоторым из перечисленных событий. При неклассической форме активации тромбоциты могут выпускать микрочастицы, которые содержат около 600 различных белков. В крови здоровых доноров около 75% микрочастиц — производные тромбоцитов. Подобно клеткам иммунной системы, тромбоциты активируются многочисленными эндогенными лигандами (аларминами), в числе которых АДФ и АТФ, которые связываются с пуринэргическими рецепторами P2Y₁, P2Y₁₂ и P2X₁. Тромбоциты

Адрес для переписки:

Серебряная Наталья Борисовна
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, 9а.
Тел.: 8 (812) 234-15-83.
Факс: 8 (812) 234-94-93.
E-mail: nbvma@mail.ru

Address for correspondence:

Serebryanaya Natalya B.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 9a.
Phone: 7 (812) 234-15-83.
Fax: 7 (812) 234-94-93.
E-mail: nbvma@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Б. Серебряная, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева, П.П. Якуцени «Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 785–796.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796

© Серебряная Н.Б. и соавт., 2018

For citation:

N.B. Serebryanaya, S.N. Shanin, E.E. Fomicheva, P.P. Yakutseni “Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 785–796.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796

накапливают и сохраняют 99% серотонина, имеющегося в организме. Индукции воспаления тромбоциты способствуют путем высвобождения провоспалительных цитокинов, хемокинов и липидных медиаторов. Кроме того, тромбоциты являются источником ферментов и субстратов, дополняющих возможности нейтрофилов и эндотелия при производстве противовоспалительных липидных медиаторов, позволяющих перейти к процессам восстановления ткани после острой фазы воспаления.

Ключевые слова: тромбоциты, мегакариоциты, микрочастицы, рецепторы, АТФ, липидные медиаторы

BLOOD PLATELETS AS ACTIVATORS AND REGULATORS OF INFLAMMATORY AND IMMUNE REACTIONS. PART 1. BASIC CHARACTERISTICS OF PLATELETS AS INFLAMMATORY CELLS

Serebryanaya N.B.^{a, b, c}, Shanin S.N.^a, Fomicheva E.E.^a, Yakutseni P.P.^d

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Platelets are the smallest blood cells, and yet their total volume and surface area exceed those of all types of leukocytes combined. Platelets are produced by the bone marrow megakaryocytes and megakaryocytes in the lung microvessels. Approximately 50% of all platelets are produced in the lungs, which makes it possible to characterize them as the main site for the production of platelets. In small circuit of blood circulation, there are approximately 30% more platelets than in large circuit. This “excess” of platelets is necessary for the stabilization of the endothelial barrier of the lung vessels regulated by the platelet mediator sphingosine-1-phosphate, a regulator of tight junctions of endothelial cells. The circulating platelets have an amazing ability to “bud” new pro- and pre-platelets, giving rise to new platelets. The removal of platelets from circulation proceeds *via* their phagocytosis by spleen macrophages (if platelets are covered with IgG or are bound to immune complexes), or Kupffer liver cells and hepatocytes (if platelets have incomplete glycans or desialated proteins). In homeostatic conditions, most of the platelets are removed in liver. Platelet clearance in bacterial infections and sepsis is accelerated because of the activity of bacterial sialidases. Recognition of desialized platelet structures is carried out by the liver cells through the Asgr receptor. Despite DNA absence, the platelets are able to synthesize proteins at mRNAs that are present in majority of platelets. Activation of platelets leads to aggregation and exocytosis of the granule contents, and production of immunomodulating molecules. However, activation of platelets may be incomplete and has various consequences. In a non-classical activation model, platelets can release microparticles that contain about 600 different proteins. About 75% of microparticles in the blood of healthy donors are derived from platelets. Like as immune system cells, platelets are activated by numerous endogenous ligands (alarms), including ADP and ATP, which bind to purinergic receptors P2Y1, P2Y12 and P2X1. Platelets accumulate and retain 99% of the serotonin stored in the body. The platelets contribute to induction of inflammation by releasing proinflammatory cytokines, chemokines, and lipid mediators. In addition, platelets are the source of enzymes that accomplish the capacities of neutrophils and endothelium for production of anti-inflammatory lipid mediators that contribute to tissue repair following acute phase of inflammation.

Keywords: platelets, megakaryocytes, microparticles, receptors, ATP, lipid mediators

Введение

Впервые кровяные пластинки описал в 1841 г. французский исследователь Донне, в 1882 г. итальянский ученый Биццочеро [8] определил их как третий клеточный элемент крови (наряду с эритроцитами и лейкоцитами), а в 1901 г. немец

М. Декхюйзен ввел термин «тромбоциты» на основании выявленной у пластинок способности регулировать гемостаз и гемокоагуляцию. Однако даже через 155 лет от начала их изучения у нас нет ответов на многие фундаментальные вопросы, связанные с образованием и функцией тромбоцитов.

Тромбоциты (при содержании ~ 300 000 клеток в микролитре, среднем объеме ~ 7 (6-10) фл и площади поверхности ~ 8 мкм²) имеют суммарный объем и площадь поверхности больше, чем все типы лейкоцитов вместе. При этом тромбоциты — самые мелкие клетки крови, их диаметр около 3 (2-5) мкм, что в 4 раза меньше, чем у эритроцитов, и в циркуляции тромбоцитов примерно в 25 раз меньше, чем эритроцитов. В сосудистом русле эритроциты занимают центральную позицию, а тромбоциты располагаются преимущественно вдоль сосудистой стенки, что дает им возможность немедленно реагировать на ее повреждение [63].

Образование, циркуляция и секвестрация тромбоцитов

Каждый день у человека образуется приблизительно 1×10^{11} тромбоцитов, которые в среднем сохраняются в циркуляции 7-10 дней. Источником тромбоцитов являются мегакариоциты, формирование которых происходит в костном мозге. При терминальной дифференцировке мегакариоциты разделяются на деградирующее ядро и 10-20 протромбоцитов, которые начинают образовываться как выпячивания цитоплазмы и в течение долгого времени протягиваются в синусоидальное пространство, удлиняются, утончаются и неоднократно ветвятся. Протромбоциты фрагментируются, образуя приблизительно 2000-5000 новых тромбоцитов [22]. Кроме того, доказанным считается наличие сайтов экстрамедуллярного образования тромбоцитов: основным резервуаром резидентных мегакариоцитов и гемопоэтических клеток-предшественников определены легкие [35]. Мегакариоциты в микрососудах легкого являются источником протромбоцитов, претромбоцитов и тромбоцитов, причем, по современным данным, в легких мышей производится приблизительно до 50% всех тромбоцитов, что позволяет характеризовать легкие как основной сайт образования тромбоцитов [61]. Одним из следствий этого процесса является то, что в малом круге кровообращения тромбоцитов ~ на 30% больше, чем в большом [10]. Присутствие большого пула недавно сформированных тромбоцитов в сосудах легких создает широкие возможности для их взаимодействия с нейтрофилами. Нейтрофилы, как и мегакариоциты, испытывают затруднения при прохождении по микрососудам легких из-за деформационного сопротивления, что приводит к их накоплению в микрососудах легких, создавая пул пристеночных лейкоцитов. Таким образом, создаются условия для близкого контакта и взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов в микрососудах легких. Тромбоциты стабилизируют эндотелиальный барьер сосудов легких, так как экспрес-

сируют и/или выпускают факторы стабилизации (прототипный фактор — сфингозин-1-фосфат, S1P), которые взаимодействуют с рецепторами на клетках эндотелия. Рецепторы для стабилизирующих факторов связаны с внутриклеточными сигнальными путями, которые регулируют свойства эндотелиального барьера, обеспечиваемые белками плотных соединений [62].

Процесс образования тромбоцитов все еще не изучен в деталях и не перестает удивлять исследователей самыми неожиданными сценариями. Недавно было выявлено, что, находясь в циркуляции, сами тромбоциты могут стать источником новых тромбоцитов, которые «отпочковываются» от этих безъядерных клеток и проходят последовательно стадии созревания как про- и претромбоциты [27].

Срок жизни тромбоцитов в циркуляции сильно зависит от сопутствующих факторов и состояний. Удаление (секвестрация) тромбоцитов из циркуляции осуществляется при фагоцитозе макрофагами селезенки (в случае если тромбоциты покрыты IgG или связаны с иммунными комплексами) или макрофагами печени и гепатоцитами (если тромбоциты имеют неполные гликаны или десалирированные белки). В гомеостатических состояниях большая часть тромбоцитов удаляется в печени. При бактериальных инфекциях и сепсисе уменьшается время рециркуляции тромбоцитов, что связывают с их ускоренным клиренсом, к которому приводит десалирирование белков поверхности тромбоцита ферментами бактерий (сиалидазами). Распознавание тромбоцитов с десалирированными структурами осуществляется клетками печени через рецептор Asgr (asialoglycoprotein receptor), известный также как рецептор Эшвелла—Морелла (Ashwell—Morell) [47]. В тех случаях, когда антитела связывают вирусные или лекарственные антигены на тромбоцитах, фиксация иммунных комплексов на мембране тромбоцитов ведет к ускоренному удалению тромбоцитов макрофагами селезенки.

Тромбоциты как клетки

Основными клеточными характеристиками тромбоцитов являются отсутствие ядра и присутствие многочисленных органелл, включая эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии, гликосомы (везикулы, содержащие ферменты гликолиза) и гранулы. Тромбоцит содержит ~ 70 гранул, которые подразделяют на 3 типа: α-гранулы, плотные гранулы и лизосомальные гранулы [46]. Из них α-гранулы являются самыми многочисленными (50-60 на тромбоцит) и самыми крупными (200-400 нм), в них хранится около 300 различных белков, включая фактор фон Виллебранда, фибронектин, фи-

бриноген, Р-селектин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), белок-предшественник амилоида, матриксные металлопротеиназы, различные факторы коагуляции и факторы роста [26, 38]. Плотные гранулы меньше (~ 150 нм), менее многочисленны (3-8 на тромбоцит) и содержат малые молекулы (серотонин, аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат и кальций). Лизосомальные гранулы немногочисленны и содержат гликогидролазы и деградационные ферменты [27]. При стимуляции тромбоцита гранулы подвергаются регулируемому экзоцитозу и высвобождают свое содержимое во внеклеточную среду. При этом происходит «раскрытие» гранул таким образом, что молекулы, обычно располагающиеся на внутренней поверхности мембран гранул, представляются теперь на поверхности клетки [44].

На своей поверхности тромбоциты экспрессируют различные рецепторы, включая α_2 - и β_2 -адренорецепторы, рецепторы для серотонина и фибриногена. Плазматическая мембрана тромбоцитов имеет многочисленные поры, продолжением которых является открытая канальцевая система, которая намного увеличивает площадь поверхности тромбоцита. Тромбоциты имеют также особую систему плотных тубулярных канальцев, которые представляют собой депо кальция и ферментов, поддерживающих активацию тромбоцитов. Полагают, что плотные канальцы является остатком гладкого эндоплазматического ретикулума мегакариоцитов [33].

Тромбоциты – метаболически активные клетки. Несмотря на отсутствие ДНК, тромбоциты способны синтезировать белки. Эта характеристика тромбоцитов была впервые описана в 1967 г. [58], однако из-за несоответствия общепринятым представлениям о механизмах синтеза белка в клетке игнорировалась в течение нескольких десятилетий [61]. В тромбоцитах выявлен неповрежденный сплайсеосом (макромолекулярный аппарат для обработки пре-мРНК), большие количества мРНК, которые используются как матрица для синтеза белков при активации тромбоцитов [58, 61]. Активированные тромбоциты могут синтезировать PDGF, фактор активации тромбоцитов 4 (PAF-4), β -тромбоглобулин и тромбоспондин, интерлейкин-1 β (IL-1 β) и другие белки. Интересно, что, несмотря на отсутствие процесса транскрипции, в тромбоцитах присутствуют различные транскрипционные факторы (p65 NF- κ B, PPAR γ , PPAR β/δ , PPAR α , LXR β , RXR α , GR, AHR и STAT3). Тот факт, что первоначально транскрипционные факторы были открыты как особые белковые регуляторные элементы транскрипции, не исключает существования у этих белков и негеномных функций. Транскрипционные факторы участву-

ют в регуляции функций тромбоцитов, активируясь при взаимодействии с активированными молекулами, вовлеченными в проведение сигнала от рецепторов, связавшихся со своими лигандами/агонистами.

В последние годы выявлено, что тромбоциты, как и ядродержащие клетки, подвергаются апоптозу. Апоптоз тромбоцитов индуцируется многими проапоптотическими химическими и физическими стимулами. Маркерами тромбоцитарного апоптоза являются: изменение формы тромбоцита (сжатие, фрагментация до микрочастиц и вытяжение филоподий), изменение клеточной мембраны тромбоцита (пузырение и экспозиция фосфатидилсерина), изменение митохондрий (деполяризация внутренней мембраны, выход цитохрома С, экспрессия про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2), и активация цитоплазматических белков (каспазы 3) [20].

Гемостатическая и негемостатическая роль тромбоцитов

Основной и критической функцией тромбоцитов, по которой они получили свое название, является поддержка гемостаза. Однако для контроля над гемостазом достаточно, чтобы количество тромбоцитов немного превышало 10 000/мкл, в то время как нормальное количество тромбоцитов у человека находится в диапазоне 180 000–400 000/мкл [50]. Такое количественное несоответствие позволяет предположить, что тромбоциты имеют еще ряд важных функций, не связанных с тромбозом и гемостазом.

Хотя тромбоциты очень динамичны, в циркуляции они обычно находятся в неактивном состоянии и активируются, только когда повреждается кровеносный сосуд. Неактивированные тромбоциты имеют уникальную дискообразную форму, которую обеспечивают структуры цитоскелета, окруженные несколькими петлями периферических микроканальцев [31]. При воздействии слабых агонистов тромбоциты могут активироваться частично и обратимо (т.н. прайминг), и эта активация может быть синергично увеличена другими агентами различными путями. При полной активации тромбоциты необратимо меняют дискоидную форму за счет образования большого количества псевдоподий в течение нескольких секунд и создают агрегаты друг с другом и с другими клеткам, адгерируют к различным поверхностям, особенно к коллагену субэндотелия, формируя белый тромб. Самыми известными инициаторами агрегации тромбоцитов и индукторами коагуляционного каскада являются тромбин, фибриноген, протеин С и система контактных белков (кинин-кининоген). Полная активация тромбоцита сопровождается высво-

бождением содержимого гранул и образованием липидных медиаторов. Компоненты, содержащиеся в гранулах, и образовавшиеся медиаторы действуют по механизмам позитивной обратной связи, потенцируя активацию тромбоцитов. При этом активация тромбоцитов приводит не только к инициации каскада коагуляции (доиммунный механизм защиты), но также способствует индукции воспаления.

При активации тромбоцитов такие события, как агрегации и экзоцитоз содержимого гранул, продукция иммуномодулирующих молекул, не всегда взаимосвязаны. Например, адреналин стимулирует связывание фибриногена и агрегацию, но ингибирует выпуск тромбоцитарных цитокинов [21]. Механизм этой ингибиции связан с активацией индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) после связывания β 2-адренорецепторов; ранее было показано, что при образовании окиси азота (NO) и цГМФ происходила ингибиция активации тромбоцитов.

Активация тромбоцитов связана с изменением экспрессии ряда поверхностных рецепторов. Для выявления активированных тромбоцитов при иммунофенотипировании чаще всего используют маркеры CD36 (рецептор тромбоспондина), CD61 (интегриновая цепь β 3) и CD41 (α -цепь интегрин в комплексе CD61/CD41, известен также как GPIIb/IIIa, CD42a [GPIX], CD42b [GPIb] и CD62P (P-селектин). Эти гликопротеины экспрессируются тромбоцитами и мегакариоцитами, обеспечивая клеточную адгезию и связывание фибриногена, что требуется для агрегации тромбоцитов и их закрепления на эндотелии [24]. Так, P-селектин (CD62P) хранится в α -гранулах тромбоцитов и является кальций-зависимым белком, который во время активации тромбоцита перемещается к плазматической мембране, где он определяет взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами.

Микрочастицы тромбоцитов

При неклассической форме активации тромбоциты могут выпускать микрочастицы (меньше 1 мкм в диаметре), которые определяют по наличию экспрессии CD41 или CD42b, CD31 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), CD61 и CD62P. В крови здоровых доноров около 75% микрочастиц в циркуляции — производные тромбоцитов. Микрочастицы неоднородны и могут быть разделены на классы по размеру, содержанию в них факторов роста, хемокинов, мембранных рецепторов и по функциональным характеристикам [15]. Протеомные исследования свидетельствуют, что микрочастицы, полученные из тромбоцитов человека, содержат около 600 различных белков [19].

Состав липидной оболочки микрочастиц отличается от компонентов мембраны тромбоцитов по более высокому содержанию фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (30 и 35% от общего содержания липидов соответственно) и отсутствию лизолипидов [59]. Микрочастицы переносят от клетки к клетке как рецепторы клеточной поверхности, так и внутриклеточные компоненты, среди которых цитокины и транскрипционные факторы [34]. Тромбоцитарные микрочастицы усиливают формирование межклеточных контактов и способствуют развитию воспалительных реакций [6]. Взаимодействуя с лейкоцитами, микрочастицы тромбоцитов повышают их адгезивность, активируют процесс взаимодействия нейтрофильных гранулоцитов как с эндотелиальными клетками, так и с тромбоцитами [18]. При воспалительных и тромбоцитарных состояниях количество образуемых микрочастиц существенно увеличивается [11]. Образование тромбоцитарных микрочастиц способствует иммунным реакциям из-за высокого содержания в них IL-1 β [27]. Например, при ревматоидном артрите контакт тромбоцитов с коллагеном вызывает образование микрочастиц, содержащих значительные количества IL-1 β , что усиливает суставное воспаление [9].

Взаимодействие тромбоцитов с эндотелием

Тромбоциты — критические регуляторы, контролируемые состояние эндотелия. Известно, что тромбоциты и эндотелий развиваются из общей клетки-предшественника костномозгового происхождения. В клетках обоих типов подобным образом используются как транскрипционные регуляторы (например, GATA-2), так и программы экспрессии многих генов (фактор Виллебранда, P-селектин, мультимерин). Среди многочисленных факторов роста, хранящихся в α -гранулах тромбоцитов, имеется набор медиаторов, предназначенных для позитивной и негативной регуляции выживания и роста эндотелиальных клеток — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиопозитин-2 (ANG-2), тромбоспондин-1 (TSP-1) и тромбоцитарный фактор-4 (PF-4) [58].

При культивировании *in vitro* тромбоциты стимулируют рост эндотелиальных клеток и способствуют их самосборке в капилляроподобные структуры [56]. Связь между эндотелием и пластинками становится очевидной при тромбоцитопении и определенных формах тромбоцитопатий, когда дефицит функций тромбоцитов является причиной дисфункции эндотелия, приводя к повышенной проницаемости капилляров — основному клиническому симптому указанных состояний [57]. Другой стороной процесса, связанного с повышением проницаемости

сосудистой стенки, является активация воспалительных реакций, и прежде всего привлечение и активация нейтрофилов и моноцитов [55].

В месте повреждения сосуда активация коагуляционного каскада приводит к образованию тромбина (сериновой протеазы). Тромбоциты экспрессируют два рецептора для тромбина, протеазоактивируемые рецепторы PAR-1 и PAR-4 [29]. Активированные тромбином тромбоциты высвобождают содержимое гранул, включая АДФ, и метаболизируют арахидоновую кислоту, производя тромбоксан A₂. Аутокринное связывание АДФ и тромбоксана A₂ со своими рецепторами способствует процессам активации тромбоцита. Адгезия тромбоцитов к коллагену в месте повреждения эндотелия определяется его связыванием с интегрином $\alpha 2 \beta 1$ и гликопротеиновым рецептором VI (GPVI) суперсемейства иммуноглобулинов [53].

Стабильная адгезия тромбоцитов к компонентам внеклеточного матрикса и взаимодействие тромбоцит-тромбоцит связаны с гликопротеинами комплекса GPI-IX-V, который включает GPI α , GPI β , GPIX и GPV и обеспечивает связь тромбоцитов через фактор фон Виллебранда (фВ). [5]. Взаимодействие GPI $\beta \alpha$ с фВ создает сигналы, которые активируют интегриновую молекулу $\alpha \text{Ib} \beta 3$, самый многочисленный рецептор на поверхности тромбоцита (50 000-80 000 копий), имеющий дополнительный пул хранения в α -гранулах.

Другие рецепторы семейства интегринов, а именно $\alpha \text{v} \beta 3$, $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha 6 \beta 1$, находятся на поверхности тромбоцитов в неактивном состоянии, но при стимуляции агонистом претерпевают конформационные изменения. Активные формы интегринов связываются с растворимым в плазме фибриногеном и поддерживают агрегацию тромбоцит-тромбоцит и адгезию к витронектину, фибронектину и ламинину в месте повреждения [13, 42, 43, 52]. Интегрины располагаются на мембране тромбоцитов в комплексе с тетраспонами (CD9 и CD63), которые поддерживают трансдукцию сигнала и стабильную адгезию [23, 25].

Тромбоцитарный GPI $\beta \alpha$ может взаимодействовать с Р-селектином и фВ, присутствующим на эндотелиальных клетках [45]. Значительное внимание привлекает в настоящее время тромбоцитарный рецептор С-лектинового типа CLEC-2, который позволяет тромбоцитам участвовать в разделении лимфовенозных и кровеносных сосудов во время развития за счет взаимодействия с подоплатином, экспрессия которого характерна для эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [7].

Пуринергическая регуляция тромбоцитов

Подобно клеткам иммунной системы, тромбоциты активируются многочисленными эн-

догенными лигандами, высвобождающимися стрессированными и поврежденными клетками (аларминами), в числе которых адениновые нуклеотиды аденозиндифосфат (АДФ), традиционный активатор тромбоцитов, и аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ и АДФ высвобождаются из клеток при повреждении и секретируются из плотных гранул тромбоцитов. Используя механизмы позитивной обратной связи, нуклеотиды действуют через рецепторы на поверхности тромбоцита. Установлено, что АДФ активирует тромбоциты через 2 пуринергических рецептора P2Y₁ и P2Y₁₂, а АТФ действует через рецептор P2X₁ [24].

Рецептор P2Y₁ связан с G-белком (проводит сигнал через субъединицу G α q), связывание с его агонистом приводит к изменению формы тромбоцита, агрегации, образованию тромбоксана A₂, прокоагулянтной активности, адгезии к фибриногену и формированию тромба в условиях напряжения сдвига. Второй рецептор для АДФ — P2Y₁₂ — также связан с G-белком (проводит сигнал через субъединицу G α i) и функционально очень схож с P2Y₁. Рецептор P2Y₁₂ важен для потенцирования активации тромбоцита, опосредованной различными физиологическими агонистами, такими как фактор фон Виллебранда и тромбоксан A₂. Определение важности рецептора P2Y₁₂ и ограниченность его экспрессии в других тканях привели к появлению препаратов, блокирующих этот рецептор (клопидогрел и тиклопидин), которые успешно используются в клинической практике для лечения протромботических состояний. Третьим пуринергическим рецептором тромбоцитов является P2X₁, ионный канал, который вызывает приток кальция после активации. Хотя изолированная активация этого рецептора не приводит к агрегации, он вызывает изменение формы тромбоцита и способствует процессу активации при действии других агонистов.

Серотонин (5-НТ)

В плотных гранулах тромбоцитов сохраняется 99% серотонина, имеющегося в организме [49]. При этом серотонин в тромбоцитах не синтезируется. Источником серотонина за пределами ЦНС являются энтерохромафинные клетки ЖКТ, которые секретируют этот нейромедиатор при попадании пищи в просвет кишечника. Серотонин обеспечивает сокращение гладких мышц пищеварительного тракта, вызывая перистальтику. Транспортный белок SERT путем активного транспорта переносит избыточный серотонин, содержащийся в венах ЖКТ, в тромбоциты, и далее переносит его в плотные секреторные гранулы. Эти процессы во многом сходны с захватом и хранением норадреналина в симпатических

нервных окончаниях. Концентрация серотонина в гранулах достигает 0,6 моль/л, что в 1000 раз выше, чем в цитоплазме тромбоцитов.

На тромбоцитах экспрессируется серотониновый рецептор подтипа 2A (5-HT_{2A}), связанный с G-белком [40], который стимулирует связанную с мембраной фосфолипазу C, вызывая фосфорилирование фосфотидилинозитол 4,5-бисфосфата и образование диацилглицерола и инозитол 1,4,5-трифосфата. Выход серотонина из плотных гранул тромбоцита в местах повреждения эндотелия способствует активации тромбоцитов и поддерживает тромбообразование. Серотонин может действовать как прокоагулянт, способствуя удержанию прокоагулянтных белков (фибриногена и тромбоспондина) на поверхности тромбоцита [49].

При воспалительных состояниях серотонин усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления. Серотонин высвобождается из тромбоцитов после стимуляции активирующими факторами, такими как липополисахарид (ЛПС) и IFN γ . Взаимодействуя с иммунными клетками, серотонин способствует продукции ими IFN γ . При устранении из среды эндогенного серотонина подавляется продукция таких цитокинов, как IL-6 и TNF α [32].

Липидные медиаторы тромбоцитов

В тромбоцитах содержится несколько различных семейств липидов, таких как фосфолипиды, сфинголипиды, стероиды и пренольные липиды, а также сложная смесь липидов, имеющих незначительные различия молекулярных структур (позиционная изомерия, длина цепи жирной кислоты и насыщенность водородом). Как и во всех клетках млекопитающих, главные липидные структуры в тромбоцитах — фосфолипиды, которые вместе с гидрофобными жирными кислотами образуют как плазматическую мембрану, так и многочисленные внутриклеточные мембраны органелл. Во время активации эти липиды являются субстратами, которые преобразуются ферментами в биологически активные молекулы, такие как 1,2-диацилглицерол, эйкозаноиды, фосфатидилинозитиды, лизофосфолипиды и лизофосфатидную кислоту. Основная метаболизация липидов происходит во время активации тромбоцита и связана со значительными структурными изменениями в мембранах тромбоцита, таких как изменение формы, распластывание, формирование микровезикул и дегрануляция, а также образование биологически активных протромбических молекул. Мембраны тромбоцита содержат сфингомиелин и свободный холестерин, кото-

рым обогащены специализированные сигнальные области, известные как липидные плоты. Тромбоциты также содержат заметные количества нейтральных липидов, таких как ди- и триглицериды, а также сложные эфиры холестерина. Некоторые липиды, такие как сфинголипиды и гликолипиды/церамиды, присутствуют в меньших количествах, но имеют важные сигнальные роли. Для регенерации тканей важными оказались такие липидные метаболиты тромбоцитов, как фосфолипиды, сфинголипиды, лизофосфатидная кислота и фактор активации тромбоцитов PAF [1].

Эйкозаноиды

Изучение роли биологически активных липидов в биологии тромбоцитов привело в 1976 г. к определению тромбоксана A₂ (TxA₂) как тромбоцитарного липида, который вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов (Сэмюэлссон и Вейн, Нобелевская премия 1982 г.). Активация тромбоцитов стимулирует не только производство проагрегантного TxA₂, но и различных продуктов 12/15-липоксигеназы, которые обладают иммунорегулирующим действием. Например, активный метаболит арахидоновой кислоты 2S-гидроксиэйкозатетраеновая кислота 12(S)-HETE, способствует ретракции эндотелиальных клеток и экстравазации клеток крови. В настоящее время тромбоксаны, как и другие производные арахидоновой кислоты (простагландины, простациклины и лейкотриены), классифицируют как эйкозаноиды. Биосинтез эйкозаноидов начинается при гидролизе фосфолипидов плазматической мембраны под действием фермента фосфолипазы A₂, активность которого контролируется гормонами и другими биорегуляторами, сопряженными с G-белками. Если метаболизм арахидоновой кислоты идет с участием фермента простагландинсинтетазы (обладающей свойствами циклооксигеназы и пероксидазы), то образуются простагландины, простациклины и тромбоксаны, а если с участием другого фермента — липоксигеназы, то синтезируются лейкотриены [1]. Тромбоциты — основной источник этих агентов. В настоящее время степень активации тромбоцитов оценивают по уровню тромбоксана B₂ (TxB₂) в циркуляции, стабильному продукту распада тромбоксана A₂ [2, 3].

Эндоканнабиноиды

Являются производными арахидоновой кислоты, наиболее важные из которых анандамид (этаноламид арахидоновой кислоты) и 2-арахидоноилглицерин. Эндоканнабиноиды служат сигнальными молекулами, для них на нейронах и других клетках организма имеются специфические рецепторы и ферменты, катализирующие их синтез и деградацию. Тромбоциты могут синте-

зировать 2-арахидоноилглицерин, который вызывает их активацию [41]. При воспалительных состояниях эндоканнабиноиды обладают противовоспалительной активностью [37].

Фактор активации тромбоцитов (PAF)

Фосфолипидный медиатор воспаления синтезируется, наряду с тромбоцитами, многими типами клеток: нейтрофилами, базофилами и эндотелиальными клетками. PAF был обнаружен по его сильной анафилактической активности, отличной от анафилатоксинов комплемента C3a и C5a [54]. PAF — активатор тромбоцитов, который стимулирует их агрегацию даже в пикомолярных концентрациях [28]. При этом PAF — мощный хемоаттрактант для воспалительных клеток [39, 56]. Хотя PAF не эйкозаноид, большая часть PAF производится той же самой системой ферментов. Ингибиторы фосфолипазы A2 ограничивают уровень продукции PAF и исследуются как мишень для лекарственных препаратов противовоспалительного и антиагрегантного действия [17].

Лизофосфатидная кислота (ЛФК)

Это фосфатированный эфир глицерина, который образуется из молекулы лецитина при удалении из нее холина. ЛФК вовлечена в большое количество физиологических процессов, модулирует функцию многих органов и систем (ЖКТ, нервную, иммунную, мочеполовую системы и другие); этот липид принимает участие в эмбриональном развитии и также вовлечен в патогенез заболеваний (среди них фиброз, воспаление и опухоли). На клеточном уровне ЛФК модулирует миграцию, хемотаксис, пролиферацию, выживание и другие процессы. Активность ЛФК проявляется при связывании с шестью рецепторами семейства лизофосфолипидов (LPA1-6), которые, наряду с рецепторами S1P, принадлежат семейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [12, 65].

ЛФК, производимая тромбоцитами, является главным источником ЛФК в плазме крови. На тромбоцитах имеется селективный рецептор для ЛФК, который может быть вовлечен в активацию тромбоцитов. Сама по себе ЛФК — слабый агонист тромбоцитов, но ее активирующая способность синергетично увеличивается в присутствии адреналина или ЛПС. ЛФК стимулирует экспрессию IL-8 и хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) в эндотелиальных клетках способом, зависимым от IL-1 [36]. Прием аспирина при заболеваниях сосудов уменьшает уровень ЛФК в крови, а после отмены аспирина уровень ее вновь повышается [51].

Сфинголипиды

Класс липидов, имеющих в основе сфингоидную цепь. Сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой фосфорилированное производное

сфингозина, являющегося структурной основой всех сфинголипидов. S1P продуцируется в тромбоцитах, сохраняется и высвобождается при активации тромбином или АДФ [14]. S1P регулирует множество клеточных процессов посредством связывания с одним из пяти специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), обозначаемых как S1P1-5. Эти рецепторы по-разному экспрессированы в различных тканях, где каждый регулирует специфические виды клеточной активности, такие как пролиферация, адгезия, сокращение, подвижность, морфогенез, дифференцировка и выживание. S1P определен как регулятор различных клеточных процессов, включая передачу сигнала в нейронах, тонус сосудов, заживление ран, экстравазацию иммунных клеток, репродукцию и функцию сердечно-сосудистой системы [16]. Изменения эндогенных уровней S1P в этих системах может вызывать некоторые патофизиологические состояния, в том числе воспаление, ангиогенез, заболевание сердца, астму и аутоиммунные заболевания [64]. Современный подход к лечению различных заболеваний и нарушений, включая сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания и различные злокачественные опухоли, включает снижение уровня доступного S1P, отдельно или в сочетании с другими способами лечения. Невропатологам хорошо известен S1P, поскольку они используют блокатор рецепторов S1P, пропрепарат FTY720 (Финголимод), чтобы ограничить миграцию лейкоцитов в ЦНС при лечении рассеянного склероза [30].

Липоксины, резольвины, протектины

Разрешение острого воспаления — процесс, который протекает в воспаленных тканях, возвращая их к гомеостазу. Разрешение воспаления считалось пассивным процессом, однако появились доказательства, что разрешение активно организуется при участии различных клеток и эндогенных медиаторов. Среди них липидные медиаторы: липоксины, резольвины, протектины и недавно найденные марезины [4]. Эти медиаторы противостоят чрезмерно острому воспалению и стимулируют молекулярные и клеточные события, которые определяют разрешение воспаления.

Липоксины

Короткоживущие неклассические эйкозаноиды образуются при ферментативной обработке арахидоновой кислоты (ω -6 жирной кислоты). В настоящее время определены два липоксина: липоксин A4 (LXA4) и липоксин B4 (LXB4). Оба обладают иммуномодуляторными и противовоспалительными свойствами. В их производстве ключевую роль играют трансклеточные механизмы биосинтеза (эпителий/лейкоцит, лейкоцит/

лейкоцит). Липоксины также производятся в сосудистом русле во время взаимодействий тромбоцит/лейкоцит, в которых промежуточное звено биосинтеза лейкотриен А₄, производимый в лейкоцитах, преобразуется в липоксины ферментом тромбоцитов 12 LOX.

Резольвины

Члены семейства метаболитов полигидросилированных ω -3 жирных полиненасыщенных кислот, называемые «специализированными прорезольвиновыми медиаторами» (СПМ). Резольвины — дигидрокси- или тригидроксиметаболиты ω -3 жирных полиненасыщенных кислот: эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). Резольвины подразделяются на резольвины Е-серии (РЕ1 и РЕ2 образуются из ЭПК) и Д-серии (образуются из ДГК). Резольвины этих классов образуются при ингибировании циклооксигеназы аспирином [4].

Кроме резольвинов, к СПМ относятся ма-резины и протектин. Все они формируются во время поздних стадий воспалительных ответов как ключевые медиаторы разрешения этих ответов. Возможно, что противовоспалительные эффекты диетических омега-3 жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, связаны с их трансформацией в резольвины [48, 60].

Липоксины и резольвины, взаимодействуя с рецепторами, сопряженными G-белками на различных типах клеток, стимулируют макрофаги к нефлогистическому фагоцитозу, увеличению продукции противовоспалительных цитокинов и уменьшению образования провоспалительных цитокинов в макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных и дендритных клетках. Липоксины и резольвины также стимулируют в эндотелии производство окиси азота (NO) и вазопротективного простагличина (PGI₂). Степень участия тромбоцитов в синтезе противовоспалительных медиаторов недостаточно изучена, но тот факт, что их продукция связана с приемом аспирина, предполагает, что тромбоциты — значимый источник этих медиаторов.

Заключение

Тромбоциты — мелкие безъядерные клетки крови, до недавнего времени расценивались в основном как регуляторы гемостаза, но должного внимания их участию в организации и регуляции процесса воспаления не уделялось. Подобно клеткам иммунной системы, тромбоциты активируются многими эндогенными лигандами, высвобождаемыми стрессированными и поврежденными клетками, компонентами бактерий. При этом активация тромбоцитов приводит не только к инициации каскада коагуляции, но и определяет их адгезию к эндотелию, компонентам внеклеточного матрикса и клеткам иммунной системы. Индукции воспаления тромбоциты способствуют путем высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β , TNF α), различных хемокинов и липидных медиаторов. Тесное взаимодействие тромбоцитов с клетками эндотелия способствует экстравазации клеток иммунной системы и их миграции к очагу воспаления. Кроме того, тромбоциты являются источником ферментов, дополняющих возможности нейтрофилов при производстве липидных противовоспалительных медиаторов, позволяющих перейти к процессам восстановления ткани после острой фазы воспаления. Блокирование хронической активации тромбоцитов при атеросклеротическом повреждении артерий антиагрегационными препаратами (аспирин и клопидогрел) стало неотъемлемым компонентом патогенетически обоснованной терапии этого заболевания, а снижение смертности и увеличение продолжительности жизни при их использовании в значительной степени связывают с противовоспалительными эффектами, реализуемыми при взаимодействии этих препаратов с тромбоцитами. Возможность управления активностью воспаления путем модуляции активности тромбоцитов, вероятно, станет распространенным подходом при лечении широкого ряда заболеваний, связанных с хроническим воспалением, в частности нейровоспалением. Роли тромбоцитов в организации и модуляции иммунного ответа посвящена вторая часть данного обзора.

Список литературы / References

1. Алейникова Т.Л. Биохимия: Учебник для вузов. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 779 с. [Aleynikova T.L. Biochemistry: Textbook for high schools. Ed. E.S. Severin]. Moscow: GEOTAR-Media, 2003. 779 p.
2. Воробьева И.И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом // Креативная кардиология, 2012. № 1. С. 50-63. [Vorobyova I.I. Modern methods of evaluation of platelet function and their clinical significance in patients with acute coronary syndrome. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*, 2012, Vol. 6, no. 1, pp. 50-63. (In Russ.)]
3. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антиагрегационной терапии: кризис доверия или поиск новых решений // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2013. Т. 9, № 6.

C. 682-689. [Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Yu. Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2013, Vol. 9, no 6, pp. 682-689. (In Russ.)]

4. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Резольвины, протектины и марежины – новые медиаторы воспаления // Вестник ВГМУ, 2012. Т. 11, № 1. С. 25-30. [Kulikov V.A., Grebennikov I.N. Resolvins, protectins and maresins as new mediators of an inflammation. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Bulletin of Vitebsk State Medical University* 2012, Vol. 11, no. 1, pp. 25-30. (In Russ.)]

5. Andrews R.K., Gardiner E.E., Shen Y., Whisstock J.C., Berndt M.C. Glycoprotein Ib-IX-V. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2003, Vol. 35, pp. 1170-1174.

6. Aupaix K., Hugel B., Martin T., Bischoff P., Lill H., Pasquali J.L., Freyssinet J.M. The significance of shed membrane particles during programmed cell death *in vitro*, and *in vivo*, in HIV 1 infection. *J. Clin. Invest.*, 1997, Vol. 99, pp. 1546-1554.

7. Bertozzi C.C., Schmaier A.A., Mericko P., Hess P.R., Zou Z., Chen M., Chen C-Y., Xu B., Lu M-M., Zhou D., Sebzdza E., Santore M.T., Merianos D.J., Stadtfeld M., Flake A.W., Graf T., Skoda R., Maltzman J.S., Koretzky G.A., Kahn M.L. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. 661-670.

8. Bizzozero G. Sur un nouvel élément morphologique du sang chez les mammifères et sur son importance dans la thrombose et dans la coagulation. *Archives Italiennes de Biologie*, 1882, Vol. 1, pp. 1-4.

9. Boilard E., Nigrovic P.A., Larabee K., Watts G.F., Coblyn J.S., Weinblatt M.E., Massarotti E.M., Remold-O'Donnell E., Farndale R.W., Ware J., Lee D.M. Platelets amplify inflammation in arthritis *via* collagen-dependent microparticle production. *Science*, 2010, Vol. 327, pp. 580-583.

10. Bozza F.A., Shah A.M., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Amicus or adversary: Platelets in lung biology, acute injury, and inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2009, Vol. 40, no. 2, pp. 123-134.

11. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 5489-5496.

12. Choi J.W., Herr D.R., Noguchi K., Yung Y.C., Lee C.W., Mutoh T., Lin M.E., Teo S.T., Park K.E., Mosley A.N., Chun J. LPA receptors: subtypes and biological actions. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2010, Vol. 50, pp. 157-186.

13. Collier B.S., Seligsohn U., West S.M., Scudder L.E., Norton K.J. Platelet fibrinogen and vitronectin in Glanzmann thrombasthenia: evidence consistent with specific roles for glycoprotein IIb/IIIa and α v β 3 integrins in platelet protein trafficking. *Blood*, 1991, Vol. 78, pp. 2603-2610.

14. Dahm F., Nocito A., Bielawska A., Lang K.S., Georgiev P., Asmis L.M., Bielawski J., Madon J., Hannun Y.A., Clavien P.A. Distribution and dynamic changes of sphingolipids in blood in response to platelet activation. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, pp. 2704-2709.

15. Dean W.L., Lee M.J., Cummins T.D., Schultz D.J., Powell D. Proteomic and functional characterisation of platelet microparticle size classes. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 102, no. 4, pp. 711-718.

16. English D., Welch Z., Kovala A.T., Harvey K., Volpert O.V., Brindley D.N., Garcia J.G. Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis. *FASEB J.*, 2000, Vol. 14, pp. 2255-2265.

17. Farooqui A.A., Ong W.Y., Horrocks L.A. Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharm. Rev.*, 2006, Vol. 58, pp. 591-620.

18. Forlow S.B., McEver R.P., Nollert M.U. Leukocyte leukocyte interactions mediated by platelet microparticles under flow. *Blood*, 2000, Vol. 95, pp. 1317-1323.

19. Garcia B.A., Smalley D.M., Cho H., Shabanowitz J., Ley K., Hunt D.F. The platelet microparticle proteome. *J. Proteome Res.*, 2005, Vol. 4, no. 5, pp. 1516-1521.

20. Gyulkhandanyan A.V., Mutlu A., Freedman J., Leytin V. Markers of platelet apoptosis: methodology and applications. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2012, Vol. 33, no. 4, pp. 397-411.

21. Haaland H.D., Holmsen H. Potentiation by adrenaline of agonist-induced responses in normal human platelets *in vitro*. *Platelets*, 2011, Vol. 22, no. 5, pp. 328-337.

22. Hartwig J., Italiano J. The birth of the platelet. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, no. 1, pp. 1580-1610.

23. Hastings J.W., Sailer M., Johnson K., Roy K.L., Vederas J.C., Stiles M.E. Characterization of leucocin A-UAL 187 and cloning of the bacteriocin gene from *Leuconostoc gelidum*. *J. Bacteriol.*, 1991, Vol. 173, pp. 7491-7500.

24. Hechler B., Gachet C. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation. *arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, Vol. 35, no. 11, pp. 2307-2315.

25. Israels S.J., McMillan-Ward E.M. CD63 modulates spreading and tyrosine phosphorylation of platelets on immobilized fibrinogen. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, no. 3, pp. 311-318.

26. Italiano J.E., Battinelli E.M. Selective sorting of α -granule proteins. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 7, no. 1, pp. 173-176.

27. Italiano J.E., Shivdasani R.A. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, no. 1, pp. 1174-1182.

28. James-Krack M.R., Sexe R.B., Shukla S.D. Picomolar platelet activating factor mobilizes Ca to change platelet shape without activating phospholipase C or protein kinase C: Simultaneous fluorometric measurements of intracellular free Ca concentration and aggregation. *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1994, Vol. 271, pp. 824-831.

29. Kahn M.L., Nakanishi-Matsui M., Shapiro M.J., Ishihara H., Coughlin S.R. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, pp. 879-887.
30. Kappos L., Antel J., Comi G., Montalban X., O'Connor P., Polman C.H., Haas T., Korn A.A., Karlsson G., Radue E.W. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis [with editorial, p1088-91]. *New Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, pp. 1124-1140.
31. Kenney D.M., Linck R.W. The cytoskeleton of unstimulated blood platelets: structure and composition of the isolated marginal microtubular band. *J. Cell Sci.*, 1985, Vol. 78, pp. 1-22.
32. Kubera M., Maes M., Kenis G., Kim Y.K., Lasoń W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor and interleukin-6. *Psychiatry Res.*, 2005, Vol. 134, pp. 251-258.
33. Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E. Platelets and their interactions with other immune cells. *Compr. Physiol.*, 2015, Vol. 15, no. 3, pp. 1265-1280.
34. Lannan K.L., Sahler J., Kim N., Spinelli S.L., Maggirwar S.B., Garraud O., Cognasse F., Blumberg N., Phipps R.P. Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet-derived microparticles. *Front Immunol.*, 2015, no. 6, pp. 48-60.
35. Lefrançois E., Ortiz-Muñoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M., Thornton E.E., Headley M.B., David T., Coughlin S.R., Krummel M.F., Leavitt A.D., Passequé E., Looney M.R. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 2017, Vol. 544, no. 7648, pp. 105-109.
36. Lin C.I., Chen C.N., Lee H. Lysophospholipids increase IL-8 and MCP-1 expression in human umbilical cord vein endothelial cells through as IL-1-dependent mechanisms. *J. Cell Biochem.*, 2006, Vol. 99, pp. 1216-1232.
37. Loria F., Petrosino S., Mestre L., Spagnolo A., Correa F., Hernangomez M., Guaza C., DiMarzo V., Docagne F. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoyl ethanolamine. *Eur. J. Neurosci.*, 2008, Vol. 28, pp. 633-642.
38. Maynard D.M., Heijnen H.F., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, Vol. 5, no. 9, pp. 1945-1955.
39. O'Flaherty J.T., Wykle R.L., Miller C.H., Lewis J.C., Waite M., Bass D.A., McCall C.E., DeChatelet L.R. 1-O-alkyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholines. A novel class of neutrophil stimulants. *Am. J. Pathol.*, 1981, Vol. 103, pp. 70-79.
40. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein coupled receptors. *Circ. Res.*, 2006, Vol. 99, pp. 1293-1304.
41. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, 2006, Vol. 58, no. 3, pp. 389-462.
42. Piotrowicz R.S., Orzechowski R.P., Nugent D.J., Yamada K.Y., Kunicki T.J. Glycoprotein Ic-IIa functions as an activation-independent fibronectin receptor on human platelets. *J. Cell Biol.*, 1988, Vol. 106, pp. 1359-1364.
43. Pytela R., Pierschbacher M.D., Ruoslahti E. A 125/115-kDa cell surface receptor specific for vitronectin interacts with the arginine-glycine-aspartic acid adhesion sequence derived from fibronectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, Vol. 82, pp. 5766-5770.
44. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 2001, Vol. 12, no. 5, pp. 261-273.
45. Romo G.M., Dong J.F., Schade A.J., Gardiner E.E., Kansas G.S., Li C.Q., McIntire L.V., Berndt M.C., López J.A. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J. Experim. Med.*, 1999, Vol. 190, pp. 803-814.
46. Rumbaut R.E., Thiagarajan P. Platelet-vessel wall interactions in hemostasis and thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010, pp. 1-75.
47. Sanson E., Trautwein C. Hepatocytes clear platelets and are key regulators of disseminated intravascular coagulation during sepsis. *J. Hepatology*, 2009, Vol. 50, pp. 1060-1064.
48. Shinohara M., Mirakaj V., Serhan C.N. Functional metabolomics reveals novel active products in the DHA metabolome. *Front. Immunol.*, 2012, no. 3, pp. 81-90.
49. Skop B.P., Brown T.M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*, 1996, Vol. 37, pp. 12-16.
50. Slichter S.J. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus. Med. Rev.*, 2004, Vol. 18, no. 3, pp. 153-167.
51. Smyth S.S., Cheng H.Y., Miriyala S., Panchatcharam M., Morris A.J. Role of lysophosphatidic acid in cardiovascular physiology and disease. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2008, Vol. 1781, pp. 563-570.
52. Sonnenberg A., Modderman P.W., Hogervorst F. Laminin receptor on platelets is the integrin VLA-6. *Nature*, 1988, Vol. 336, pp. 487-489.
53. Staatz W.D., Rajpara S.M., Wayner E.A., Carter W.G., Santoro S.A. The membrane glycoprotein Ia-IIa (VLA-2) complex mediates the Mg⁺⁺-dependent adhesion of platelets to collagen. *J. Cell Biol.*, 1989, Vol. 108, pp. 1917-1924.
54. Stimler N.P., Bloor C.M., Hugli T.E., Wykle R.L., McCall C.E., O'Flaherty J.T. Anaphylactic action of platelet activating factor. *Am. J. Pathol.*, 1981, Vol. 105, pp. 64-69.
55. von Hundelshausen Ph., Weber Ch. Platelets as immune cells. Bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circul. Res.*, 2007, Vol. 100, pp. 27-40.

56. Wardlaw A.J., Moqbel R., Cromwell O., Kay A.B. Platelet-activating factor. A potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils. *J. Clin. Invest.*, 1986, Vol. 78, pp. 1701-1706.
57. Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2003, pp. 497-519.
58. Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R. Protein synthesis by human platelets. *J. Biol. Chem.*, 1967, Vol. 242, no. 9, pp. 2094-2097.
59. Weerheim A.M., Kolb A.M., Sturk A., Nieuwland R. Phospholipid composition of cell derived microparticles determined by one dimensional high performance thin layer chromatography. *Anal. Biochem.*, 2002, Vol. 302, pp. 191-198.
60. Weylandt K.H. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – the new world of lipid mediator medicine in a nutshell. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, Vol. 785, no. 15, pp. 108-115.
61. Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in lung biology. *Annu. Rev. Physiol.*, 2013, Vol. 75, pp. 569-591.
62. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 7, no. 2, pp. 241-246.
63. White J.G. Platelet structure. In: Michelson A.D., editor. *Platelets*. Academic Press, 2007, pp. 45-73.
64. Yatomi Y. Plasma sphingosine 1-phosphate metabolism and analysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, Vol. 1780, pp. 606-611.
65. Yung Y.C., Stoddard N.C., Chun J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology. *J. Lipid Res.*, 2014, Vol. 55, no. 7, pp. 1192-2014.

Авторы:

Серебряная Н.Б. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Шанин С.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Фомичева Е.Е. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Якуцени П.П. — д.б.н., главный научный сотрудник Центра перспективных исследований ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Serebryanaya N.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine; St. Petersburg State University; I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Shanin S.N., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Fomicheva E.E., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Yakutseni P.P., PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Center for Advanced Studies, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.12.2017
Принята к печати 17.01.2018

Received 28.12.2017
Accepted 17.01.2018