

# ТРОМБОЦИТЫ КАК АКТИВАТОРЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ. ЧАСТЬ 2. ТРОМБОЦИТЫ КАК УЧАСТНИКИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Серебряная Н.Б.<sup>1,2,3</sup>, Шанин С.Н.<sup>1</sup>, Фомичева Е.Е.<sup>1</sup>, Якуцени П.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Тромбоцитам принадлежит ведущая роль в сопряжении тромбоза, воспаления и врожденных иммунных реакций. Тромбоциты устанавливают стабильное адгезионное взаимодействие с иммунными клетками. Активированные тромбоциты экспрессируют CD40L (CD154), мембранный гликопротеин семейства фактора некроза опухоли (TNF), причем тромбоциты представляют собой главный источник sCD40L в плазме крови. Тромбоцитарный CD154 может взаимодействовать с рецептором CD40 на эндотелии, вызывая воспалительный ответ, и В-лимфоцитах, усиливая продукцию ими иммуноглобулинов. CD154 тромбоцитов в комплексе с другими сигналами может вызвать созревание и активацию дендритных клеток (ДК). Тромбоциты обладают функциональными рецепторами TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9. На тромбоцитах присутствуют Fc-рецепторы, в том числе FcγRIIA, FcεRI и FcαRI. FcγRIIA на тромбоцитах может вовлекать их в защиту от бактерий. Перекрестная связь FcαRI на тромбоцитах приводит к продукции ими протромботических и провоспалительных медиаторов, таких как тканевой фактор и IL-1β. Активация тромбоцитов через FcεR1 вызывает высвобождение хемокина RANTES и серотонина, которые способствуют провоспалительному ответу других иммунных клеток. Тромбоциты обладают рецепторами для активированных компонентов комплемента (CR2, CR3, CR4, C1qR) и C1-ингибитора, факторов D и H. Активированные тромбоциты способствуют активации системы комплемента через высвобождение протеинкиназ и АТФ, а также путем фосфорилирования C3 и C3b. В α-гранулах тромбоцитов хранятся хемокины, которые представляют и самую многочисленную группу антимикробных белков тромбоцитов (киноцидины), а в цитоплазме тромбоцитов имеется антимикробный белок семейства дефензинов – hBD-1. Продуктами тромбоцитов, относящимися к семейству цитокинов и их рецепторов, признаны лиганд и рецептор суперсемейства TNF (TRAIL и LIGHT), хемокин SDF-1 (CXCL12), интерлейкины IL-1β, IL-8 и растворимый рецептор IL-6 (sRIL-6). Белок HMGB-1, классифицированный как воспалительный цитокин, экспрессируется в активированных тромбоцитах и вызывает формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек. Тромбоциты являются источником многочисленных факторов роста, включая EGF-α и EGF-β1, EGF-β2, TGF-α и TGF-β1, TGF-β2, PDGF, HGF, FGF-β, IGF, про- и антианги-

## 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 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций»  
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 9-20.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20

© Серебряная Н.Б. и соавт., 2019

## 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 2. Thrombocytes as participants of  
immune reactions”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20

огенные факторы, например VEGF-F и ангиопоэтины Ang-1 и Ang-2. Реализация иммунных функций тромбоцитов осуществляется при их взаимодействии с лейкоцитами, которые привлекаются к месту инфекции и воспаления и удерживаются при формировании «иммунного тромба» в условиях высокого напряжения сдвига. Тромбоциты могут не только поддерживать и направлять иммунный ответ, но и инициировать его. Они способны презентировать антиген в контексте молекул МНС I класса и активировать наивные CD8<sup>+</sup>T-лимфоциты. В обзоре рассмотрены некоторые последствия взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками и лимфоцитами.

*Ключевые слова: тромбоциты, хемокины, антимикробные белки, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, дендритные клетки*

## **BLOOD PLATELETS AS ACTIVATORS AND REGULATORS OF INFLAMMATORY AND IMMUNE REACTIONS. PART 2. THROMBOCYTES AS PARTICIPANTS OF IMMUNE REACTIONS**

**Serebryanaya N.B.<sup>a, b, c</sup>, Shanin S.N.<sup>a</sup>, Fomicheva E.E.<sup>a</sup>, Yakutseni P.P.<sup>d</sup>**

<sup>a</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Thrombocytes keep a leading role in conjugating thrombosis, inflammation and congenital immune responses. The platelets provide stable adhesion and interaction with immune cells. Activated platelets express CD40L (CD154), a membrane glycoprotein of tumor necrosis factor (TNF) family. Hence, the platelets are the main source of sCD40L in blood plasma. Platelet CD154 may interact with CD40 receptor on endothelial cells, causing an inflammatory response, and enhancing production of immunoglobulins by B-lymphocytes. Membrane and soluble CD154 of platelets combined with other signals can induce maturation and activation of dendritic cells (DC). The platelets possess functional receptors, e.g., TLR2, TLR4, TLR7 and TLR9 they also bear Fc-receptors, including FcγRIIA, FcεRI and FcαRI. FcγRIIA on platelets mediate protection against bacteria. Cross-linking of FcαRI on platelets results in production of prothrombotic and pro-inflammatory mediators such as tissue factor and IL-1β. Activation of platelets via FcεRI causes release of chemokine RANTES and serotonin, which contribute to the pro-inflammatory response of other immune cells. Platelets possess receptors for activated complement components and its fragments (CR2, CR3, CR4, C1q, C1 inhibitor and factors D and H). Activated platelets trigger the complement system through the release of protein kinases and ATP, and also by phosphorylation of C3 and C3b. α-granules of platelets contain chemokines which represent the most numerous group of antimicrobial proteins of platelets (kinocidins), and there is an antimicrobial protein of the defensin family – hBD-1 in the cytoplasm of platelets. Ligand and receptor of the TNF superfamily (TRAIL and LIGHT), the SDF-1 chemokine (CXCL12), the IL-1β interleukins, IL-8 and the soluble IL-6 receptor (sRIL-6) are recognized as platelet products belonging to the family of cytokines and their receptors. The HMGB-1 protein classified as an inflammatory cytokine, is expressed by activated platelets and causes formation of the extracellular traps by neutrophils. Platelets produce numerous growth factors, including EGF-α and EGF-β1, EGF-β2, TGF-α and TGF-β1, TGF-β2, PDGF, HGF, FGF-β, IGF, pro- and antiangiogenic factors, e.g., VEGF-F and angiopoietins Ang-1 and Ang-2. Fulfillment of immune functions by the platelets is carried out by their interaction with leukocytes, which are attracted to the site of infection and inflammation and retained during the development of an “immune thrombus” under conditions of high shear stress. Platelets can not only maintain and guide the immune response, but also initiate these events. They are able to present the antigen in the context of MHC class I molecules, and activate naïve CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. Potential consequences of platelet interaction with neutrophils, monocytes, dendritic cells and lymphocytes are discussed in the review article.

*Keywords: platelets, chemokines, antimicrobial proteins, neutrophils, monocytes, lymphocytes, dendritic cells*

Данная работа является продолжением обзора о тромбоцитах, который был опубликован ранее [1]. Если в первой части были описаны основные характеристики тромбоцитов, то в данном обзоре обсуждается их участие в иммунной системе.

Тромбоциты – первые клетки, которые попадают в места повреждения сосудов, распознают их и активируются компонентами базальной мембраны. Им принадлежит ведущая роль в сопряжении тромбоза, воспаления и врожденных иммунных реакций [57]. Активированные тромбоциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и циркулирующими лейкоцитами, высвобождая растворимые регуляторные молекулы, которые могут действовать как на местном, так и на системном уровне. Секреция цитокинов и хемокинов тромбоцитами позволяет расценивать их активацию как неотъемлемый фактор воспаления. Как и при регуляции гемостаза, тромбоциты могут быть вовлечены в разнонаправленные процессы. Последовательность событий, развивающихся во времени, может приводить к завершению продукции провоспалительных медиаторов и переключению тромбоцитов на синтез и высвобождение противовоспалительных регуляторов в фазе репарации повреждения. То есть динамика вовлечения тромбоцитов в иммунные реакции, вероятно, сложна и неоднозначна [60].

#### **Рецепторы, которые определяют взаимодействие тромбоцитов с иммунными клетками**

Тромбоциты обладают рецепторами, которые позволяют устанавливать стабильное взаимодействие с иммунными клетками. Некоторые рецепторы экспрессируются только на активированных тромбоцитах, например Р-селектин (CD62P), лиганд которого PSGL-1 экспрессируется на лейкоцитах [54]. Другие представлены на мембране постоянно, например GPIb $\alpha$ , который взаимодействует с  $\beta$ 2-цепью интегрина Mac 1 (CD11b/CD18; интегрин  $\alpha$ M $\beta$ 2) на нейтрофилах [86]. Молекула межклеточной адгезии 2 (ICAM-2), представленная на тромбоцитах [20], обеспечивает связь с лейкоцитами через лейкоцитарный функциональный антиген 1 (LFA1). Активированные тромбоциты экспрессируют CD40L (CD154), мембранный гликопротеин семейства фактора некроза опухоли (TNF). Первоначально этот рецептор был определен на Т-лимфоцитах как важный компонент регуляции адаптивного иммунитета, который предоставляет костимулирующие сигналы антигенпредставляющим клеткам (АПК) [28]. Позднее CD154 был обнаружен на мембране тромбоцитов, в том числе их микрочастиц [66]. Матриксные металлопротеиназы тромбоцитов обеспечивают шеддинг (сбрасывание) рецептора CD154, что обеспечивает его присутствие в плазме в растворенной форме (sCD40L), причем именно тромбоциты

представляют собой главный источник sCD40L в плазме крови [75, 76]. Тромбоцитарный CD154 может взаимодействовать с рецептором CD40 на эндотелиальных клетках, вызывая воспалительный ответ [40], и В-лимфоцитах, усиливая продукцию ими иммуноглобулинов [13]. CD154 тромбоцитов в комплексе с другими сигналами может вызвать созревание и активацию дендритных клеток (ДК) [46, 65]. Через рецептор CLEC-2 тромбоциты могут быть проактивированы воспалительными макрофагами, для которых характерна экспрессия его лиганда подоплинина [46].

#### **Toll-подобные рецепторы на тромбоцитах**

Toll-подобные рецепторы (TLR) – рецепторы распознавания структур патогенов и стресс-молекул собственных клеток (алларминов), присутствуют на многих типах клеток, но лучше всего охарактеризованы на клетках иммунной системы. Тромбоциты экспрессируют белки TLR1-9 и обладают функциональными рецепторами TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9 [2, 13]. Открытие TLR на тромбоцитах в 2004 г. существенно продвинуло представление о них как о клетках, вовлеченных в иммунные реакции [79, 84]. Стимуляция тромбоцитарных TLR2 и TLR9 вызывает агрегацию тромбоцитов. Тромбоцитарный TLR4 участвует в ответе на бактериальный эндотоксин, активирует привлечение тромбоцитов к воспаленной или поврежденной сосудистой стенке и высвобождение из тромбоцита микровезикул. Активированные через TLR4 тромбоциты при контакте с нейтрофилами активируют их к образованию внеклеточных ловушек, способных к захвату бактерий [11, 12]. Тромбоциты, экспрессирующие TLR7, вовлечены в ответ организма на вирусные инфекции без индукции агрегации тромбоцитов [44, 49].

#### **Рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и компонентов комплемента**

Наличие рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов и компонентов комплемента на тромбоцитах, таких же, как на основных фагоцитах – нейтрофилах и моноцитах, подтверждает наличие у них разнообразных иммунных функций. Fc-рецепторами, выявленными на тромбоцитах, являются низкоаффинный рецептор для Fc-области IgG (Fc $\gamma$ RIIA) [77], высокоаффинный рецептор для IgE (Fc $\epsilon$ RI) [42] и рецептор для IgA (Fc $\alpha$ RIA) [74]. Fc $\gamma$ RIIA на тромбоцитах может вовлекать их в иммунологическую защиту от бактерий. Перекрестная связь Fc $\alpha$ RI на тромбоцитах приводит к продукции ими протромботических и провоспалительных медиаторов, таких как тканевой фактор и IL-1 $\beta$  [74]. Активация тромбоцитов через Fc $\epsilon$ RI вызывает высвобождение хемокина RANTES (Regulated on Activation, Normal T cells Expressed and Secreted) и серотонина, медиаторов, которые способствуют провоспалительному ответу других иммунных клеток [16,

36]. В модели контактной Т-зависимой гиперчувствительности показано, что связывание тромбоцитарного Fc $\epsilon$ RI с IgE приводит к выпуску серотонина и инициирует кожное воспаление [60].

Тромбоциты обладают рецепторами для активированных компонентов комплемента и их фрагментов – CR2, CR3, CR4, C1qR и рецепторами для C1-ингибитора и факторов D и H. Связывание C1q с рецептором C1qR на тромбоцитах способствует активации классического пути комплемента [70]. Активированные тромбоциты способствуют активации системы комплемента через высвобождение протеинкиназ и АТФ, а также при фосфорилировании C3 и C3b [23]. Тромбоциты могут связывать C3b через Р-селектин; активация тромбоцитов и повышение экспрессии Р-селектина приводят к активации системы комплемента и распространению этого процесса в циркуляции [17].

Как другие клетки крови, тромбоциты содержат ряд мембранных белков, которые специфично защищают их от неконтролируемой активации комплемента и аутоповреждения [86]. К числу этих регуляторных белков относятся CD55 (фактор ускорения распада, DAF), CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса, MIRL) и C8-связывающий белок или гомологичный фактор рестрикции (C8bp/HRF). Таким образом, взаимодействия между тромбоцитами и системой комплемента сложны и разнонаправлены: тромбоциты могут как активировать комплемент, так и подавлять его активность [71].

#### **Хемокины и антимикробные белки тромбоцитов**

Хемокины – основные сигнальные молекулы, контролирующие миграцию и проникновение лейкоцитов как при воспалении, так и на этапах дифференцировки. В  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов хранятся хемокины классов CC и CXC, которые высвобождаются после активации тромбоцитов [6, 8, 29]. Хемокины CC, такие как CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) и CCL5 (RANTES), привлекают и активируют лейкоциты [29, 38, 40]. Хемокины CXC, CXCL1 (GRO- $\alpha$ ), CXCL4, CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (PBP,  $\beta$ -тромбоглобулин, STAP-III, NAP-2), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) CXCL4 (PF4) привлекают нейтрофилы и подавляют их апоптоз [7, 33, 82]. CXCL-5 может модулировать хемотаксис нейтрофилов [63].

Хемокины тромбоцитов представляют и самую многочисленную группу антимикробных белков тромбоцитов (киноцидины), классифицируемых как Platelet Microbicidal Proteins (PMP). Киноцидины подразделяют на две подгруппы, согласно номенклатуре цитокинов. Хемокины CXC-типа определяют как  $\alpha$ -киноцидины, а CC-хемокин RANTES – это  $\beta$ -киноцидин. Киноцидины CXCL4 (PF-4) и CXCL7 (STAP-3) проявляют синергетичную микробицидную активность против бактерий. В гранулах тромбоцита хранят-

ся также микробицидные фибринопептиды А и В (FP-A и FP-B) и тимозин  $\beta$ -4 [95]. Тимозин- $\beta$ 4 – анионный белок, который высвобождается из  $\alpha$ -гранул при активации тромбином и обладает прямой антимикробной активностью, непосредственно убивая микроорганизмы [95]. Обычно PMP проявляют большую активность против бактерий, чем грибов. Активность их является дозозависимой и выше при низких (кислотных) значениях pH. Особые характеристики выявлены для PF-4, который имеет бимодальный дозозависимый микробицидный ответ, и T $\beta$ -4, активность которого выше при щелочных значениях pH. Хемокины, высвобождаемые из тромбоцитов при активации, по-видимому, используют два ключевых механизма антибактериальной защиты организма: первый – непосредственная ингибирование роста, или киллинг патогенных микроорганизмов, и второй – привлечение, активация лейкоцитов и усиление их антибактериальных ответов. В цитоплазме тромбоцитов (в экстрагранулярном отделе) имеется антимикробный белок семейства дефензинов – hBD-1. Он высвобождается из тромбоцитов, когда они разрушаются литическими токсинами. Дефензин hBD-1 задерживает рост патогенных штаммов *S. aureus* и вызывает образование внеклеточных ловушек нейтрофилов [50].

Хемокинами тромбоцитов являются также два особых антимикробных катионных белка (PMP1 и PMP2), которые отличаются от дефензинов молекулярной массой, последовательностью и расположением остатков лизина и аргинина. Они высвобождаются из тромбоцитов при их активации тромбином или бактериями. Для того чтобы проявились их антимикробные свойства, эти молекулы должны быть расколоты тромбином, после чего обе субъединицы действуют автономно, но дополняют друг друга, нарушая проницаемость бактериальной стенки [97].

#### **Цитокины тромбоцитов**

Цитокины – наиболее многочисленная группа сигнальных молекул, включающая ростовые факторы и интерлейкины. Продуктами тромбоцитов, относящимися к семейству цитокинов и их рецепторов, признаны лиганд и рецепторы суперсемейства TNF (соответственно, TRAIL и LIGHT), фактор, продуцируемый стромальными клетками (SDF-1 $\alpha$ , классифицируемый также как CXCL12), интерлейкины IL-1 $\beta$  (который секретируется в микрочастицах тромбоцитов), IL-8 и растворимый рецептор IL-6 (sRIL-6) [31, 37, 59]. Белок High mobility group box 1 (HMGB-1), недавно классифицированный как воспалительный цитокин, экспрессируется в активированных тромбоцитах и вызывает формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек (NET) [80].

Тромбоциты являются источником многочисленных факторов роста, включая эпидермальный

фактор роста (EGF) альфа- и бета-1 и -2 трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), ростовой фактор тромбоцитарного происхождения (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), бета-фактор роста фибробластов (FGF- $\beta$  или FGF-2), инсулиноподобный фактор роста (IGF), про- и антиангиогенные факторы, например факторы роста сосудистого эндотелия (VEGF-F) и ангиопоэтины Ang-1 и Ang-2 [4, 66, 81, 93].

Ангиогенные факторы тромбоцитов способствуют повышению проницаемости стенки сосуда и привлечению, росту и пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов. Хотя эти факторы роста могут секретироваться различными воспалительными клетками, скорость, с которой тромбоциты накапливаются в месте повреждения сосудов, делает их наиболее доступным источником этих медиаторов [9, 95]. Например, после рассечения лучевой артерии и формирования тромба концентрации VEGF в течение нескольких минут повышаются в 3 раза. VEGF также накапливается внутри тромбоцитарного тромба [5]. Полученный из тромбоцитов VEGF и FGF-2 оказывают трофическую поддержку эндотелиальным клеткам [73]. А комплекс тромбоцитарных цитокинов VEGF, FGF-2 и PDGF способствует нормализации кровоснабжения аорты путем стимуляции роста новых кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) [10].

#### **Взаимодействие тромбоцитов с иммунными клетками**

Тромбоциты – динамические клетки, которые способны на ранних этапах различных сосудистых воспалительных процессов осуществлять связь между врожденным и адаптивным иммунным ответом. Реализация иммунных функций тромбоцитов осуществляется при их взаимодействии с лейкоцитами, которые привлекаются к месту инфекции и воспаления [39]. В условиях высокого напряжения сдвига контактные взаимодействия тромбоцитов с другими иммунными клетками опосредуются через P-селектин и его лиганд PSGL-1, рецепторы ICAM1 и GPIb $\alpha$  [98].

#### **Нейтрофилы**

В сосудистом русле активированные тромбоциты формируют агрегаты с нейтрофилами, связываясь через P-селектин с его лигандом PSGL-1 на нейтрофилах [68]. После этого гликопротеин Ib $\alpha$  (GPIb $\alpha$ ) тромбоцитов взаимодействует с Mac-1 (CD11b/CD18; интегрин  $\alpha$ M $\beta$ 2) на нейтрофилах, индуцируя образование нейтрофилами микровезикул [85]. Микровезикулы направляются к тромбоцитам и переносят им арахидоновую кислоту. В тромбоцитах микровезикулы перемещаются во внутриклеточные отделения, содержащие большое количество циклогеназы-1, которая метаболизирует арахидоновую кислоту с образованием тромбоксана A2 (TxA2).

Высвобождение тромбоцитарного TxA2 вызывает экспрессию на эндотелии ICAM-1 и определяет полный ответ нейтрофилов, усиливая их адгезивность к эндотелию и экстравазацию. То есть в неактивированном состоянии пары фермент–субстрат (арахидоновая кислота – ЦОГ-1) разделены между нейтрофилами и тромбоцитами, но они объединяются при активации в агрегатах нейтрофил–тромбоцит [79].

Синхронизация активности при взаимодействии тромбоцит–нейтрофил идет с участием реактивных радикалов кислорода (РРК), производимых как тромбоцитами, так и нейтрофилами [47]. В активированных тромбоцитах вызывать образование РРК (супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильных радикалов) могут различные активаторы, в том числе микробные продукты [51]. РРК образуются NADPH-оксидазой; в тромбоцитах выявлены две ее изоформы, NOX1 и NOX2, а также их регуляторные субъединицы p22phox, p47phox и p67phox [91]. Производимые тромбоцитами РРК регулируют экспрессию и лиганд-связывающую функцию P-селектина и гликопротеина Ib $\alpha$ , приводя к усилению тромбообразования, агрегации и секреции тромбоцитов [18]. При этом РРК, произведенные NOX2 нейтрофилов, увеличивают активацию и связывающую активность лиганда  $\alpha$ M $\beta$ 2 интегрина, усиливая межклеточное взаимодействие.

Результатом взаимодействия нейтрофилов с активированными тромбоцитами является увеличение активности фагоцитоза и повышение выживания нейтрофилов, чему способствует тромбоцитарный фактор 4 (PF4) [35]. Другим сценарием активации нейтрофилов тромбоцитами является направление нейтрофилов к аутофагии или формированию внеклеточных ловушек (NET), способных захватывать микроорганизмы [3]. NET сохраняют целостность в условиях кровотока и удерживают бактерии в пределах сосудистого русла, подвергая их воздействию микробицидных факторов. Такую активность проявляют тромбоциты, активированные через TLR4 [12], а в формирование NET вовлечен также тромбоцитарный  $\beta$ -дефензин [50]. Jan Rossaint и соавт. [78] недавно показали, что для формирования NET необходима одновременная активация нейтрофилов через Mac-1 и связывание рецептор-ассоциированного белка G $\alpha$ i хемокиновым гетеродимером RANTES-PF4, полученным из тромбоцитов [52].

Важно отметить, что активированные тромбоциты при бактериальной инфекции не только индуцируют воспаление, но и сами представляют угрозу гомеостазу, так как выставляют на мембране фосфатидилсерин, мощный индуктор коагуляции [67]. Нейтрофилы удаляют вступающие в апоптоз тромбоциты, распознавая фосфатидилсерин. Нейтрофилы взаимодействуют с ак-

тивированными тромбоцитами (используя связь P-selectin/PSGL-1 и активную форму интегрина  $\alpha\text{M}\beta 2$ , который связывается с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов), что приводит к удалению активированных тромбоцитов из циркуляции путем фагоцитоза [61].

#### Моноциты

Тромбоциты, обеспечивая ускорение и расширение каскада коагуляции, способствуют образованию факторов, которые активируют и тромбоциты, и лейкоциты. Например, воздействие активированных тромбоцитов на моноциты вызывает усиление экспрессии ими тканевого фактора (TF) и связывание с фактором коагуляции Ха и фибриногеном. Образующийся тромбин вызывает не только агрегацию и активацию тромбоцитов, но и активацию моноцитов, направляя их к усилению адгезии и продукции хемокинов CCL2, RANTES [15, 52].

При контакте с тромбоцитами моноциты приобретают воспалительный фенотип и повышают аффинность адгезии к эндотелию [69, 88]. В свою очередь, активированные тромбоциты могут захватываться моноцитами и макрофагами, что вызывает увеличение выхода цитокинов из мононуклеаров [83].

Взаимодействие активированных тромбоцитов с моноцитами в крови и формирование комплексов моноцитов с тромбоцитами происходит при многих тромботических и воспалительных состояниях. Агрегаты моноцитов с тромбоцитами формируются легче (т.е. при более низких концентрациях агонистов тромбоцитов), быстрее и являются более стабильными по сравнению с агрегатами тромбоциты–нейтрофилы или тромбоциты–лимфоциты [62]. При взаимодействии с активированными тромбоцитами через PSGL-1/P-селектин, а также при связывании продуктов активированных тромбоцитов (RANTES, IL-1 $\beta$  и PAF) в моноцитах индуцируются NF- $\kappa$ B-зависимые воспалительные гены [21], в их числе гены моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), TNF $\alpha$  и IL-8. Связывание PSGL-1 приводит также к активации MAP-киназного пути и mTOR-пути [21]. Каскад mTOR участвует в реализации основных иммунных ответов и известен как молекулярная мишень иммуносупрессоров/модификаторов.

Кроме того, сигнал, запускаемый в моноцитах при контактном взаимодействии с тромбоцитами и связывании эндогенного IL-1 (то есть более поздний сигнал), индуцирует экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и образование зависимого от нее простагландина E2 (PGE2) [21]. Выделенный PGE2 может, в свою очередь, снизить активность тромбоцитов [71, 72] и иммунных клеток [89]. Активированные тромбоциты влияют также на выживание моноцитов и их дифферен-

цировку, после чего комплексы моноцитов с активированными тромбоцитами распадаются [90].

В условиях острого инфекционного процесса (сепсис) взаимодействия моноцитов и тромбоцитов могут приводить к противовоспалительным эффектам [32, 33, 96]. Так, связывание тромбоцитарного хемокина CXCL13 с рецептором CXCR5 на моноцитах приводит к ингибции продукции TNF $\alpha$  и IL-6 [32]. При низком уровне тромбоцитов в цельной крови продукция цитокинов мононуклеарами периферической крови, индуцированная бактериями, повышается [31, 96].

Другим проводником противовоспалительных эффектов тромбоцитов является комплекс GPIb-IX. У мышей, не имеющих комплекса GPIb-IX, при сепсисе повышена экспрессия адгезионной молекулы MAC-1 на нейтрофилах и увеличена продукция провоспалительных хемокинов и цитокинов моноцитами [14, 15]. Таким образом, результаты взаимодействия тромбоцитов с моноцитами могут быть разнонаправленными и многообразными в различных ситуациях.

#### Лимфоциты

Агрегаты тромбоцитов с лимфоцитами формируются при взаимодействии P-селектина с PSGL-1. Взаимодействие тромбоцитов с T-, B- и NK-лимфоцитами вызывает их адгезию, хоминг и активацию [56]. Тромбоциты могут служить мостом, направляющим T-лимфоциты к эндотелию, облегчая их экстравазацию в воспаленные ткани и проникновение через высокий эндотелий венул во вторичную лимфоидную ткань, способствуя формированию иммунологической памяти [19].

Связывание PSGL-1 на лимфоцитах вызывает активацию и/или объединение в кластеры  $\beta 2$ -интегринов, которые могут после этого распознавать молекулы семейства ICAM на тромбоцитах или других клетках [55]. Аффинность связывания P-селектина и проявляемая адгезивность отличаются у лимфоцитов различных субпопуляций [55]. При контакте T-лимфоцитов с тромбоцитами через CD40-CD40L тромбоциты увеличивают выпуск хемокина RANTES, усиливая привлечение лимфоцитов к участку воспаления [17, 43].

Тромбоциты модулируют функцию лимфоцитов как при прямом межклеточном взаимодействии, так и растворимыми медиаторами [57]. Тромбоциты продуцируют цитокины, способные как увеличивать (RANTES), так и ингибировать (TGF $\beta$ ) дифференцировку и функции Th1 [31, 76]. Стимулировать T-хелперы могут также выпускаемый из везикул активированных тромбоцитов серотонин [54] и хемокины (PF4 и CCL5) [37]. Тромбоцитарный PF4 регулирует многие T-клеточные реакции, а CCL5 определен как фактор активации T-хелперов 1 типа (Th1) при HCV-инфекции [45]. У больных ревматоид-

ным артритом связывание тромбоцитов с лимфоцитами усиливает их пролиферацию, а также производство IL-17 и IFN $\gamma$  CD4<sup>+</sup>T-хелперами [96].

Показано, что тромбоциты регулируют дифференцирование CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов косвенно, через секрецию хемокинов, и напрямую, через межклеточное связывание. Тромбоциты способствуют поляризации Th1, Th17 и Treg, но не Th2, и увеличивают производство цитокинов, необходимых для поляризации этих подтипов CD4 T-клеток [30].

Тромбоциты могут также вызывать противовоспалительные эффекты, модулируя дифференцировку T-лимфоцитов. Специфичный тромбоцитарный хемокин PF4 был определен как фактор, модулирующий баланс между регуляторными и нерегуляторными T-клетками, способный уменьшить Th1-клеточные реакции [27], увеличивая активность Treg [58]. Изучение динамики клеточных реакций CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов, регулируемых тромбоцитами, показало, что тромбоциты постоянно способствуют клеточным реакциям Treg, но проявляют двухфазное регулирование активации Th1/Th17, а именно транзиторное усиление Th1/Th17 сменяется фазой супрессии с усилением Treg. Во второй фазе воспалительного ответа (подавляющей) именно тромбоциты являются основным регулятором, продуцирующим цитокин TGF $\beta$ , способным ингибировать пролиферацию FoxP3<sup>+</sup>T-лимфоцитов [99].

Взаимодействие тромбоцитов с CD8 T-лимфоцитами через CD40L усиливает защитные реакции при вирусной инфекции, способствуя активации цитотоксических T-лимфоцитов (CTL) и направляя их на зараженные вирусом клетки организма [76]. Удаление тромбоцитов у животных с вирусным гепатитом уменьшает воспаление в печени, но вирусная нагрузка при этом увеличивается из-за отсутствия CD8-клеток. Восстановление нормального количества тромбоцитов, напротив, увеличивает воспаление печени из-за проникновения CD8-клеток, но вирусная нагрузка при этом уменьшается [41].

При гуморальных адаптивных T-зависимых реакциях тромбоциты способствуют формированию зародышевых центров и продукции специфичных IgG, подавая сигнал B-лимфоцитам через CD40L [24]. Фактически тромбоциты могут стимулировать созревание B-лимфоцитов, когда CD40L-положительных T-клеток недостаточно.

#### **Дендритные клетки**

Взаимодействия тромбоцитов с дендритными клетками (ДК) могут быть контактными (через P-селектин/PSGL и Mac-1 на ДК и JAM-C на тромбоцитах) и опосредованными растворимыми факторами. Тромбоциты регулируют дифференцировку, созревание и активацию ДК и при прямом контакте, и растворимыми продукта-

ми [27, 39]. Показано, что контакт с P-селектином и серотонин, выпускаемый тромбоцитами, могут увеличить дифференцировку моноцитов в направлении ДК, задерживая их дифференцировку до макрофагов [55]. При определенных условиях дифференцировке и/или созреванию ДК способствует CD40L тромбоцитов [25, 44].

Результаты контактных и медиаторных воздействий могут разнонаправленно регулировать ответ ДК [34]. При высоком напряжении сдвига прямое взаимодействие ДК с тромбоцитами способствует привлечению ДК к месту повреждения и создает условия для их созревания [32]. При прямом взаимодействии тромбоцитов с ДК активируется фагоцитоз тромбоцитов и апоптоз ДК [55, 56]. Тромбоциты изменяют активацию и секрецию провоспалительных цитокинов ДК [32, 34, 48, 53]. Тромбоциты могут секретировать RANKL, увеличивая опосредованную ДК реакцию Th2-клеток при аллергии [64]. Тромбоциты также могут ослабить дифференцировку и созревание ДК и уменьшить продукцию ими провоспалительных цитокинов IL-12p70 и TNF $\alpha$  [48].

Клиническая значимость событий, связанных с активацией тромбоцитов, подтверждается наблюдениями за больными системной красной волчанкой (СКВ). Активация тромбоцитов иммунными комплексами, действующими через Fc $\gamma$ RIIA, коррелирует с тяжестью заболевания. В крови больных СКВ выявлены агрегаты, сформированные активированными тромбоцитами, моноцитами и плазмоцитоидными ДК. Взаимодействие с тромбоцитами (вероятно, через CD40/CD40L) усиливает секрецию интерферона- $\alpha$  плазмоцитоидными ДК [22].

#### **Тромбоциты как антигенпрезентирующие клетки (АПК)**

Тромбоциты могут не только поддерживать и направлять иммунный ответ, но могут и инициировать его. Они способны презентировать антиген в контексте молекул МНС I класса и активировать наивные CD8<sup>+</sup>T-лимфоциты. Для осуществления антигенпрезентирующей функции в тромбоцитах имеются активные протеасомы, шероховатый эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, транспортеры антигенных пептидов (TAP), кальнексин и кальретикулин. В тромбоцитах также высоко экспрессируется мРНК для субъединиц МНС I, таких как бета-2 микроглобулин ( $\beta$ 2M) и лейкоцитарные антигены человека (HLA) [17]. Кроме того, тромбоциты также экспрессируют костимуляторные и адгезионные молекулы, важные для клеток, представляющих антиген T-лимфоцитам, такие как CD40, CD44, ICAM-2 и DC-SIGN. Исследование, проведенное Lesley Chapman и соавт., показывает, что тромбоциты способны пред-

ставляя антигены, полученные из *Plasmodium* CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитам, как *in vitro*, так и *in vivo* [10].

Антигенпредставляющая функция тромбоцитов может быть важной при многих гемотрансмиссивных инфекциях и сосудистых воспалительных заболеваниях [94]. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является результатом атаки цитотоксических Т-лимфоцитов на тромбоциты, представляющие аутоантигены. Тромбоцитопения наблюдается и при многих инфекционных заболеваниях. По-видимому, патогенезы тромбоцитопении при инфекциях и ИТП очень многообразны, но частично могут быть обусловлены и тромбоцитами, представляющими антиген-специфичным CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитам.

#### **Иммуномодулирующие эффекты антитромбоцитарной терапии**

Антитромбоцитарная терапия уменьшает активацию тромбоцитов и их сосудистое накопление, также она может уменьшить активность воспаления, выпуск медиаторов и привлечение лейкоцитов к местам повреждения. Использование клопидогрела, который блокирует рецептор P2Y<sub>12</sub>, вовлеченный в АДФ-зависимую активацию тромбоцитов, связано с сокращениями уровня С-реактивного белка и уменьшением экспрессии CD40L и Р-селектина при множестве болезненных состояний, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения, диабет и трансплантацию почки [77, 87]. При исследовании на животных предварительная обработка клопидогрелом уменьшает взаимодействие лейкоцитов с тромбоцитами и снижает производство нейтрофилами реактивных радикалов кислорода [26]. Важно отметить, что не все исследования показали противовоспалительный эффект антитромбоцитарной терапии, в некоторых публикациях показано, что клопидогрел может фактически увеличить экспрессию хемокинов

моноцитами [92]. В некоторых исследованиях двойная антитромбоцитарная терапия клопидогрелом и аспирином показала более выраженные уровни снижения воспалительных маркеров.

#### **Заключение**

Представленные в настоящем обзоре данные демонстрируют многообразие свойств тромбоцитов, характерных для клеток врожденного иммунитета. Учитывая количество этих клеток в циркуляции, их раннее появление в зоне повреждения/воспаления, многообразие доступных адгезионных взаимодействий с клетками различных типов и компонентами межклеточного матрикса, огромное многообразие содержащихся в гранулах и вновь синтезируемых иммунных медиаторов и регуляторов, мишенями которых являются все типы клеток иммунной системы, не вызывает сомнений, что тромбоциты – важнейшие участники врожденных иммунных реакций, значение которых все еще недооценено. Несмотря на то, что иммунные функции тромбоцитов интенсивно исследуются в последнее десятилетие, в российской научной литературе эти функции тромбоцитов освещены пока крайне недостаточно. В настоящем обзоре мы стремились восполнить этот дефицит информации, привлечь внимание иммунологов и клиницистов к вопросам модуляции воспаления и иммунных реакций путем возможности воздействия на активацию и/или ингибацию определенных реакций тромбоцитов. Представляется, что появление новых лекарственных препаратов, изменяющих адгезионные и секреторные характеристики тромбоцитов, даст новые рычаги в управлении иммунными реакциями и воспалением, дефицит которых мы явно ощущаем в клинической практике при лечении заболеваний, в основе которых лежат различные типы воспаления.

#### **Список литературы / References**

1. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. 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. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 785-796. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.
2. Andonegui G., Kerfoot S.M., McNagny K., Ebbert K.V.J., Patel K.D., Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*, 2005, Vol. 106, pp. 2417-2423.
3. Andrews R.K., Arthur J.F., Gardiner E. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. *Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 112, no. 4, pp. 659-665.
4. Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.*, 2004, Vol. 91, pp. 4-15.
5. Arisato T., Hashiguchi T., Sarker K.P., Arimura K., Asano M., Matsuo K., Osame M., Maruyama I. Highly accumulated platelet vascular endothelial growth factor in coagulant thrombotic region. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, no. 1, pp. 2589-2593.
6. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet  $\alpha$ -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.*, 2009, Vol. 23, no. 4, pp. 177-189.
7. Boehlen F., Clemetson K.J. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice? *Transfus. Med.*, 2001, no. 11, pp. 403-417.



8. Brandt E., Petersen F., Ludwig A., Ehlert J.E., Bock L., Flad H.D. The beta-thromboglobulins and platelet factor 4: blood platelet-derived CXC chemokines with divergent roles in early neutrophil regulation. *J. Leukoc. Biol.*, 2000, Vol. 67, pp. 471-478.
9. Brill A., Elinav H., Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2004, Vol. 63, pp. 226-235.
10. Chapman L.M., Aggrey A.A., Field D.J., Srivastava K., Ture S., Yui K., Topham D.J., Baldwin W.M. 3<sup>rd</sup>, Morrell C.N. Platelets present antigen in the context of MHC class I. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 2, pp. 916-923.
11. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., Mcavoy E., Sinclair G.D., Keys E.M., Allen-Vercoe E., Devinney R., Doig C.J., Green F.H.Y., Kuberski P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, pp. 463-469.
12. Cognasse F., Hamzeh H., Chavarin P., Acquart S., Genin C., Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunol. Cell. Biol.*, 2005, Vol. 83, pp. 196-198.
13. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Chavarin P., Cogné M., Richard Y., Garraud O. Human platelets can activate peripheral blood B cells and increase production of immunoglobulins. *Exp. Hematol.*, 2007, Vol. 35, pp. 1376-1387.
14. Colotta F., Sciacca F.L., Sironi M., Luini W., Rabet M.J., Mantovani A. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 by monocytes and endothelial cells exposed to thrombin. *Am. J. Pathol.*, 1994, Vol. 144, no. 5, pp. 975-985.
15. Corken A., Russell S., Dent J., Post S.R., Ware J. Platelet glycoprotein Ib-IX as a regulator of systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, Vol. 34, pp. 996-1001.
16. Danese S., de la Motte C., Reyes B.M., Sans M., Levine A.D., Fiocchi C. Cutting edge: T cells trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, pp. 2011-2015.
17. del Conde I., Cruz M.A., Zhang H., López J.A., Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, no. 6, pp. 871-879.
18. Delaney M.K., Kim K., Estevez B., Xu Z., Stojanovic-Terpo A., Shen B., Ushio-Fukai M., Cho J., Du X. Differential roles of the NADPH-oxidase 1 and 2 in platelet activation and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016, Vol. 36, no. 5, pp. 846-854.
19. Diacovo T.G., Catalina M.D., Siegelman M.H., von Andrian U.H. Circulating activated platelets reconstitute lymphocyte homing and immunity in L-selectin-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, no. 2, pp. 197-204.
20. Diacovo T.G., de Fougerolles A.R., Bainton D.F., Springer T.A. A functional integrin ligand on the surface of platelets: intercellular adhesion molecule-2. *J. Clin. Invest.*, 1994, Vol. 94, pp. 1243-1251.
21. Dixon D.A., Tolley N.D., Bemis-Standoli K., Martinez M.L., Weyrich A.S., Morrow J.D., Prescott S.M., Zimmerman G.A. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, pp. 2727-2738.
22. Duffau P., Seneschal J., Nicco C., Richez C., Lazaro E., Douchet I., Bordes C., Viallard J.-F., Goulvestre C., Pellegrin J.-L., Weil B., Moreau J.-F., Batteux F., Blanco P. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2010, Vol. 1, no. 2 (47), 47ra63. doi: 10.1126/scitranslmed.3001001.
23. Ekdahl K.N., Nilsson B. Phosphorylation of complement component C3 and C3 fragments by a human platelet protein kinase. Inhibition of factor I-mediated cleavage of C3b. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, no. 12, pp. 6502-6510.
24. Elzey B.D., Ratliff T.L., Sowa J.M., Crist S.A. Platelet CD40L at the interface of adaptive immunity. *Thromb. Res.*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 180-183.
25. Elzey B.D., Sprague D.L., Ratliff T.L. The emerging role of platelets in adaptive immunity. *Cell Immunol.*, 2005, Vol. 238, pp. 1-9.
26. Evangelista V., Manarini S., Dell'Elba G., Martelli N., Napoleone E., Di S.A., Lorenzet P.S. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte adhesion and platelet-dependent leukocyte activation. *Thromb. Haemost.*, 2005, Vol. 94, no. 3, pp. 568-577.
27. Fleischer J., Grage-Griebenow E., Kasper B., Heine H., Ernst M., Brandt E., Flad H.-D., Petersen F. Platelet factor 4 inhibits proliferation and cytokine release of activated human T cells. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, pp. 770-777.
28. Foy T.M., Aruffo A., Bajorath J., Buhlmann J.E., Noelle R.J. Immune regulation by CD40 and its ligand GP39. *Annu. Rev. Immunol.*, 1996, Vol. 14, pp. 591-617.
29. Gear A.R.L., Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*, 2003, no. 10, pp. 335-350.
30. Gerdes N., Zhu L., Ersoy M., Hermansson A., Hjendahl P., Hu H., Hansson G.K., Li N. Platelets regulate CD4<sup>+</sup> T-cell differentiation via multiple chemokines in humans. *Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 106, pp. 353-362.
31. Gudbrandsdottir S., Hasselbalch H.C., Nielsen C.H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF- $\alpha$  secretion by monocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 8, pp. 4059-4067.
32. Hagihara M., Higuchi A., Tamura N., Ueda Y., Hirabayashi K., Ikeda Y., Kato S., Sakamoto S., Hotta T., Handa S., Goto S. Platelets, after exposure to a high shear stress, induce IL-10-producing, mature dendritic cells *in vitro*. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 9, pp. 5297-5303.
33. Halvorsen B., Smedbakken L.M., Michelsen A.E., Skjelland M., Bjerkeli V., Sagen E.L., Taskén K., Bendz B., Gullestad L., Holm S., Biessen E.A., Aukrust P. Activated platelets promote increased monocyte expression of CXCR5 through prostaglandin E2-related mechanisms and enhance the anti-inflammatory effects of CXCL13. *Atherosclerosis*, 2014, Vol. 234, no. 2, pp. 352-359.

34. Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F., Palle S., Chavarin P., Olivier T., Delézay O., Pozzetto B., Garraud O. Direct contact of platelets and their released products exert different effects on human dendritic cell maturation. *BMC Immunol.*, 2008, Vol. 9, no. 1, pp. 54-60.
35. Hartwig H., Drechsler M., Lievens D., Kramp B., von Hundelshausen P., Lutgens E., Weber C., Döring Y., Soehnlein O. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion. *Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 111, no. 3, pp. 562-564.
36. Hasegawa S., Pawankar R., Suzuki K., Nakahata T., Furukawa S., Okumura K., Ra C. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood*, 1999, Vol. 93, pp. 2543-2551.
37. Hawrylowicz C.M., Howells G.L., Feldmann M. Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J. Exp. Med.*, 1991, Vol. 174, pp. 785-790.
38. Henn V., Slupsky J.R., Gräfe M., Anagnostopoulos I., Förster R., Müller-Berghaus G., Kroczeck R.A. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 1998, Vol. 391, pp. 591-594.
39. Herter J.M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 12, no. 11, pp. 1764-1775.
40. von Hundelshausen P., Weber K.S., Huo Y., Proudfoot A.E., Nelson P.J., Ley K., Weber C. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation*, 2001, Vol. 103, pp. 1772-1777.
41. Iannacone M., Sitia G., Isogawa M., Marchese P., Castro M.G., Lowenstein P.R., Chisari F.V., Ruggeri Z.M., Guidotti L.G. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nat. Med.*, 2005, no. 11, pp. 1167-1170.
42. Joseph M., Auriault C., Capron A., Vorng H., Viens P. A new function for platelets: IgE-dependent killing of schistosomes. *Nature*, 1983, Vol. 303, pp. 810-812.
43. Kameyoshi Y., Schröder J.M., Christophers E., Yamamoto S. Identification of the cytokine RANTES released from platelets as an eosinophil chemotactic factor. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, Vol. 104, no. 1, pp. 49-51.
44. Kaneider N.C., Kaser A., Tilg H., Ricevuti G., Wiedermann C.J. CD40 ligand-dependent maturation of human monocyte-derived dendritic cells by activated platelets. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2003, Vol. 16, pp. 225-231.
45. Katsounas A., Schlaak J.F., Lempicki R.A. CCL5: a double-edged sword in host defense against the hepatitis C virus. *Int. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 30, no. 5-6, pp. 366-378.
46. Kerrigan A.M., Navarro-Nuñez L., Pyz E., Finney B.A., Willment J.A., Watson S.P., Brown G.D. Podoplanin-expressing inflammatory macrophages activate murine platelets via CLEC-2. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, no. 10, pp. 484-486.
47. Kim K., Li J., Tseng A., Andrews R.K., Cho J. NOX2 is critical for heterotypic neutrophil-platelet interactions during vascular inflammation. *Blood*, 2015, Vol. 126, no. 16, pp. 1952-1964.
48. Kissel K., Berber S., Nockher A., Santoso S., Bein G., Hackstein H. Human platelets target dendritic cell differentiation and production of proinflammatory cytokines. *Transfusion*, 2006, Vol. 46, pp. 818-827.
49. Koupenova M., Vitseva O., MacKay C.R., Beaulieu L.M., Benjamin E.J., Mick E., Kurt-Jones E.A., Ravid K., Freedman J.E. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis. *Blood*, 2014, Vol. 124, pp. 791-802.
50. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Cody M.J., Franks Z., Tolley N.D., Kahr W.H., Lindemann S., Seizer P., Yost C.C., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Novel anti-bacterial activities of β-defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. *PLoS Pathog.*, 2011, Vol. 7, no. 11, e1002355. doi: 10.1371/journal.ppat.1002355.
51. Krotz F., Sohn H.Y., Pohl U. Reactive oxygen species: players in the platelet game. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, Vol. 24, no. 11, pp. 1988-1996.
52. Langer H.F., Daub K., Braun G., Schönberger T., May A.E., Schaller M., Stein G.M., Stellos K., Bueltmann A., Siegel-Axel D., Wendel H.P., Aebert H., Roecken M., Seizer P., Santoso S., Wesselborg S., Brossart P., Gawaz M. Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function *in vitro*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, Vol. 27, no. 6, pp. 1463-1470.
53. Larsen E., Celi A., Gilbert G.E., Furie B.C., Erban J.K., Bonfanti R., Wagner D.D., Furie B. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell*, 1989, Vol. 59, pp. 305-312.
54. León-Ponte M., Ahern G.P., O'Connell P.J. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood*, 2007, Vol. 109, no. 8, pp. 3139-3146.
55. Li G., Kim Y.J., Mantel C., Broxmeyer H.E. P-selectin enhances generation of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> dendritic-like cells and inhibits macrophage maturation from human peripheral blood monocytes. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, pp. 669-677.
56. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, Vol. 83, pp. 1069-1078.
57. Li Zh., Yang F., Dunn S., A. Gross K., Smyth S.S. Platelets as immune mediators: Their role in host defense responses and sepsis. *Thromb. Res.*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 184-188.
58. Liu C.Y., Battaglia M., Lee S.H., Sun Q-H., Aster R.H., Visentin G.P. Platelet factor 4 differentially modulates CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Regulatory) versus CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> (Nonregulatory) T cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, pp. 2680-2686.

59. Loppnow H., Bil R., Hirt S., Schonbeck U., Herzberg M., Werdan K., Rietschel E.T., Brandt E., Flad H.D. Platelet-derived interleukin-1 induces cytokine production, but not proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Blood*, 1998, Vol. 91, pp. 134-141.
60. Matsuda H., Ushio H., Geba G.P., Askenase P.W. Human platelets can initiate Tcell-dependent contact sensitivity through local serotonin release mediated by IgE antibodies. *J. Immunol.*, 1997, Vol. 158, pp. 2891-2897.
61. Maugeri N., Rovere-Querini P., Evangelista V., Covino C., Capobianco A., Bertilaccio M.T., Piccoli A., Totani L., Cianflone D., Maseri A., Manfredi A.A. Neutrophils phagocytose activated platelets *in vivo*: a phosphatidylserine, P-selectin, and (beta)2 integrin-dependent cell clearance program. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 21, pp. 5254-5265.
62. Mei J., Liu Y., Dai N., Favara M., Greene T., Jeyaseelan S., Poncz M., Lee J.S., Worthen G.S. CXCL5 regulates chemokine scavenging and pulmonary host defense to bacterial infection. *Immunity*, 2010, Vol. 33, pp. 106-117.
63. Michetti N., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelet-leukocyte interactions in inflammation and thrombosis. *US Hematology*, 2009, no. 2, pp. 24-27.
64. Nakanishi T., Inaba M., Inagaki-Katashiba N., Tanaka A., Vien P.T.X., Kibata K., Ito T., Nomura S. Platelet-derived RANK ligand enhances CCL17 secretion from dendritic cells mediated by thymic stromal lymphopoietin. *Platelets*, 2014, Vol. 25, pp. 425-431.
65. Nomura S., Fujita S., Nakanishi T., Yokoi T., Shimamoto K., Miyamoto R., Ito T. Platelet-derived microparticles cause CD154-dependent activation of dendritic cells. *Platelets*, 2012, Vol. 23, no. 1, pp. 81-82.
66. Nurden A.T., Nurden P., Sanchez M., Andia I., Anitua E. Platelets and wound healing. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 3532-3548.
67. O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation. *Top Companion Anim. Med.*, 2012, Vol. 27, no. 2, pp. 46-52.
68. Page C., Pitchford S. Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation. *Int. Immunopharmacol.*, 2013, Vol. 17, no. 4, pp. 1176-1184.
69. Passacuale G., Vamadevan P., Pereira L., Hamid C., Corrigan V., Ferro A. Monocyte-platelet interaction induces a pro-inflammatory phenotype in circulating monocytes. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 10, e25595. doi: 10.1371/journal.pone.0025595.
70. Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol. Immunol.*, 2010, Vol. 47, no. 13, pp. 2170-2175.
71. Peerschke E.I., Yin W., Grigg S.E., Ghebrehiwet B. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, no. 9, pp. 2035-2042.
72. Petrucci G., de Cristofaro R., Rutella S., Ranelletti F.O., Pocaterra D., Lancellotti S., Habib A., Patrono C., Rocca B. Prostaglandin E2 differentially modulates human platelet function through the prostanoid EP2 and EP3 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011, Vol. 336, pp. 391-402.
73. Pintucci G., Froum S., Pinnell J., Mignatti P., Rafii S., Green D. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Thromb. Haemost.*, 2002, Vol. 88, pp. 834-842.
74. Qian K., Xie F., Gibson A.W., Edberg J.C., Kimberly R.P., Wu J. Functional expression of IgA receptor FcalphaRI on human platelets. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, Vol. 84, pp. 1492-1500.
75. Rahman M., Roller J., Zhang S., Syk I., Menger M.D., Jeppsson B., Thorlacius H. Metalloproteinases regulate CD40L shedding from platelets and pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Inflamm. Res.*, 2012, Vol. 61, pp. 571-579.
76. Ramadan A. Ali, Leah M. Wuescher, Randall G. Worth. Platelets: essential components of the immune system. *Curr. Trends Immunol.*, 2015, Vol. 16, pp. 65-78.
77. Rosenfeld S.I., Looney R.J., Leddy J.P., Phipps D.C., Abraham G.N., Anderson C.L. Human platelet Fc receptor for immunoglobulin G. Identification as a 40,000-molecular-weight membrane protein shared by monocytes. *J. Clin. Invest.*, 1985, Vol. 76, no. 6, pp. 2317-2122.
78. Rossaint J., Herter J.M., van Aken H., Napirei M., Döring Y., Weber C. Soehnlein O., Zarbock A. Synchronized integrin engagement and chemokine activation is crucial in neutrophil extracellular trap-mediated sterile inflammation. *Blood*, 2014, Vol. 123, no. 16, pp. 2573-2584.
79. Rossaint J., Kühne K., Skupski J., van Aken H., Looney M.R., Hidalgo A., Zarbock A. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat. Commun.*, 2016, no. 7, 13464. doi: 10.1038/ncomms13464.
80. Rouhiainen A., Imai S., Rauvala H., Parkkinen J. Occurrence of amphoterin (HMG1) as an endogenous protein of human platelets that is exported to the cell surface upon platelet activation. *Thromb. Haemost.*, 2000, Vol. 84, no. 6, pp. 1087-1094.
81. Rozman P., Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.*, 2007, Vol. 16, pp. 155-165.
82. Scheuerer B., Ernst M., Dürbaum-Landmann I., Fleischer J., Grage-Griebenow E., Brandt E., Flad H.D., Petersen F. The CXC-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood*, 2000, Vol. 95, pp. 1158-1166.
83. Scull C.M., Hays W.D., Fischer T.H. Macrophage pro-inflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets. *J. Inflamm. (Lond.)*, 2010, no. 7, pp. 53-58.

84. Shiraki R., Inoue N., Kawasaki S., Takei A., Kadotani M., Ohnishi U., Ejiri J., Kobayashi S., Hirata K., Kawashima S., Yokoyama M. Expression of Toll-like receptors on human platelets. *Thromb. Res.*, 2004, Vol. 113, pp. 375-385.
85. Simon D.I., Chen Z., Xu H., Li C.Q., Dong J.F., McIntire L.V., Ballantyne C.M., Zhang L., Furman M.I., Berndt M.C., López J.A. Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, pp. 193-204.
86. Spycher M.O., Nydegger U.E. Participation of the blood platelet in immune reactions due to platelet-complement interaction. *Infusionsther. Transfusionsmed.*, 1995, Vol. 22, no. 1, pp. 36-43.
87. Steinhubl S.R., Badimon J.J., Bhatt D.L., Herbert J.M., Luscher T.F. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of anti-platelet therapy Steinhubl in patients with atherothrombotic disease. *Vasc. Med.*, 2007, Vol. 12, no. 2, pp. 113-122.
88. Stephen J., Emerson B., Fox K.A., Dransfield I. The uncoupling of monocyte-platelet interactions from the induction of proinflammatory signaling in monocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 11, pp. 5677-5683.
89. Tilley S.L., Coffman T.M., Koller B.H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, pp. 15-23.
90. Vieira-de-Abreu A., Campbell R.A., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin. Immunopathol.*, 2012, Vol. 3, no. 1, pp. 5-30.
91. Violi F., Pignatelli P. Platelet NOX a novel target for anti-thrombotic treatment. *Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 111, no. 5, pp. 817-823.
92. Waehre T., Damas J.K., Pedersen T.M., Gullestad L., Yndestad A., Andreassen A.K., Froland S.S., Semb A.G., Hansteen V., Gjertsen E., Ueland T., Brosstad F., Solum N.O., Aukrust P. Clopidogrel increases expression of chemokines in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease: results of a double-blind placebo-controlled study. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, no. 10, pp. 2140-2147.
93. Weltermann A., Wolzt M., Petersmann K., Czerni C., Graselli U., Lechner K., Kyrle P.A. Large amounts of vascular endothelial growth factor at the site of hemostatic plug formation *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, Vol. 19, pp. 1757-1760.
94. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X.-A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat. Commun.*, 2013, no. 4, p. 2657.
95. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol. Life Sci.*, 2010, Vol. 67, no. 4, pp. 525-544.
96. Zamora C., Cantó E., Nieto J.C., Ortiz M.A., Diaz-Torné C., Diaz-Lopez C., Llobet J.M., Juarez C., Vidal S. Functional consequences of platelet binding to T lymphocytes in inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, Vol. 94, no. 3, pp. 521-529.
97. Zander D.M., Klinger M. The blood platelets contribution to innate host defense – what they have learned from their big brothers. *Biotechnol. J.*, 2009, Vol. 4, no. 6, pp. 914-926.
98. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.*, 2007, Vol. 21, no. 2, pp. 99-111.
99. Zhu L., Huang Z., Stålesen R., Hansson G.K., Li N. Platelets provoke distinct dynamics of immune responses by differentially regulating CD4<sup>+</sup> T-cell proliferation. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 12, pp. 1156-1165.

---

**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

**Якутени 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

**Yakuteni 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