Исследования и практика в медицине 2018, т.5, №3, с. 40-52

ОБЗОР

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ И ИММУНИТЕТЕ

С.П.Свиридова[1], О.В.Сомонова[1], Ш.Р.Кашия[1], О.А.Обухова[1], А.В.Сотников[2]

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24
2. ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова», 127299, Российская Федерация, Москва, ул. Приорова, д. 10

Резюме

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании механизмов функционирования тромбоцитов и коррекции тромбоцитарного гемостаза. Тромбоциты рассматриваются как важнейшие участники и нормального, и патологического тромботического процесса, характерного для самых разных заболеваний и состояний. В представленном обзоре освещены патофизиологические механизмы синтеза тромбоцитами различных медиаторов с паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток. Подробно рассмотрена физиология тромбоцитов. Показана ведущая роль тромбоцитов в патогенезе большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы как модуляторов воспалительных реакций иммунного ответа, которые сегодня рассматриваются как ведущий механизм развития атеросклероза. Обсуждена способность тромбоцитов кодировать воспалительные белки, позволяющая им влиять на функции адаптивного иммунитета. Представлена роль тромбоцитов как ключевого компонента врожденной иммунной системы, что подтверждается наличием на тромбоцитах Toll-подобных рецепторов (TLR) и гликопротеинов, таких как интегрин αIIbβ3, гликопротеин Ib-IX и FcγRIIa, вовлеченных во взаимодействие с бактериальными клетками. Представлен патогенез формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов за счет быстрого обратимого взаимодействия P-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом-1 гликопротеина P-селектина (PSGL-1) на плазмолемме лейкоцитов и механизм образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), а также влияние тромбоцитов на функцию лимфоцитов. Рассмотрена роль тромбоцитов в прогрессировании рака, метастазировании и тромбозе, а также проанализирована взаимосвязь тромбозов и метастазирования при злокачественных заболеваниях. Обсуждается эффективность использования антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбозов, поражения сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний.

Ключевые слова:
тромбоциты, гемостаз, воспаление, тромбоз, иммунитет, тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты

Оформление ссылки для цитирования статьи
Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

Для корреспонденции
Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24
E-mail: obukhova0404@yandex.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 17.04.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

Research'n Practical Medicine Journal. 2018, v.5, №3, p. 40-52

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

THE ROLE OF PLATELETS IN INFLAMMATION AND IMMUNITY

S.P.Sviridova[1], O.V.Somonova[1], Sh.R.Kashiya[1], O.A.Obukhova1, A.V.Sotnikov[2]

1. N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia, 24 Kashirskoe sh., Moscow 115478, Russian Federation
2. N.N.Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, 10 Priorova str., Moscow 127299, Russian Federation

Abstract

In recent decades, significant progress has been made in understanding the mechanisms of platelet function and platelet hemostasis correction. Platelets are considered as the most important participants of both normal, and pathological thrombotic process characteristic of the most different diseases and states. In the present review pathophysiological mechanisms of platelet synthesis of various mediators with paracrine effects, which can influence the function of other cells, are consecrated. The physiology of platelets was considered in detail. The leading role of platelets in pathogenesis of the majority of diseases of cardiovascular system as modulators of inflammatory reactions of the immune response which are considered as the leading mechanism of development of atherosclerosis was shown. The ability of platelets to encode inflammatory proteins allowing them to influence adaptive immunity functions was discussed. The role of platelets as a key component of the innate immune system was presented, which is confirmed by the presence of Toll-like receptors (TLR) and glycoproteins, such as integrin αIIbβ3, glycoprotein Ib-IX and FcγRIIa, involved in interaction with bacterial cells. The pathogenesis of the formation of platelet-leukocyte aggregates due to the rapid reversible interaction of P-selectin (CD62P) on the platelet surface with ligand-1 glycoprotein P-selectin (PSGL-1) on the plasma of leukocytes and the mechanism of extracellular neutrophil traps (NETs), as well as the influence of platelets on the function of lymphocytes was presented. The role of platelets in cancer progression, metastasis and thrombosis is considered, and the interrelation of thrombosis and metastasis in malignant diseases was analyzed. The efficiency of the use of antithrombotic drugs in the prevention of thrombosis and, as a consequence, in the prevention of cardiovascular diseases and cancer was discussed.

Keywords:
thrombocytes, hemostasis, inflammation, thrombosis, immunity, platelet-leukocyte aggregates

For citation
Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4

For correspondence
Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia
Address: 24 Kashirskoe sh., Moscow 115478, Russian Federation
E-mail: obukhova0404@yandex.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 17.04.2018, accepted for publication 31.08.2018

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании механизмов функционирования тромбоцитов и коррекции тромбоцитарного гемостаза. Тромбоциты – важнейшие участники как нормального гемостаза, так и патологического тромботического процесса, характерного для самых разных заболеваний и состояний. Тромбоз в венозной либо в артериальной системе кровообращения является основной причиной заболеваемости и смертности [1].

Одним из наиболее важных достижений является открытие новых ролей тромбоцитов за пределами их традиционной вовлеченности в первичный гемостаз. Недавние успехи в патофизиологии тромбоцитов показали, что эти клетки способны регулировать экспрессию их гена и белка, синтезировать белок *de novo* и выделять различные медиаторы с паракринными эффектами, которые могут влиять на функцию других клеток. Функция тромбоцитов в поддержании гемостаза изучена очень подробно, более поздние данные свидетельствуют о центральной роли тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях [2].

Современная концепция патогенеза большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы базируется на результатах изучения механизмов развития и констатации роли воспалительного процесса как в стенке сосудов, так и в периваскулярном регионе органов. Если ранее считали, что атеросклероз – это болезнь накопления липидов, то сегодня в первую очередь обсуждают роль воспаления, вовлеченного во все этапы патологического процесса: от начального – повреждения сосудистой стенки до конечного – развития тромботических осложнений. Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Роль тромбоцитов в атеросклеротическом процессе и в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний имеет важное значение, так как тромбоциты в дополнение к их вкладу в тромбоз и гемостаз модулируют воспалительные реакции и иммунный ответ [3].

Воспалительные реакции играют ключевую роль на разных стадиях опухолевого процесса – в канцерогенезе, прогрессировании и метастазировании, а также в устойчивости к лечению [4, 5]. Тромбоциты имеют решающее значение для гемостатической и иммунологической функции и являются ключевыми участниками в прогрессировании рака, метастазировании и тромбозе. Тромбоз, воспаление и рак взаимосвязаны, и циркулирующие тромбоциты являются клеточным элементом, общим для каждого процесса [6].

Тромбоциты, или кровяные пластинки, – это небольшие (2–4 мкм диаметром) клеточные фрагменты, образующиеся при фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов костного мозга, циркулируют в крови в покоящемся фенотипе в течение 5–9 дней, после чего подвергаются фагоцитозу. В покое человеческий организм производит приблизительно 200 миллиардов тромбоцитов в день. В норме количество тромбоцитов в периферической крови составляет (150–400 × 10^9/л). Это безъядерные высокодифференцированные и высокоспециализированные клетки крови, обладающие уникальным строением и функциями. Наружная поверхность тромбоцита покрыта гликокаликсом, богатым гликопротеинами. В пространствах многослойной мембраны расположены микротрубочки, формирующие цитоскелет тромбоцита. Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов внедряется внутрь клетки с образованием многочисленных переплетенных канальцев, которые служат дополнительным источником мембранной поверхности при активации, а также секреции гранул. Эта система называется «связанной с поверхностью канальцевой системой», или «открытой канальцевой системой». При электронной микроскопии дифференцируются и другие органеллы тромбоцитов: митохондрии, вакуоли, пероксисомы, аппарат Гольджи и гранулы. Гранулы тромбоцитов, различающиеся размерами и электронно-оптической плотностью, содержат внутри себя различные биологически активные вещества; принято выделять 4 типа этих органелл: α-, δ- (так называемые «плотные гранулы»), λ- и γ-гранулы (лизосомы).

Большая часть тромбоцитарных белков, необходимых для ответа на различные физиологические и патологические стимулы, хранится в α-гранулах, плотных гранулах и лизосомах. Считается, что синтез и упаковка гранул происходят главным образом на ранней стадии мегакариоцитоза. Одним из ключевых составляющих α-гранул тромбоцитов является P-селектин (также известный как CD62P), который играет ключевую роль в связывании тромбоза, гемостаза и воспаления [7].

Тромбоциты являются метаболически активными клетками и способны к синтезу белка *de novo* [8]. Список активных агентов в тромбоцитах значительно расширился благодаря новым технологиям, включая протеомический и липидомический анализ, а также анализ транскриптов мРНК. Ануклеатные тромбоциты содержат значительное количество РНК, включая мРНК, микро-РНК, рибосомную и транспортную РНК и некодирующую РНК [9]. Важным механизмом регулирования синтеза белка является микро-РНК (miRNAs). В 2009 г. было зарегистрировано существование miRNAs в тромбоцитах человека [10].

Исследованиями выявлено, что тромбоциты способны непрерывно синтезировать белки в течение короткого их срока жизни [11]. В ряде работ был показан синтез в тромбоцитах белков, секретирующихся из α-гранул, – фибриногена, тромбоспондина, фактора Виллебранда, важных компонентов системы гемостаза – тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена типа 1, интерлейкина IL-1β, циклооксигеназы 1. Дальнейшие исследования подтвердили, что тромбоциты синтезируют белки, и установили, что структура синтеза белка изменяется в ответ на клеточную активацию [12].

На поверхности тромбоцитов представлен широкий спектр рецепторов, участвующих не только в контроле гемостаза, но и в реализации других функций тромбоцитов, включая регуляцию воспаления, репарации, опухолевого роста и метастазирования (рисунок). Рецепторы тромбоцитов многообразны не только по лигандам, но и по химическому составу, и включают следующие: многочисленные интегрины (αIIbβ3, α2b1, α5β1, α6β1, αVβ3); рецепторы, богатые лейцином (LRR); гликопротеины (GPIb-V-IX, Toll-подобные рецепторы); рецепторы, ассоциированные с белком G (рецепторы PAR-1 и PAR-4 к тромбину, рецепторы P2Y1 и P2Y12 к АДФ, рецепторы TPα и ск TXA2; рецепторы из семейства иммуноглобулинов (GPVI, FcγRIIA)); С-тип лектиновый рецептор (Р-селектин); тирозинкиназные рецепторы (рецепторы к тромбопоэтину, Gas-6, эфрины и Eph киназы); смешанные типы рецепторов (CD63, CD36, лиганд 1Р-селектина, рецепторы фактора некроза опухоли – ФНО-α и пр.) [14]. Многие из них присутствуют и на других клетках, но некоторые экспрессируются только тромбоцитами.

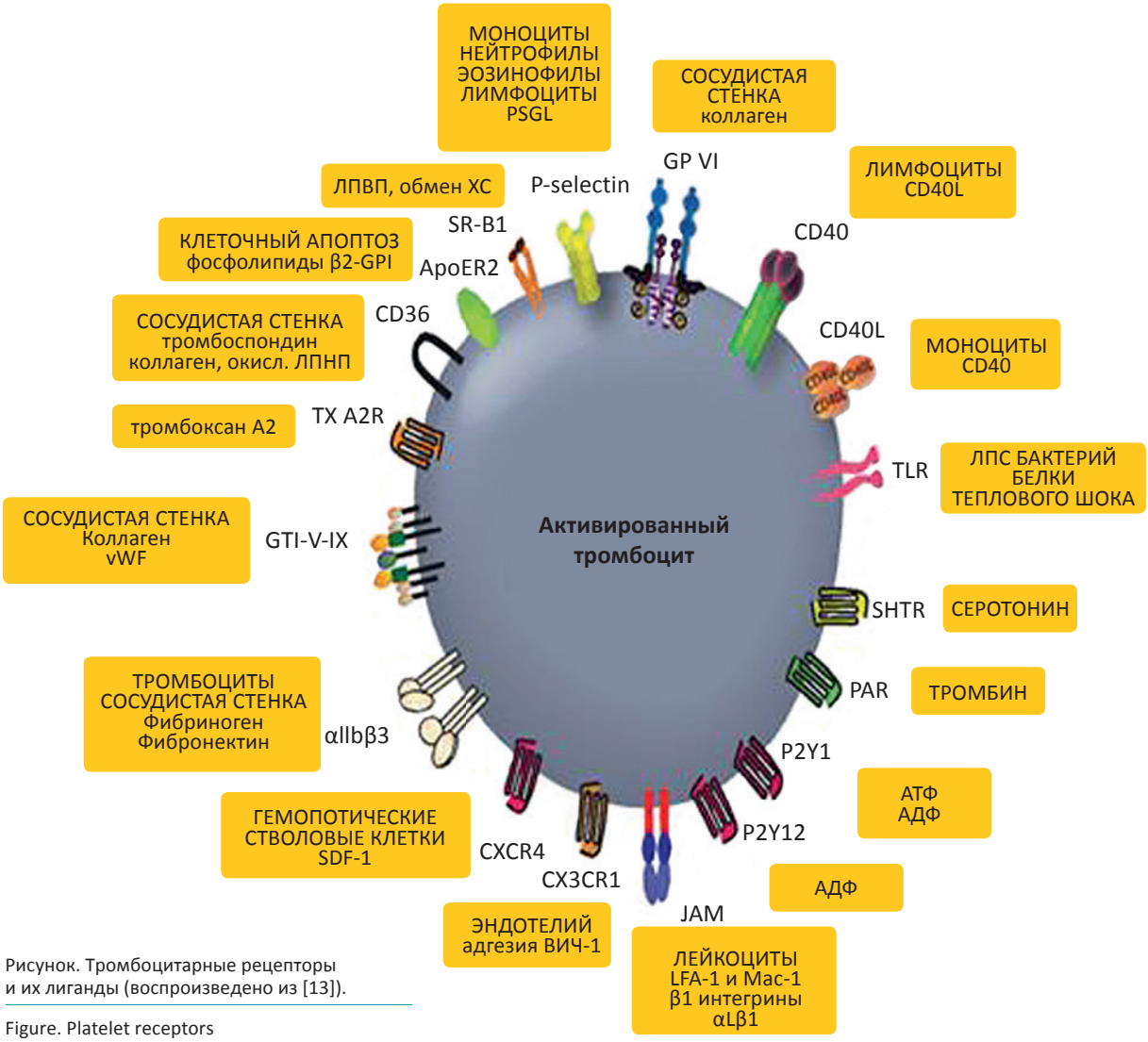

Рисунок. Тромбоцитарные рецепторы и их лиганды (воспроизведено из [13]).

Figure. Platelet receptors and their ligands (reproduced from [13]).

Циркулируя в просвете сосуда, тромбоциты находятся в непосредственной близости к поверхности эндотелиальной выстилки, однако при этом не проявляют своей способности к адгезии, что обусловлено их антиадгезивными свойствами. Неактивированные тромбоциты проявляют очень слабую прокоагулянтную активность и не имеют на своей поверхности отрицательно заряженного липидного фосфатидилсерина, необходимого для распространения и усиления реакций коагуляции [15].

Способность к активации – быстрому и в большинстве случаев необратимому переходу в новое состояние – является главным качеством тромбоцита. При стимуляции тромбоциты быстро меняют свою структуру существенной перегруппировкой актинового цитоскелета, характеризующейся изменением формы из дисковидной в шаровидную с образованием ламеллиподий и псевдоподий, изменяющих механизмы движения клеток, тем самым переходя к активированному фенотипу с проагрегационными свойствами [16].

Одним из первых сигналов к активации тромбоцитов становится коллаген – основной белок соединительной ткани, обнажающийся при повреждении сосуда. После активации тромбоцита на внешней поверхности его мембраны появляется отрицательно заряженный липид – фосфатидилсерин. Появление анионных фосфолипидов обеспечивает формирование поверхности для тромбообразования в месте повреждения, а также влияет на мембранный фенотип тромбоцитов. Помимо повреждения сосудов, различные патогены, а также провоспалительные медиаторы активируют тромбоциты [17].

В ходе активации тромбоцита происходит выбрасывание содержимого гранул наружу, после чего процесс активации становится необратимым [18]. Адгезия тромбоцитов к экспрессируемому в зоне повреждения субэндотелиальному внеклеточному матриксу считается начальным этапом, который запускает активацию тромбоцитов. Далее, накапливаясь в зоне повреждения, активированные тромбоциты оказываются способными не только участвовать в развитии тромба, но и инициировать и/или ускорять воспалительные процессы в стенке сосуда [19].

Установлено, что тромбоциты в ответ на клеточную активацию быстро и устойчиво синтезируют белковые продукты с выраженной биологической активностью [11]. Недавние открытия показали, что тромбоциты имеют сложные механизмы посттранскрипции, которые позволяют ему изменять свой протеом, фенотип и функции, выполняя новый синтез белка в ответ на клеточную активацию [20].

Анализ белков активированных тромбоцитов свидетельствует о том, что постоянное количество белков вовлечено в иммунный и воспалительный ответ, что подтверждает роль тромбоцитов в иммунитете и воспалении [4]. Более 300 белков и молекул (например, CD40, CD154) могут выделяться в сосудистую сеть при активации тромбоцитов, вызванной прямым контактом с патогенами. Современное представление о молекулярных механизмах секреции тромбоцитов и механизмов, регулирующих эту функцию (генетической регуляции биогенеза), описано в обзоре E.M. Golebiewska, A.W. Poole [21].

Транскрипторный аппарат тромбоцитов (мРНК) кодирует воспалительные белки. Активированные тромбоциты выделяют из α-гранул различные цитокины, хемокины и факторы роста [22]. Тромбоциты экспрессируют многие иммуномодулирующие молекулы (например, P-селектин, TLRs, CD40L), секретируют ряд цитокинов (например, ИЛ-1β, TGF-β и RANTES (Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted) – регулятор активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов), а также имеют способность взаимодействовать с различными типами иммунных клеток. Перечисленные свойства наделяют тромбоциты способностью влиять как на врожденные, так и на адаптивные реакции иммунной системы [2]. Тромбоциты могут «обмениваться» друг с другом и с другими клетками всеми биологически активными веществами, секретируемыми их внутриклеточными гранулами (в том числе IgG, IgM, IgA и IgE), которые способны выделяться в окружающую среду при активации кровяных пластинок [23, 24].

Тромбоциты являются ключевыми компонентами врожденной иммунной системы, что подтверждается наличием Toll-подобных рецепторов (TLR) на тромбоцитах. Недавние исследования показали, что тромбоциты могут распознавать микробные патогены через TLR, тем самым активно участвуя в иммунном ответе [2, 25].

Для поддержания адекватного гемостаза необходима лишь часть популяции тромбоцитов, избыточное их количество позволяет тромбоцитам выступать в качестве первых и основных «циркулирующих часовых» для распознавания посторонних частиц. Тромбоциты первыми инициируют противомикробную защиту, определяя присутствие патогенов или воспаление через их множественные иммунные рецепторы, такие как иммуноглобулиновые или рецепторы комплементов и TLR. Состояние врожденного иммунитета в значительной мере зависит от качественного и количественного состава тромбоцитов. Когда TLR тромбоцитов обнаруживают микробные виды, активированные тромбоциты

высвобождают мириады провоспалительных медиаторов в сосудистую сеть [26]. Высвобождение большего количества цитокинов, таких как PF-4 или CCL5 (RANTES), приводит к рекрутированию циркулирующих воспалительных клеток и обеспечивает быстрый ответ на инфекцию. В 2002 г. было показано, что многие цитокины, секретируемые тромбоцитами, обладают прямыми противомикробными свойствами [27].

Содержимое третьего типа гранул тромбоцитов – лизосом – гликозидазы, кислотные протеазы и катионные белки обладает бактерицидной активностью. Активированные тромбоциты высвобождают ряд антибактериальных белков, в том числе тромбоцидин (TC)-1 и TC-2, играющие центральную роль во врожденном иммунитете, которые первоначально были обнаружены в нейтрофилах [2].

TLR являются не единственными рецепторами тромбоцитов, способными взаимодействовать с микробами. Поверхностные мембранные гликопротеины, такие как интегрин αIIbβ3, гликопротеин Ib-IX и FcγRIIa, были вовлечены во взаимодействия с бактериальными клетками [28].

Кроме того, тромбоциты непосредственно участвуют в захвате патогенов в сосудистой сети и их секвестрации. Активированные тромбоциты характеризуются огромной площадью поверхности и «открытой канальцевой системой», которая в сочетании со специализированными рецепторами распознавания может способствовать поглощению сывороточных компонентов, антигенов и патогенов. Тромбоцитарный TLR4 может связывать липополисахарид (бактериальный грамотрицательный эндотоксин) и, как было показано, индуцирует тромбоцитопению *in vivo* [2].

Активированные тромбоциты в кровотоке связываются с лейкоцитами, образуя циркулирующие тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА) за счет быстрого обратимого взаимодействия P-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцита с лигандом 1 гликопротеина P-селектина (PSGL-1) на плазмолемме лейкоцитов. Это начальное связывание усиливается взаимодействием различных других рецепторов, в зависимости от подтипа лейкоцитов, что приводит к взаимной активации и локальному выделению цитокинов, которые модулируют иммунные ответы.

В обзоре J.B. Kral и соавт. представлены исследования, подчеркивающие центральную роль тромбоцитов в инициировании и модуляции воспалительных и иммунных реакций в организме [17]. Тромбоциты из-за их разнообразных молекул адгезии и хемокинов способны прилипать к лейкоцитам и облегчают их вербовку в места повреждения тканей или инфекции. Хемокины (хемотаксические цитокины) составляют важный класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления. Связывание активированных тромбоцитов с лейкоцитами стимулирует выделение цитокинов, окислительный взрыв, фагоцитоз и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs). В зависимости от лежащей в основе патологии, тромбоциты могут усиливать или уменьшать продукцию лейкоцитарных цитокинов, указывая, что взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов представляют собой тонкую сбалансированную систему для ограничения чрезмерного воспаления во время инфекции. То есть тромбоцит – универсальный активный регулятор в воспалительном процессе.

Тромбоциты содержат хемокины и цитокины, в частности CXCL4 (PF-4) и -7, в концентрациях, в 1000 раз превышающих концентрацию в плазме. Показано, что PF-4 стимулирует активацию и дифференцировку моноцитов, а также адгезию нейтрофилов и рекрутирование моноцитов к эндотелию [29, 30]. Тромбоциты и микрочастицы – мембранные фрагменты тромбоцитов, высвобождаемые при стимуляции, могут непосредственно взаимодействовать с нейтрофилами и усиливать фагоцитоз различных бактерий, включая *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Neisseria meningitidis и Streptococcus pyogenes* [31]. Возрастающее значение тромбоцитов в противомикробном ответе подробно рассмотрено в обзоре M.R. Yeaman [32].

Тромбоциты являются ключевыми участниками врожденного и адаптивного иммунного ответа. Активированные тромбоциты выделяют важный ростовой фактор – TGF-β1, интерлейкин-1 бета (IL-1β) и другие цитокины, регулирующие иммунный ответ организма [33]. Особого внимания заслуживают контактные взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами. Признанные в качестве ключевых участников воспалительных реакций, тромбоциты способны взаимодействовать практически со всеми иммунными клетками. В настоящее время установлено, что тромбоциты могут взаимодействовать с нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами и лимфоцитами [34].

Кроме того, различные типы лейкоцитов, включая Т-клетки, экспрессируют CD40L и PSGL, которые могут взаимодействовать с соответствующими им рецепторами на поверхности тромбоцитов. Тромбоциты могут активно модулировать иммунные ответы путем выделения таких иммунных медиаторов, как тромбоцитарный CD40L, который

высвобождается в кровообращение при активации тромбоцитов. Взаимодействие CD40 и его лиганда (CD40L) является центральным в иммунном ответе и воспалении. CD154, также известный как CD40-лиганд, представляет собой мощную секреторную молекулу, которая вызывает активацию лимфоцитов, что было признано многочисленными исследованиями, в которых говорилось о его значимости для потенцирования адаптивного иммунного ответа [35]. Тромбоциты являются основным источником CD154, выделяемого после активации агониста тромбоцитов [36].

Тромбоциты оказывают влияние на функцию лимфоцитов через прямой межклеточный контакт и/или растворимые медиаторы. Кровяные пластинки усиливают адгезию и клеточную миграцию Т-хелперов, Т-киллеров, натуральных киллеров и В-клеток. Тромбоциты также комплексно влияют на другие функциональные аспекты субпопуляций лимфоцитов. Они могут уменьшать секрецию цитокинов и иммуносупрессивный ответ Т-хелперов, увеличивать клеточную пролиферацию Т-киллеров и их цитотоксичность [34]. Кровяные пластинки стимулируют изотипирование и продукцию антител В-клетками, а также повышают эффективность цитолитической активности натуральных киллеров. С другой стороны, лимфоциты могут регулировать тромбоцитарную агрегацию и секрецию, а при иммунодефиците угнетать эффекторную функцию тромбоцитов.

Кроме этого, тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия могут способствовать иммунной защите, стимулируя образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию. NETs – особый вид ловушки, образованный деконденсированными волокнами хроматина с антимикробными факторами, освобождаемыми из гранул. Нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входит ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза. Молекулярные механизмы, связывающие продукцию активных форм кислорода с деконденсацией хроматина и его объединением с антимикробными белками, пока недостаточно изучены. Основной функцией NET является поглощение и уничтожение патогенов [37].

Тромбоциты при активации отщепляют липидные микрочастицы, также называемые микровезикулами. Рецепторы на их поверхности сконцентрированы, и поэтому эти частицы обладают колоссальной прокоагулянтной активностью: их поверхность в 50–100 раз более активна, чем поверхность активированных тромбоцитов [38]. Недавно различными исследователями показано, что факторы, такие как фактор свертывания FXII [37], тканевые фактор-положительные микрочастицы (MP) [39] и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) [39] способствуют тромбозу, а FXII при этом, по-видимому, играет первостепенную роль [40, 41].

Таким образом, тромбоциты, благодаря экспрессии специфических адгезионных молекул, TLRs, секреции хемокинов, цитокинов и метаболитов активных форм кислорода, способны устанавливать сигнальные и адгезионные взаимосвязи с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами. Это не только определяет их роль в реализации специфического и неспецифического иммунитета, но также формирует связь между процессами тромбогенеза и воспаления [3].

Полученные сведения о различных типах лейкоцитов, субпопуляциях лимфоцитов, адгезивных молекулах, принимающих участие в образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, раскрывают новые возможности для изучения механизмов миграции клеток, развития иммунных реакций, воспаления и тромбоза. Изучение специфики и механизмов тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий при разных заболеваниях позволяет использовать показатели ТЛА для прогнозирования исхода патологического процесса и оценки эффективности проводимой терапии. Подсчет ТЛА осуществляется проточным цитометром FC 500 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Повышенный уровень циркулирующих ТЛА был выявлен при вирусных и бактериальных инфекциях [42].

Циркулирующие ТЛА обнаружены у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и считаются чувствительным маркером активации тромбоцитов. Взаимодействие тромбоцитов-лейкоцитов модулирует инициирование, развитие и прогрессирование атеросклероза. Атеросклероз связан с усилением активации тромбоцитов и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, sCD40L, CXCL4 и CCL5, которые усиливают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и инфильтрацию тканей [43]. Поскольку лейкоциты и, в частности, моноциты, содержат и могут продуцировать тканевой фактор, особенно когда P-селектин связывается с PSGL-1, взаимодействие инициации тромбоцитов и лейкоцитов может иметь важное значение для инициирования коагуляции. Доказана связь между количеством циркулирующих ТЛА и выраженностью атеросклеротического повреждения при остром коронарном синдроме, инсульте и поражении периферических сосудов [44].

Несколько клинических наблюдений подтверждают потенциальную роль взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов при сосудистых заболеваниях. Наличие циркулирующих агрегатов ТЛА в периферической крови у пациентов с нестабильной стенокардией расценивается ранним маркером острого инфаркта миокарда. Формирование ТЛА после ангиопластики коронарной артерии рассматривается как прогностический индекс острой повторной окклюзии [45].

Лабораторные параметры, которые отражают состояние системного воспаления, были исследованы как прогностические биомаркеры при различных онкологических заболеваниях. Эти воспалительные маркеры включали модифицированный прогностический показатель Глазго (mGPS), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) [46].

В работах Ю.А.Витковского и соавт. установлено, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия является объективным показателем, отражающим как состояние иммунитета, так и гемостаза в норме и при патологических состояниях, в том числе онкологии [47].

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) было предложено как независимый фактор прогноза у больных с солидными опухолями, включая колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак яичников [48–53].

Исследованиями M. Kara и соавт. показано, что высокое отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам предсказывает плохой прогноз у пациентов с карциномой гортани, что указывает на решающую роль тромбоцитов в опухолевом росте и инвазии опухолей [54]. Таким образом, все больше доказательств того, что тромбоциты играют центральную роль в воспалении и иммунных реакциях.

Фармакологическая модуляция обеих сторон тромбоза – коагуляционного каскада и активации тромбоцитов имеет большое клиническое значение [55]. Недавние исследования показали, что белки GP IIb/IIIa, P2Y12 и P-селектин, экспрессированные на поверхности тромбоцитов и являющиеся мишенями современных антиагрегантных препаратов, служат мостами в $CD4^+$ лимфоцитарно-тромбоцитарном взаимодействии [56], а их ингибирование влияет также на иммунитет и, изменяя реакцию тромбоцитов на воспаление, снижает смертность от инфекций и сепсиса [57].

Одновременно с этим существенны и продолжают накапливаться доказательства вклада тромбоцитов в прогрессирование рака. Эти данные также согласуются с существующей концепцией о том, что антитромбоцитарные препараты считаются частью адъювантной терапии рака. Ретроспективный анализ больших баз данных пациентов поддерживает противоопухолевый эффект аспирина. Имеются убедительные доказательства противоопухолевой активности аспирина (селективного ингибитора COX-1 и COX-2), который подавляет функцию тромбоцитов, образование простагландина и тромбоксана, что приводит к блокаде провоспалительных и увеличению секреции противовоспалительных медиаторов [58].

Ретроспективный анализ больших популяций пациентов, ежедневно принимающих аспирин, выявил аспирин-зависимый профилактический эффект при некоторых видах рака. Многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования показали, что регулярное использование аспирина связано с уменьшением риска развития колоректального рака, рака пищевода, молочной железы, легкого, предстательной железы, печени и кожи [59].

Данные N.M.Cooke. и соавт. свидетельствуют о том, что антиагреганты-ингибиторы P2Y12 могут снижать метастазирование опухоли при определенных видах рака [60].

Таким образом, получено все больше доказательств того, что тромбоциты играют центральную роль в воспалении и иммунных реакциях.

Список литературы

1. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2725-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494468

2. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. Int J Lab Hematol. 2013 Jun;35(3):254-61. DOI: 10.1111/ijlh.12084.

3. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Dec;23(12):2131-7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC

4. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. Nature. 2006 May 25;441(7092):431-6. DOI: 10.1038/nature04870

5. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А. Профилактика тромбозов в онкогинекологии. Онкогинекология. 2013;2:64-72.
6. Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. Front Cell Dev Biol. 2017 Jan 5;4:147. DOI: 10.3389/fcell.2016.00147
7. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol. 2013 Jun 10;201(6):785-96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
8. Lindemann S, Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. Semin Thromb Hemost. 2007 Mar;33(2):144-50.
9. Kapur R, Semple JW. Platelets as immune-sensing cells. Blood Adv. 2016 Nov 22;1(1):10-14. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000067
10. Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. Nat Struct Mol Biol. 2009 Sep;16(9):961-6. DOI: 10.1038/nsmb.1651
11. Rosenwald IB, Pechet L, Han A, Lu L, Pihan G, Woda B, et al. Expression of translation initiation factors eIF-4E and eIF-2alpha and a potential physiologic role of continuous protein synthesis in human platelets. Thromb Haemost. 2001 Jan;85(1):142-51.
12. Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-Dependent Protein Synthesis by Activated Platelets New Pathways to Altered Phenotype and Function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):s17-24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160218.
13. Солпов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии: диссертация … доктора медицинских наук: 03.03.01. Чита, 2015, 233 с.
14. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. Science. 2010 Apr 30;328(5978):562-4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
15. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost. 2013 Jan;11(1):2-16. DOI: 10.1111/jth.12045
16. Fox JE. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. Thromb Haemost. 2001 Jul;86(1):198-213.
17. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. Transfus Med Hemother. 2016 Mar;43(2):78-88. DOI: 10.1159/000444807.
18. Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataullakhanov FI, Panteleev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys J. 2012 May 16;102(10):2261-9. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
19. Lindemann S, Kraemer B, Daub K, Stellos K, Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. Curr Opin Lipidol. 2007 Oct;18(5):566-73. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e
20. Weyrich AS, Lindemann S, Tolley ND, Kraiss LW, Dixon DA, Mahoney TM, et al. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. Semin Thromb Hemost. 2004 Aug;30(4):491-8. DOI: 10.1055/s-2004-833484
21. Golebiewska EM, Alastair W. Poole Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Rev. 2015 May;29(3):153-62. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003
22. De Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. J Thromb Haemost. 2016 Aug;14(8):1498-506. DOI: 10.1111/jth.13383.
23. McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2008 Jun;8(2):99-117.
24. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. Trends Immunol. 2004 Sep;25(9):489-95. DOI: 10.1016/j.it.2004.07.003
25. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. Thromb Res. 2011 Mar;127(3):184-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.010
26. Stark RJ, Aghakasiri N, Rumbaut RE. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (Tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. PLoS One. 2012;7(7):e41254. DOI: 10.1371/journal.pone.0041254
27. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. Infect Immun. 2002 Dec;70(12):6524-33.
28. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. Cell Mol Life Sci. 2010 Feb;67(4):513-23. DOI: 10.1007/s00018-009-0207-z
29. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. Blood. 2005 Oct 1;106(7):2417-23. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0916
30. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Nov;28(11):1920-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417.
31. Hurley SM, Kahn F, Nordenfelt P, Morgelin M, Sorensen OE, Shannon O. Platelet-dependent neutrophil function is dysregulated by m protein from Streptococcus pyogenes. Infect Immun. 2015 Sep;83(9):3515-25. DOI: 10.1128/IAI.00508-15.
32. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. Nat Rev Microbiol. 2014 Jun;12(6):426-37. DOI: 10.1038/nrmicro3269
33. Fujimi S, Mac Conmara PM, Maung AA, Yan Zang, Mannick JA, Lederer JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. Blood. 2006 Jun 1;107(11):4399-406. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3776
34. Li N. Platelet– lymphocyte cross–talk. J Leukoc Biol. 2008 May;83(5):1069-78. DOI: 10.1189/jlb.0907615.
35. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. Immunol Rev. 2009 May;229(1):152-72. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
36. Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38

mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Dec;30(12):2424-33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.216143

37. Brinkmann V, Rechard U, Goosmann C. Neutrophil extracellulartraps kill bacteria. Science. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385

38. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100 - fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. Thromb Haemost. 2007 Mar;97(3):425-34.

39. Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. Circ Res. 2011 May 13;108(10):1284-97. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.

40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 7;107(36):15880-5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.

41. Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. Clinical Nutrition. 2017;36:216.

42. Hottz ED, Medeiros-de-Moraes IM, Vieira-de-Abreu A, de Assis EF, Vals-de-Souza R, Castro-Faria-Neto HC, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. J Immunol. 2014 Aug 15;193(4):1864-72. DOI: 10.4049/jimmunol.1400091

43. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schabbauer G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Mar;34(3):571-80. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302919

44. Maloney SF, Brass LF, Diamond SL. P2Y12 or P2Y1 inhibitors reduce platelet depositionin a microfluidic model of thrombosis while apyrase lacks efficacy under flow conditions. Integr Biol (Camb). 2010 Apr;2(4):183-92. DOI: 10.1039/b919728a

45. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? J Am Coll Cardiol. 1996 Aug;28(2):345-53. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00164-7

46. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010 Jan;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136

47. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006;8(5-6):745-53.

48. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2015 Sep;30(9):1165-71. DOI: 10.1007/s00384-015-2276-9.

49. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. Int J Cancer. 2016 Jul 1;139(1):164-70. DOI: 10.1002/ijc.30060

50. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg. 2010 Aug;200(2):197-203. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041.

51. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. Cancer Biomark. 2015;15(6):899-907. DOI: 10.3233/CBM-150534

52. Xiaobin Gu, Xian-Shu Gao, Ming Cui, Mu Xie, Chuan Peng, Yun Bai, et al. Clinico-pathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. Oncotarget. 2016 Nov 1;7(44):72276-72289. DOI: 10.18632/oncotarget.10848

53. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Jul;23(7):1204-12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146

54. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Jan;274(1):535-542. DOI: 10.1007/s00405-016-4250-8

55. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. Br J Anaesth. 2016 Sep;117 Suppl 2:ii74-ii84. DOI: 10.1093/bja/aew214.

56. Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, Brill G, Koltakov A, Farzam N, et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. Thromb Haemost. 2006 May;95(5):815-21.

57. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(6):431-42.

58. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. Health Technol Assess. 2013 Sep;17(43):1-253. DOI: 10.3310/hta17430.

59. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Doss DB. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep. 2005 Apr;13(4):559-83.

60. Cooke NM, Spillane CD, Shils O, O'Leary J, Kenny D. Aspirin and P2Y12 inhibition attenuate platelet-induced ovarian cancer cell invasion. BMC Cancer. 2015 Sep 9;15:627. DOI: 10.1186/s12885-015-1634-x.

References

1. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2725-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.494468
2. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. Int J Lab Hematol. 2013 Jun;35(3):254-61. DOI: 10.1111/ijlh.12084.
3. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Dec;23(12):2131-7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
4. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. Nature. 2006 May 25;441(7092):431-6. DOI: 10.1038/nature04870
5. Obukhova OA, Kashiya ShR, Kourmukov IA. Thrombosis prevention in oncogynecology. Oncogynecology. 2013;2:64-72. (In Russian).
6. Meikle CKS, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA, Worth RG. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. Front Cell Dev Biol. 2017 Jan 5;4:147. DOI: 10.3389/fcell.2016.00147
7. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol. 2013 Jun 10;201(6):785-96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
8. Lindemann S, Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. Semin Thromb Hemost. 2007 Mar;33(2):144-50.
9. Kapur R, Semple JW. Platelets as immune-sensing cells. Blood Adv. 2016 Nov 22;1(1):10-14. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000067
10. Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. Nat Struct Mol Biol. 2009 Sep;16(9):961-6. DOI: 10.1038/nsmb.1651
11. Rosenwald IB, Pechet L, Han A, Lu L, Pihan G, Woda B, et al. Expression of translation initiation factors eIF-4E and eIF-2alpha and a potential physiologic role of continuous protein synthesis in human platelets. Thromb Haemost. 2001 Jan;85(1):142-51.
12. Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-Dependent Protein Synthesis by Activated Platelets New Pathways to Altered Phenotype and Function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):s17-24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160218.
13. Solpov AV. Thrombocyte-leukocyte adhesion in norm and pathology. Dissertation. Chita, 2015, 233 p. (In Russian).
14. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. Science. 2010 Apr 30;328(5978):562-4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
15. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost. 2013 Jan;11(1):2-16. DOI: 10.1111/jth.12045
16. Fox JE. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. Thromb Haemost. 2001 Jul;86(1):198-213.
17. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. Transfus Med Hemother. 2016 Mar;43(2):78-88. DOI: 10.1159/000444807.
18. Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataullakhanov FI, Panteleev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys J. 2012 May 16;102(10):2261-9. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
19. Lindemann S, Kraemer B, Daub K, Stellos K, Gawaz M. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. Curr Opin Lipidol. 2007 Oct;18(5):566-73. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e
20. Weyrich AS, Lindemann S, Tolley ND, Kraiss LW, Dixon DA, Mahoney TM, et al. Change in protein phenotype without a nucleus: translational control in platelets. Semin Thromb Hemost. 2004 Aug;30(4):491-8. DOI: 10.1055/s-2004-833484
21. Golebiewska EM, Alastair W. Poole Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Rev. 2015 May;29(3):153-62. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003
22. McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2008 Jun;8(2):99-117.
23. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: signaling cells in the immune continuum. Trends Immunol. 2004 Sep;25(9):489-95. DOI: 10.1016/j.it.2004.07.003
24. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis. Thromb Res. 2011 Mar;127(3):184-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.010
25. Stark RJ, Aghakasiri N, Rumbaut RE. Platelet-derived Toll-like receptor 4 (Tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia. PLoS One. 2012;7(7):e41254. DOI: 10.1371/journal.pone.0041254
26. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. Infect Immun. 2002 Dec;70(12):6524-33.
27. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. Cell Mol Life Sci. 2010 Feb;67(4):513-23. DOI: 10.1007/s00018-009-0207-z
28. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. Blood. 2005 Oct 1;106(7):2417-23. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0916
29. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Nov;28(11):1920-7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417.
30. Hurley SM, Kahn F, Nordenfelt P, Morgelin M, Sorensen OE, Shannon O. Platelet-dependent neutrophil function is dysregulated by m protein from Streptococcus pyogenes. Infect Immun. 2015 Sep;83(9):3515-25. DOI: 10.1128/IAI.00508-15.
31. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. Nat Rev Microbiol. 2014 Jun;12(6):426-37. DOI: 10.1038/nrmicro3269
32. Fujimi S, Mac Conmara PM, Maung AA, Yan Zang, Mannick JA, Lederer JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. Blood. 2006 Jun 1;107(11):4399-406. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3776
33. Li N. Platelet– lymphocyte cross–talk. J Leukoc Biol. 2008 May;83(5):1069-78. DOI: 10.1189/jlb.0907615.
34. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. Immunol Rev. 2009 May;229(1):152-72. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.

35. Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Dec;30(12):2424-33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.216143

36. Brinkmann V, Rechard U, Goosmann C. Neutrophil extracellulartraps kill bacteria. Science. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385

37. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100 - fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. Thromb Haemost. 2007 Mar;97(3):425-34.

38. De Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. J Thromb Haemost. 2016 Aug;14(8):1498-506. DOI: 10.1111/jth.13383.

39. Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. Circ Res. 2011 May 13;108(10):1284-97. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.

40. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 7;107(36):15880-5. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.

41. Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. Clinical Nutrition. 2017;36:216.

42. Hottz ED, Medeiros-de-Moraes IM, Vieira-de-Abreu A, de Assis EF, Vals-de-Souza R, Castro-Faria-Neto HC, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. J Immunol. 2014 Aug 15;193(4):1864-72. DOI: 10.4049/jimmunol.1400091

43. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schabbauer G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Mar;34(3):571-80. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302919

44. Maloney SF, Brass LF, Diamond SL. P2Y12 or P2Y1 inhibitors reduce platelet depositionin a microfluidic model of thrombosis while apyrase lacks efficacy under flow conditions. Integr Biol (Camb). 2010 Apr;2(4):183-92. DOI: 10.1039/b919728a

45. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? J Am Coll Cardiol. 1996 Aug;28(2):345-53. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00164-7

46. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010 Jan;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136

47. Vitkovsky YuA, Kuznick BI, Solpov AN. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. Medical Immunology. 2006;8(5-6):745-53. (In Russian).

48. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2015 Sep;30(9):1165-71. DOI: 10.1007/s00384-015-2276-9.

49. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3,720 patients. Int J Cancer. 2016 Jul 1;139(1):164-70. DOI: 10.1002/ijc.30060

50. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg. 2010 Aug;200(2):197-203. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.041.

51. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. Cancer Biomark. 2015;15(6):899-907. DOI: 10.3233/CBM-150534

52. Xiaobin Gu, Xian-Shu Gao, Ming Cui, Mu Xie, Chuan Peng, Yun Bai, et al. Clinico-pathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. Oncotarget. 2016 Nov 1;7(44):72276-72289. DOI: 10.18632/oncotarget.10848

53. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Jul;23(7):1204-12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146

54. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Jan;274(1):535-542. DOI: 10.1007/s00405-016-4250-8

55. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. Br J Anaesth. 2016 Sep;117 Suppl 2:ii74-ii84. DOI: 10.1093/bja/aew214.

56. Solpov A, Shenkman B, Vitkovsky Y, Brill G, Koltakov A, Farzam N, et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. Thromb Haemost. 2006 May;95(5):815-21.

57. Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of platelets and antiplatelet therapy in cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(6):431-42.

58. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. Health Technol Assess. 2013 Sep;17(43):1-253. DOI: 10.3310/hta17430.

59. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Doss DB. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep. 2005 Apr;13(4):559-83.

60. Cooke NM, Spillane CD, Shils O, O'Leary J, Kenny D. Aspirin and P2Y12 inhibition attenuate platelet-induced ovarian cancer cell invasion. BMC Cancer. 2015 Sep 9;15:627. DOI: 10.1186/s12885-015-1634-x.

Информация об авторах:

Свиридова Светлана Петровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии №1
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сомонова Оксана Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кашия Шалва Робертович, к.м.н., заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сотников Анатолий Вячеславович, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации
ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»

Information about authors:

Svetlana P. Sviridova, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the ICU №1, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia

Oksana V. Somonova, MD, PhD, DSc, leading researcher of the clinical diagnostic laboratory, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia.

Shalva R. Kashiya, MD, PhD, head of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia

Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher of the department of functional diagnosis, intensive care and rehabilitation, N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia

Anatolii V. Sotnikov, MD, PhD, DSc, head of the department of ICU, N.N.Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics