

ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Павлов О.В.¹, Чепанов С.В.¹, Селютин А.В.¹, Сельков С.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Тромбоциты не только являются важнейшими участниками процессов тромбообразования и свертывания крови, но и обладают иммунорегуляторными свойствами, представляя собой связующее звено между системой гемостаза и иммунной системой. Морфофункциональные характеристики тромбоцитов обеспечивают постоянное мониторирование состояния кровеносной системы, выявление угроз различного характера, формирование ответа и вовлечение в него в том числе иммунокомпетентных клеток. Дистантные межклеточные взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами осуществляются посредством иммунорегуляторных молекул, которые наряду с факторами коагуляции и тромбообразования выделяются в результате активации и дегрануляции тромбоцитов. Продуцируемые активированными тромбоцитами хемокины, цитокины, ростовые факторы, некоторые из которых синтезируются *de novo*, оказывают модулирующее действие на функции клеток врожденного и адаптивного звена иммунной системы. Активированные тромбоциты вступают в непосредственный контакт с иммунокомпетентными клетками, в результате чего формируются гетеротипические агрегаты – тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы, – которые наряду с форменными элементами крови циркулируют в кровеносной системе. Образование и стабилизация агрегатов осуществляются за счет взаимодействия различных молекул, экспрессируемых на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, главную роль среди которых играет пара Р-селектин (CD62P) – PSGL-1 (CD162). Наиболее многочисленными являются комплексы тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, при этом тромбоцитарно-моноцитарные комплексы отличаются наибольшей стабильностью. Микровезикулы тромбоцитарного происхождения также вступают во взаимодействие с лейкоцитами с образованием гетеротипических агрегатов и предположительно оказывают модулирующее воздействие на функции иммунных клеток посредством переноса не кодирующих молекул РНК. Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов приводит к взаимной активации тромбоцитов и лейкоцитов. Под действием тромбоцитов и тромбоцитарных микровезикул в моноцитах и нейтрофилах происходит усиление секреции цитокинов и реактивных форм кислорода, фагоцитарной активности, индуцируется образование нейтрофильной внеклеточной ловушки и прокоагулянтный фенотип моноцитов. Тромбоциты оказывают регуляторное влияние на дифференцировку моноцитов, усиливают адгезию и трансмиграцию лимфоцитов и НК-клеток. В очагах воспаления тромбоциты способ-

Адрес для переписки:

Павлов Олег Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 328-98-50.
Факс: 8 (812) 323-75-45.
E-mail: ovpavlov@hotmail.com

Address for correspondence:

Pavlov Oleg V.
D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Medicine
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Mendeleevskaya Line, 3.
Phone: 7 (812) 328-98-50.
Fax: 7 (812) 323-75-45.
E-mail: ovpavlov@hotmail.com

Образец цитирования:

О.В. Павлов, С.В. Чепанов, А.В. Селютин, С.А. Сельков
«Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия:
иммунорегуляторная роль и патофизиологическое
значение» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24,
№ 5. С. 871-888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511
© Павлов О.В. и соавт., 2022

For citation:

O.V. Pavlov, S.V. Chepanov, A.V. Selutin, S.A. Selkov
“Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role
and pathophysiological relevance”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 5,
pp. 871-888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511
DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511

ствуют экстравазации и инфильтрации лейкоцитов в поврежденные участки тканей. Нарушения во взаимодействии тромбоцитов с клетками эндотелия сосудов и клетками иммунной системы могут лежать в основе различных патологических состояний. Повышенный уровень циркулирующих тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов наблюдается при многих патологических состояниях, в числе которых сердечно-сосудистые и респираторно-легочные заболевания, заболевания почек, заболевания печени, сахарный диабет, репродуктивные патологии, бактериальные и вирусные инфекции. Изучение тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий необходимо для уточнения патогенеза и выработки новых терапевтических подходов к лечению этих заболеваний.

Ключевые слова: тромбоциты, лейкоциты, тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы, иммуномодуляция, патология

PLATELET-LEUKOCYTE INTERACTIONS: IMMUNOREGULATORY ROLE AND PATHOPHYSIOLOGICAL RELEVANCE

Pavlov O.V.^a, Chepanov S.V.^a, Selutin A.V.^a, Selkov S.A.^{a, b}

^a D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Blood platelets are the central players in thrombosis and blood coagulation. Moreover, they also exhibit immunoregulatory properties and bridge hemostasis and immunity. Morphological and functional characteristics of the platelets ensure continuous surveillance for the vascular system, recognition of different hazards, development of appropriate response and recruitment of immune cells. Indirect platelet-leukocyte interactions are mediated by immunoregulatory molecules that are released, along with coagulation and thrombosis factors in the course of platelet activation and degranulation. Chemokines, cytokines, growth factors, some of which are synthesized *de novo*, are released from activated platelets and modulate cellular functions, thus modulating both innate and adaptive immune response. Activated platelets enter contacts with immune cells to form heterotypic aggregates, i.e., platelet-leukocyte complexes that reside in blood circulation along with other blood cells. The aggregate formation and stabilization is mediated by interaction between the molecules expressed on the surface of platelets and leukocytes, in particular, P-selectin (CD62P) and PSGL-1 (CD162). Platelet-monocyte and platelet-neutrophil complexes are most abundant, with platelet-monocyte aggregates being most stable. Moreover, the platelet-derived microvesicles also interact with leukocytes to form heterotypic aggregates, thus, probably, modulating the immune cell functions *via* transfer of non-coding RNA molecules. Formation of platelet-leukocyte complexes results into mutual activation of platelets and leukocytes. Platelets and platelet-derived microvesicles stimulate phagocytic activity, cytokine secretion, and generation of reactive oxygen species in monocytes and neutrophils, inducing formation of neutrophilic extracellular traps and procoagulant phenotype in monocytes. The blood platelets regulate monocyte differentiation, promote adhesion, as well as transmigration of lymphocytes and NK cells. At the sites of inflammation, platelets enhance extravasation and infiltration of leukocytes into the damaged tissue. Impaired interactions of platelets with endothelial layer and immune cells may underlie pathogenic conditions. Increased level of circulating platelet-leukocyte complexes is observed in various disorders including cardiovascular diseases, acute ischemic stroke, respiratory disorders, renal pathologies, liver diseases, diabetes, reproductive disorders, bacterial and viral infections. Further studies of platelet-leukocyte interactions are warranted to unveil pathogenic mechanisms and to develop new therapeutic approaches.

Keywords: platelets, leukocytes, platelet-leukocyte complexes, immunomodulation, pathology

Статья подготовлена в рамках выполнения ФНИ № 1021062812133-0-3.2.2 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Введение

Тромбоциты играют центральную роль в системе гемостаза. При повреждении кровеносного сосуда тромбоциты первыми оказываются в зоне поражения и активируются в при контакте с поврежденным эндотелием. Это приводит к привлечению новых тромбоцитов, их активации,

агрегации и формированию тромба, предотвращающего кровопотерю. Процесс тромбообразования самым тесным образом оказывается связан с воспалением и иммунным ответом. Помимо того, что тромбоциты сами обладают функцией иммунной защиты, они способствуют привлечению и перемещению иммунокомпетентных клеток в места повреждения и воспаления. В последнее время все большее внимание привлекают иммуномодуляторные свойства тромбоцитов. Активированные тромбоциты и тромбоцитарные микрочастицы могут взаимодействовать с лейкоцитами, что приводит к их взаимной стимуляции. Тромбоциты способны модулировать эффекторные функции лейкоцитов, стимулировать их экстравазацию и дифференцировку, а также усиливать или ослаблять секрецию цитокинов. Одной из форм взаимодействия тромбоцитов с клетками иммунной системы является образование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов (ТЛК). Имеющиеся данные об изменениях уровня ТЛК в системной циркуляции при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях указывают на возможную патогенетическую роль этих межклеточных образований. Комплексы, образованные тромбоцитами и разными типами иммунокомпетентных клеток, представляют собой и биомаркер активации тромбоцитов, и объект терапевтического воздействия при лечении различных патологических состояний.

Тромбоциты — «патрульные» кровеносной системы

Тромбоциты являются наиболее мелкими (диаметр 2-5 мкм) и вторыми после эритроцитов по численности ($2-4 \times 10^5$ в микролитре) форменными элементами крови. Кровяные пластинки были открыты и описаны в середине девятнадцатого века. Само название «тромбоцит», данное в 1901 г., говорит об участии этих клеток в процессах тромбообразования и гемокоагуляции, т. е. в поддержании системы гемостаза. Долгое время эти функции считались основными, и результаты многочисленных исследований тромбоцитов рассматривались, главным образом, с точки зрения их гемостатической роли. Однако первые два десятилетия двадцатого века ознаменовались существенными изменениями в представлениях о свойствах и функциях тромбоцитов. В первую очередь, это касается признания того факта, что тромбоциты являются активными участниками иммунных и воспалительных реакций, в которых нередко играют иницирующую роль, выступая как факторы врожденного иммунитета, обладающие эффекторными и регуляторными свойствами [1, 2, 28, 62, 79, 106].

Показано, что тромбоциты вступают в непосредственный контакт с инфекционным агентом,

осуществляя нейтрализацию и интернализацию бактерий и вирусов [141, 146] и самостоятельно уничтожают внутриклеточных паразитов [95, 96].

Иммунорегуляторная роль тромбоцитов представляет особый интерес как в физиологическом, так и в патофизиологическом аспекте. Взаимодействие тромбоцитов с иммунокомпетентными клетками является связующим звеном между процессами тромбообразования и гемокоагуляции с одной стороны и воспалительными и иммунными реакциями с другой, т. е. между системой гемостаза и иммунной системой. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований дают основания предполагать, что нарушения во взаимодействии тромбоцитов с клетками эндотелия сосудов и клетками иммунной системы могут лежать в основе различных патологических состояний, и изучение клеточно-молекулярных механизмов этих взаимодействий будет способствовать развитию новых подходов к диагностике и лечению этих заболеваний.

Для описания тесной связи между патогенетическими механизмами тромбообразования и воспаления, обуславливающими ряд патологических состояний, было введено понятие тромбовоспаления (*thrombo-inflammation*), которое предполагает взаимное влияние эндотелиальных клеток, системы гемостаза и иммунной системы [97]. При таких заболеваниях, как тромбоз глубоких вен, атеросклероз, сепсис и др., воспаление вызывает тромбоз, который, в свою очередь, усиливает воспалительный ответ [106].

Морфофункциональные особенности тромбоцитов позволяют им проводить непрерывное мониторирование всех участков кровеносной системы и делают их практически идеальными «патрульными», которые обладают широким набором средств детекции для отслеживания разнообразных угроз и средств сигнализации для вовлечения других клеток в процесс ликвидации этой угрозы и ее последствий. Совокупность характеристик тромбоцитов (малые размеры, автономность, оснащенность, мобильность, маневренность и вездесущность) дает основание провести аналогию с искусственными беспилотными летательными аппаратами (дронами) [79].

Тромбоциты обладают удивительно широким набором рецепторных молекул, с помощью которых улавливают разнообразные сигналы микроокружения и сигналы опасности, исходящие от поврежденных клеток и тканей собственного организма или от проникшего в организм инфекционного агента. В соответствии с разной природой улавливаемых сигналов и различиями в вызываемых ими биологических эффектах, можно выделить группы рецепторов, участвующих пре-

имущественно в гемостатических или иммунных реакциях [79].

К первым относятся молекулы, детектирующие повреждения сосудов, взаимодействующие с компонентами коагуляционного каскада и обеспечивающие адгезию тромбоцитов друг к другу и к внеклеточному матриксу. Это гликопротеиновый комплекс GPIb-IX-V, являющийся основным рецептором фактора фон Виллебранда и механорецептором [26, 64], интегрин $\alpha 2\beta 1$ и гликопротеин GPVI (связываются с коллагеном), интегрин $\alpha 1\text{Ib}\beta 3$ (связывается с фибриногеном), $\alpha 2\beta 2$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha \nu\beta 3$, рецепторы тромбина PAR-1 и PAR-4, рецептор лектинового типа CLEC-2, взаимодействующий с подоплатином, который экспрессируется эндотелиальными клетками лимфатических сосудов.

Вовлечение тромбоцитов в иммунный ответ опосредовано рецепторами различной специфичности, многие из которых характерны для иммунокомпетентных клеток. К ним относятся Toll-like рецепторы, участвующие в распознавании консервативных структур патогенов (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR9), рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (Fc α RI, Fc RI, Fc γ RIIa), к активированным компонентам комплемента и их фрагментам (C1qR, C3aR, C5aR), рецепторы хемокинов (CCR1, CCR3, CCR4, CXCR4, CX3CR1), рецепторы сиаловых кислот (Siglec-7, Siglec-9, Siglec-11) и др.

Важнейшую роль в активации тромбоцитов играют пуриnergические рецепторы P2Y1, P2Y12 и P2X1, которые связывают молекулы АДФ и АТФ, высвобождающиеся из поврежденных клеток и из плотных гранул тромбоцитов [32, 48].

Тромбоциты первыми мобилизуются в место повреждения кровеносного сосуда, представляя собой наиболее многочисленную популяцию воспалительных клеток, которые реагируют на механическую травму или инфекцию и играют ключевую роль в регуляции формирующегося иммунного ответа. Регуляторная функция тромбоцитов реализуется либо дистантно, посредством выделения растворимых медиаторов, обладающих иммуномодуляторными эффектами, либо в результате непосредственного контакта и образования межклеточных комплексов тромбоцитов с иммунокомпетентными клетками.

Межклеточные взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов

Дистантное взаимодействие

Получив сигналы, свидетельствующие о повреждении сосуда, тромбоциты активируются и инициируют процесс тромбообразования, запуская каскад коагуляционных реакций. Активация тромбоцитов сопровождается их дегрануляцией, в результате которой происходит высвобождение

различных медиаторов во внешнюю среду, а молекулы, находившиеся на внутренней стороне мембран гранул, оказываются экспонированными на поверхности клеток [107]. Помимо прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, участвующих в регуляции свертывания крови и тромбообразования, активированные тромбоциты секретируют медиаторы воспаления, обладающие иммунорегуляторными свойствами.

Активация тромбоцитов может происходить и под воздействием сигналов иммунной опасности, которые исходят непосредственно от инфекционного агента и распознаются с помощью рецепторов к консервативным структурам микроорганизмов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), либо опосредованы факторами, продуцируемыми иммунокомпетентными клетками (нейтрофильные внеклеточные ловушки, цитокины).

Среди растворимых факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, есть хемокины CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL7, CXCL8, CXCL12, цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, TRAIL, LIGHT, HMGB-1, MIF, ростовые факторы EGF, TGF- β , HGF, BDNF, IGF-1, PDGF, FGF- β , VEGF. Все эти молекулы могут модулировать функции клеток иммунной системы, либо вызывая их активацию, либо ослабляя иммунный ответ. В экспериментах *in vitro* CXCL4 (PF-4) стимулировал фагоцитарную активность моноцитов и выработку ими активных форм кислорода [102], повышал жизнеспособность моноцитов, индуцировал секрецию TNF α и способствовал дифференцировке в макрофаги [113]. Этот же хемокин, а также CCL5 (RANTES) индуцировали секрецию CXCL2 макрофагами [57, 58] и усиливали адгезию моноцитов на активированном эндотелии [136]. Показано, что CXCL12, выделяемый тромбоцитами, оказывает регуляторное воздействие на функции моноцитов, стимулируя их миграцию, адгезию и фагоцитарную активность, повышает жизнеспособность этих клеток, способствует их дифференцировке в M2 макрофаги, и эти эффекты опосредованы рецепторами CXCR4 и CXCR7 [21]. Еще более выраженное влияние на хемотаксис моноцитов оказывал провоспалительный цитокин MIF тромбоцитарного происхождения, который значительно усиливал трансмиграцию и адгезию моноцитов к эндотелию [126, 140]. Секретируемый активированными тромбоцитами TGF- β индуцировал экспрессию Fc γ RIII (CD16) на поверхности моноцитов, что приводило к приобретению этими клетками «неклассического» фенотипа и расширению их эффекторных функций [104]. В то же время активированные тромбоциты посредством TGF- β

повышали жизнеспособность нейтрофилов, подавляя апоптоз этих клеток [16].

Активированные тромбоциты выделяют цитокин HMGB-1, относящийся к сигналам опасности, или аларминам (damage-associated molecular pattern, DAMP), которые способны индуцировать неинфекционный воспалительный ответ. Этот фактор участвует в активации моноцитов и нейтрофилов, вызывая в последних транслокацию миелопероксидазы к клеточной мембране и повышение уровня экспрессии лейкоцитарного β 2-интегрина (CD18), а также формирование внеклеточной ловушки (нетоз) [93]. Образование нейтрофилами внеклеточных ловушек стимулируют и другие продукты активации тромбоцитов – фактор фон Виллебранда и тромбоксан A_2 [18].

Примечательно, что кроме высвобождения уже содержащихся в гранулах медиаторов, тромбоциты способны к синтезу *de novo* IL-1 β и IL-18 посредством молекул мРНК, полученных при отпочковании от родительской клетки – мегакариоцита [4, 27, 83]. Тромбоциты являются основным источником растворимой формы CD40L (sCD40L) – фактора, который индуцирует продукцию активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии нейтрофилами, вызывает активацию макрофагов и модулирует активность цитотоксических Т-лимфоцитов и В-клеток при иммунном ответе на инфекцию [33, 94, 134]. Однако sCD40L может вызывать и противовоспалительный ответ моноцитов, стимулируя выработку ими IL-10 и подавляя продукцию TNF α и IL-6 [45].

Формирование гетеротипических агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами

Активированные тромбоциты вступают в непосредственный контакт с лейкоцитами, результатом чего является образование межклеточных агрегатов (комплексов). Считается, что первичным и определяющим событием в образовании ТЛК является взаимодействие Р-селектина (CD62P), высвобождаемого при активации тромбоцита из альфа-гранул на поверхность плазматической мембраны, с лигандом PSGL-1 (CD162), который конститутивно экспрессируется на поверхности лейкоцитов [131, 150]. Эта основная связь усиливается и стабилизируется за счет взаимодействия гликопротеина тромбоцитов I β α (GPI β α , CD42b) с молекулой MAC-1 (CD11b/CD18) [118], а также CD40 на поверхности лейкоцитов с соответствующим лигандом CD40L (CD154) [131]. Тромбоцитарный комплекс GPIIb/IIIa (CD41/CD61) связывается с MAC-1 через фибриногеновый «мостик» [40], а тромбоспондин опосредует взаимодействие двух молекул CD36, экспрессируемых разными клет-

ками [117]. Кроме этого, еще несколько пар белковых молекул могут участвовать в образовании тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов: ICAM-2 и LFA-1 [133], JAM-C и MAC-1 [111], CD62P и CD15 [77], TREM-1L и TREM-1 [47], CLEC-2 и подоплатин [56], GPVI и CD147 [116].

Среди лейкоцитов наибольшее количество комплексов с тромбоцитами образуют моноциты и нейтрофилы, а наименьшее – В-лимфоциты и NK-клетки, тогда как дендритные клетки и Т-лимфоциты занимают в этой линейке промежуточное положение [114]. Моноциты обладают наибольшей аффинностью к тромбоцитарному CD62P, комплексы тромбоцитов с моноцитами являются более стабильными, чем комплексы с другими лейкоцитами, и составляют основную популяцию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов.

Помимо тромбоцитов во взаимодействие с лейкоцитами могут вступать более мелкие неклеточные образования – микрочастицы (микровезикулы). По данным Fendl и соавт., микрочастицы тромбоцитарного происхождения являются второй по численности популяцией и составляют 20-30% от всех микрочастиц в цельной крови [36]. Как и тромбоциты, тромбоцитарные микрочастицы связываются преимущественно с моноцитами, в меньшей степени с гранулоцитами, практически не взаимодействуя с лимфоцитами, и это связывание зависит от наличия ионов Ca^{2+} [35, 138]. Взаимодействие тромбоцитарных микровезикул с лейкоцитами было продемонстрировано в эксперименте *in vitro*, при этом тканевой фактор передавался с микровезикул на моноциты, но не на гранулоциты [86]. К настоящему времени сложилось представление о тромбоцитарных микровезикулах как об основном переносчике не кодирующих молекул РНК в системе циркуляции [129, 139]. Учитывая способность этих микровезикул связываться с лейкоцитами, можно предположить, что они оказывают модулирующее воздействие на функции лейкоцитов, в первую очередь моноцитов и нейтрофилов, посредством переноса регуляторных РНК.

Модуляция функций иммунных клеток тромбоцитами

Тромбоциты в составе ТЛК модулируют эффекторные функции лейкоцитов и таким образом участвуют в регуляции воспалительного ответа при повреждении или инфекции.

Формирование ТЛК вызывает взаимную активацию и быстрый локальный выброс тромбоцитарных цитокинов и хемокинов. Связывание Р-селектина с PSGL-1 усиливало провоспалительные свойства моноцитов, что выражалось в повышении уровня секреции ими TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, MIP-1 β [127]. По некоторым

данном, для активации моноцитов в составе тромбоцитарно-моноцитарных комплексов (ТМК) необходим RANTES, вырабатываемый тромбоцитами. Под действием RANTES в моноцитах, агрегированных с тромбоцитами, запускались сигнальные процессы и секреция хемокинов, тогда как связывание Р-селектина с PSGL-1 на поверхности моноцита в отсутствие RANTES не приводило к такому эффекту [94]. Тромбоцитарные микрочастицы также вызывали активацию моноцитов, стимулируя в них секрецию C5a компонента комплемента и TNF α [135].

Взаимодействие с активированными тромбоцитами вызывает дегрануляцию нейтрофилов и усиление секреции IL-1 β , IL-8, MMP-9 [151]. Тромбоциты и тромбоцитарные микровезикулы, связываясь с нейтрофилами, усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов в отношении различных бактерий и могут запускать процесс нетоза — особой формы апоптоза, при которой нейтрофилы выбрасывают нити ДНК, образующие сетеподобные структуры и захватывающие внеклеточные бактерии [8, 22, 65, 103]. Индуцированный тромбоцитами ответ нейтрофилов может формироваться не только при бактериальной, но и при вирусной инфекции [63]. Кроме того, нетоз индуцируется и при стерильном воспалении под воздействием классических активаторов тромбоцитов, таких как тромбин, АДФ, арахидоновая кислота, коллаген [18, 19, 20, 93].

Как и под действием секреторных молекул тромбоцитов, защитные свойства нейтрофилов и моноцитов усиливаются при непосредственном контакте с тромбоцитами за счет стимуляции продукции и высвобождения эффективных антибактериальных факторов — реактивных форм кислорода и миелопероксидазы [72, 114]. Образование высокотоксичных продуктов окислительного взрыва позволяет осуществлять более эффективную деструкцию фагоцитированного патогена. Однако этот феномен имеет и обратную сторону — повреждающее действие на клетки и ткани хозяина. И тромбоциты могут играть протективную роль в этом процессе, предотвращая повреждение тканей путем секвестрации эластазы, выделяемой активированными нейтрофилами [44].

Кроме того, известно, что многие патологические состояния сопровождаются явлениями воспаления и оксидативного стресса, при которых баланс между оксидантами и антиоксидантами в организме нарушен в сторону преобладания субстанций, обладающих окислительными свойствами. Такое состояние способствует агрегации тромбоцитов и, возможно, формированию ими гетеротипических агрегатов с лейкоцитами. Так, например, у пациентов с инфарктом миокар-

да повышение уровня биомаркера перекисного окисления липидов малонового диальдегида сопровождалось увеличением количества комплексов тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, но не с лимфоцитами [55].

В очагах воспаления тромбоциты способствуют экстравазации и инфильтрации лейкоцитов в поврежденные участки тканей. Прикрепляясь к активированному эндотелию, тромбоциты обеспечивают роллинг лейкоцитов посредством гликопротеинов GPIb и GPIIb/IIIa, взаимодействующих с MAC-1 [49, 122]. Тромбоциты усиливают адгезию и роллинг нейтрофилов за счет CD62P и CXCR2 [29, 73]. Для трансмиграции нейтрофила необходимо взаимодействие PSGL-1 или MAC-1 с тромбоцитарным Р-селектином, а затем связывание CD40 с sCD40L [29, 75, 105]. Взаимодействие активированного тромбоцита с нейтрофилом вызывает поляризацию рецепторов, что является подготовкой к трансэндотелиальной миграции [124].

Активированные нейтрофилы посредством секреторируемых хемокинов привлекают моноциты, в то время как активированные тромбоциты, непосредственно взаимодействуя с моноцитами, стимулируют экспрессию CD40, CD162, CD11b и CCR2 на их поверхности [9, 120]. Это, в свою очередь, способствует образованию новых тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов и привлечению новых моноцитов на поверхность эндотелия [6, 120]. Связывание с тромбоцитами повышает уровень экспрессии и активации β 1- и β 2-интегринов в моноцитах и тем самым усиливает их адгезию к активированному эндотелию и трансэндотелиальную миграцию [23]. В дополнение к прямому взаимодействию тромбоцитов с моноцитами тромбоцитарные хемокины CXCL4, CCL5, MIF также стимулируют адгезию моноцитов к активированному эндотелию [126, 136, 140].

Результатом взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами может быть не только развитие воспалительного ответа, но и обратный, противовоспалительный эффект, например усиление продукции липоксина A4, который подавляет адгезию и трансмиграцию нейтрофилов [15].

Тромбоциты оказывают регуляторное влияние на дифференцировку, поляризацию и функциональную активность моноцитов. У человека классифицируют три субпопуляции моноцитов, основываясь на экспрессии антигенов CD14 и CD16: классические (CD14⁺⁺/CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺/CD16⁺) и неклассические (CD14⁺/CD16⁺⁺). Классические моноциты являются основной фракцией, составляя 80-90% всех моноцитов, и обладают высокой фагоцитирующей способностью. Минорные субпопуляции промежуточных и неклассических моноцитов

характеризуются провоспалительным фенотипом и участием в аутоиммунных и воспалительных процессах. Большинство исследований свидетельствует о том, что тромбоциты предпочитают связываться с промежуточными и/или неклассическими моноцитами [5, 85, 142] и способствуют изменению фенотипа классических (CD16⁻) моноцитов в сторону неклассических (CD16⁺) форм [9, 104]. При ревматоидном артрите формирование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов способствовало увеличению субпопуляции промежуточных (CD14⁺⁺/CD16⁺/CCR2⁺) моноцитов за счет повышенной экспрессии CD147 на активированных тромбоцитах [110]. Поскольку в промежуточных моноцитах были повышены уровни продукции TNF α , IL-6 и MMP-9, это может означать сдвиг в сторону воспалительной реакции. Промежуточные моноциты в большей степени взаимодействуют и с микрочастицами тромбоцитарного происхождения. В свежезабранной крови 16,6% промежуточных моноцитов образовывали комплексы с тромбоцитарными микровезикулами, тогда как для классических и неклассических моноцитов эти показатели составляли 5,5% и 3,5% соответственно [138].

Тромбоциты также индуцируют прокоагулянтный фенотип моноцитов. В крови моноциты являются основным источником тканевого фактора, который играет ключевую роль в инициации внешнего пути свертывания крови. В результате прямого контакта с тромбоцитами и при посредстве секретиремого тромбоцитами CXCL4 моноциты начинают экспрессировать тканевый фактор (CD142) [41, 67]. Обнаружено повышенное связывание фактора свертывания крови Ха и фибриногена с поверхностью моноцитов, которые образуют межклеточные агрегаты с тромбоцитами [11]. Таким образом, ТМК могут участвовать в процессах тромбообразования и воспаления.

Активированные тромбоциты взаимодействуют с лимфоцитами, хотя и в меньшей степени, чем с моноцитами и нейтрофилами. В этом взаимодействии участвуют CD62P, GPIIb/IIIa и CD40L [81]. На эффекторные функции лимфоцитов наибольшее влияние оказывают продуцируемые тромбоцитами серотонин и хемокин CXCL4 [78, 84]. Взаимодействие с тромбоцитами усиливает адгезию и трансмиграцию Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток. Тромбоциты играют важную роль в хоминге Т-лимфоцитов, обеспечивая их перемещение в лимфатические узлы, а также осуществляют разнонаправленную модуляцию функций в зависимости от субпопуляции Т-лимфоцитов и их микроокружения [115]. Взаимодействие CD40L с CD40 на поверхности

лимфоцитов индуцирует продукцию антител В клетками и обеспечивает переключение изотипа антител [34], а также усиливает активность цитотоксических Т-лимфоцитов [80]. В свою очередь Т-лимфоциты способны регулировать эффекторные функции тромбоцитов, их агрегацию и секрецию α -гранул [80].

Связывание тромбоцитов с дендритными клетками опосредовано молекулами CD62P/CD162 и JAM-C/MAC-1. Это взаимодействие стимулирует мобилизацию дендритных клеток в место повреждения, их адгезию к эндотелию и облегчает проникновение через сосудистую стенку в межклеточное пространство очага воспаления [76].

Тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы при патологических состояниях

На сегодняшний день неизвестно, выполняют ли ТМК какую-либо физиологическую функцию. Такие факты, как повышенный более чем в два раза уровень циркулирующих ТМК у здоровых детей по сравнению со здоровыми взрослыми [145], позволяют предположить, что ТМК играют роль в нормальном развитии, однако этот вопрос, несомненно, требует тщательного изучения. В то же время накоплено значительное количество экспериментальных данных, свидетельствующих об участии этих образований в патологических процессах, носящих характер воспаления (тромбовоспаления) и затрагивающих различные системы и органы. Взаимодействие активированных тромбоцитов с лейкоцитами рассматривается как патофизиологический механизм, имеющий критическое значение для связывания процессов тромбообразования и воспаления.

Сердечно-сосудистые заболевания

В научной литературе упоминание о тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексах чаще всего встречается в связи с патологиями сердечно-сосудистой системы. Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза и тромбоза, при этом тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты, в первую очередь ТМК, служат достаточно показательным маркером активации тромбоцитов.

Более чем двукратное повышение количества циркулирующих ТМК наблюдалось у группы пациентов, имеющих различные сердечно-сосудистые заболевания (патология коронарных и периферических артерий, аневризма брюшной аорты, стеноз сонной артерии), и уровень ТМК коррелировал с уровнями экспрессии маркеров активации тромбоцитов, характеризующих адгезионные свойства – Р-селектина и CD40 [5]. Уровень комплексов с тромбоцитами при остром инфаркте миокарда в общей популяции моноцитов повышался в 2,5 раза, а наибольший вклад

в формирование ТМК вносили промежуточные моноциты (18,41%), тогда как доля комплексов, образованных классическими и неклассическими моноцитами, составляла 7,90% и 6,76% соответственно [85]. В другом исследовании также наблюдалось повышенное образование комплексов промежуточных моноцитов с тромбоцитами в острой фазе инфаркта миокарда [154]. При исследовании пациенток с инфарктом миокарда положительная корреляция между количеством ТМК и степенью тяжести атеросклеротических поражений была выявлена как в опытной, так и в контрольной группе [12]. Значительное повышение уровня ТМК с 12,3% до 35,7% ($p < 0,01$) и положительная корреляция с уровнем биомаркеров системного воспаления (С-реактивный белок, $r = 0,628$, $p < 0,001$) и повреждения сердечной мышцы (тропонин I, $r = 0,557$, $p < 0,001$) наблюдались при остром коронарном синдроме без подъема ST-сегмента [153]. У пациентов с критической ишемией конечностей отмечалась повышенная агрегация с тромбоцитами в общей популяции моноцитов, субпопуляциях промежуточных и неклассических моноцитов, а также в популяции нейтрофилов [30]. В пилотном исследовании Vanherг и соавт. была продемонстрирована корреляция между клиническими показателями сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем гетеротипических агрегатов, образованных тромбоцитами с некоторыми фракциями иммунных клеток крови, в частности с Т-лимфоцитами, NK-клетками, NKT и субпопуляцией неклассических моноцитов [13]. Таким образом, определение ТМК может быть использовано в клинических целях для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ишемический инсульт

Повышение уровня циркулирующих ТМК с 9,3% до 14,2% в первые сутки после наступления острого ишемического инсульта при отсутствии изменений других показателей, таких как экспрессия Р-селектина и агрегация тромбоцитов, позволяет рассматривать тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты как более чувствительный биомаркер активации тромбоцитов [123]. Сообщается об увеличении количества ТМК, образованных моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами [128]. В других исследованиях отмечалось повышенное связывание тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, но не с лимфоцитами [53, 61, 92]. При этом краткосрочное увеличение уровня ТМК было характерно для острой фазы и сменялось более продолжительным повышением количества тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов (ТНК) [92]. Взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами может приводить к повреждению мозга, способствуя инфильтрации

лейкоцитов, усиления проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличению зоны инфаркта [59, 60]. Повышенная экспрессия CD40L тромбоцитами и усиленное формирование ТМК ассоциируются с неблагоприятным клиническим исходом у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и могут служить прогностическими маркерами [88].

Респираторно-легочные заболевания

Взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами играет ключевую роль в патогенезе острого повреждения легких (ОПЛ), которое характеризуется усиленной инфильтрацией нейтрофилов из сосудов в легочные структуры и секрецией медиаторов воспаления, в частности тромбоксана A_2 (TxA_2). В модели экспериментально индуцированного ОПЛ у мышей в системной циркуляции и микрокапиллярах легких наблюдалось повышение уровня ТНК и продуцируемого ими TxA_2 [152]. Связывание тромбоцитов с нейтрофилами было обусловлено взаимодействием Р-селектина с PSGL-1, и блокада этого взаимодействия с помощью специфических антител снижала как содержание тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов в крови, так и миграцию нейтрофилов в ткань легкого, а также другие патологические изменения, и в целом предотвращала развитие заболевания [152]. В модели септического ОПЛ также была продемонстрирована определяющая роль тромбоцитов в активации нейтрофилов, и в этом взаимодействии не участвовали Р-селектин и GPIIb/IIIa тромбоцитов, однако оно было опосредовано PSGL-1 нейтрофилов, хемокинами CCL17, CCL22 и продуцируемыми тромбоцитами CCL5 и CXCL4 [43, 71]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отмечено увеличение количества циркулирующих ТМК, уровень которых дополнительно повышался при переходе заболевания в острую фазу [3, 90]. Однако усиление взаимодействия тромбоцитов с моноцитами при ХОБЛ не обусловлено активацией тромбоцитов, поскольку повышение уровня не сопровождалось изменением активационного статуса тромбоцитов, повышенной реактивностью при стимуляции агонистами *ex vivo* и коагулометрических показателей в плазме крови [3, 90]. Эти данные указывают на то, что при ХОБЛ фактором, инициирующим формирование ТМК, может являться активация моноцитов, и связывание моноцитов с тромбоцитами опосредовано не взаимодействием Р-селектина с PSGL-1, а другими молекулами, в частности MAC-1, экспрессия которой усиливается при активации моноцита, и GPIIb α , конститутивно экспрессируемой тромбоцитами.

Заболевания почек

Во многих случаях гломеруллопатия является следствием системного иммунного воспали-

тельного ответа, при котором различные типы иммунокомпетентных клеток могут оказывать повреждающее действие на структуру и функции клубочкового аппарата почек [68, 69, 70]. Участие тромбоцитов в этих процессах опосредовано их непосредственным взаимодействием с лейкоцитами, о чем свидетельствуют результаты экспериментов. Отсутствие или блокирование тромбоцитарного Р-селектина значительно снижало инфильтрацию нейтрофилов и вызванное этим нарушение функции почек в моделях экспериментального гломерулонефрита [73, 147] и постшемической почечной недостаточности [119]. В клубочковых капиллярах происходит постоянное динамическое взаимодействие тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, а при воспалении количество и длительность таких взаимодействий значительно возрастает, причем мобилизация и активация нейтрофилов происходит только в присутствии тромбоцитов [37]. Повышение уровня циркулирующих ТЛК отмечается у пациентов, перенесших трансплантацию почки, у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа, а также при хронических заболеваниях почек и при острой почечной недостаточности [7, 24, 42, 144]. Все эти факты позволяют рассматривать ТЛК в качестве потенциального прогностического биомаркера при патологиях почек.

Заболевания печени

Поскольку физиологическая роль тромбоцитов заключается в поддержании целостности кровеносных сосудов, эти клетки важны для обеспечения нормального функционирования печени, а также участвуют в ее регенерации в случае повреждения [99, 125]. Однако при патологических состояниях взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами может способствовать развитию заболевания и поражению печени. В модели хронического заболевания печени у мышей тромбоциты стимулировали инфильтрацию нейтрофилов и цитотоксических Т-лимфоцитов в печень, и этот эффект был опосредован секрецией хемокина CXCL4 [149]. В модели стерильного воспаления тромбоциты выстилали эндотелий печеночных синусоидов, прилегающих к месту повреждения, создавая тем самым субстрат, по которому нейтрофилы перемещались к поврежденному участку [122]. При вирусной инфекции наблюдалась мобилизация тромбоцитов и нейтрофилов в микроциркуляторное русло печени и их взаимодействие, которое приводило к образованию крупных гетеротипических агрегатов и выбрасыванию нейтрофилами внеклеточных ловушек [63]. Это свидетельствует о модулирующей функции тромбоцитов, которые в результате непосредственного контакта с патогеном вызывают активацию лейкоцитов. При вирус-

ном гепатите С тромбоциты обеспечивают мобилизацию иммунокомпетентных клеток и тем самым способствуют повреждению клеток печени цитотоксическими лимфоцитами и развитию воспалительного процесса. Антитромбоцитарная терапия в хронической фазе заболевания снижала приток CD8⁺Т-лимфоцитов и воспалительных лейкоцитов в печень, ослабляла степень фиброзных изменений и замедляла развитие гепатоцеллюлярной карциномы [121]. В системной циркуляции пациентов с циррозом печени наблюдалось повышение уровней активированных тромбоцитов, активированных моноцитов и ТМК, причем увеличение количества ТМК происходило преимущественно за счет фракции CD14^{dim}CD16⁺ моноцитов [112].

Сахарный диабет

Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия интенсифицируются при состояниях, характеризующихся наличием воспаления и эндотелиальной дисфункции, к каковым относится сахарный диабет. В экспериментальной модели сахарного диабета I типа у мышей повышение уровня ТЛК в крови происходило в основном за счет формирования агрегатов тромбоцитов с лимфоцитами [137]. У пациентов с сахарным диабетом отмечалось значительное увеличение доли активированных тромбоцитов и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, в то время как количество агрегатов тромбоцитов с нейтрофилами и лимфоцитами не претерпевало заметных изменений [46, 66, 148]. В другом исследовании у пациентов с сахарным диабетом I и II типа наблюдалось повышение уровней и ТМК, и ТНК [31]. Более тяжелые формы заболевания, осложненные пролиферативной ретинопатией, нефропатией и микроангиопатией, сопровождались и более высоким уровнем циркулирующих ТМК и ТНК [31, 54, 66]. Повышенный уровень ТМК может служить ранним маркером диабета II типа, поскольку изменение этого показателя наблюдается на том этапе заболевания, когда еще отсутствуют признаки воспаления и сосудистых нарушений [101].

Репродуктивные патологии

Сведения о тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействиях при беременности немногочисленны и противоречивы. В большинстве своем они относятся к такой мультисистемной патологии, как преэклампсия, которая проявляется во второй половине беременности и характеризуется эндотелиальной дисфункцией, активацией тромбоцитов и системным воспалительным ответом. Основными симптомами преэклампсии являются повышенное артериальное давление, протеинурия и отеки. Свидетельствами активации тромбоцитов у пациенток с преэклампси-

ей являются повышенный уровень экспрессии Р-селектина (CD62P), увеличение количества CD62P⁺ тромбоцитарных микрочастиц и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов по сравнению с пациентками, имеющими неосложненную беременность [89]. Моноциты, входящие в состав ТМК, синтезируют повышенное количество Flt-1 (VEGF-R1) и его растворимой формы sFlt-1, которая является патогенетическим фактором и маркером преэклампсии, и тем самым участвуют в увеличении уровня sFlt-1 в циркуляции при этой акушерской патологии [91]. В этом же исследовании было показано, что активированные *in vitro* тромбоциты, индуцируют секрецию sFlt-1 моноцитами. Таким образом, активация тромбоцитов и их взаимодействие с моноцитами может являться одним из патогенетических механизмов преэклампсии. Однако другая группа исследователей не обнаружила ни признаков активации тромбоцитов при преэклампсии, ни существенных различий в количестве тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, а также в уровнях экспрессии тканевого фактора моноцитами между группами женщин с преэклампсией, беременными нормотензивными и небеременными женщинами [38]. По нашим данным, доля ТМК при преэклампсии у разных пациенток может варьировать от 12% до 93% в среднем, примерно двукратно превышая аналогичный показатель, наблюдаемый при физиологическом течении беременности. Кроме того, при стимуляции *in vitro* разными концентрациями АДФ, отдельные субпопуляции демонстрируют пониженную способность к образованию агрегатов с активированными тромбоцитами (неопубликованные данные).

Тромбофилические состояния могут являться причиной другой акушерской патологии – привычного невынашивания беременности. Повышенный уровень тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов обнаружен у женщин с наследственной или приобретенной тромбофилией и имеющими в анамнезе несколько эпизодов потери беременности в разные сроки беременности [87]. Таким образом, ТМК могут играть роль в патогенезе привычного невынашивания беременности и представляют интерес и в качестве диагностического маркера, и в качестве терапевтической мишени.

Бактериальные инфекции

Благодаря большому разнообразию рецепторных молекул тромбоциты обладают способностью детектировать сигналы воспаления и инфекции и инициировать иммунный ответ. При этом они продуцируют ряд факторов, обладающих противомикробными и иммунорегуляторными свойствами, в результате чего происходит элиминация патогена и/или стимуляция клеток

иммунной системы [106]. В условиях бактериального заражения активация иммунокомпетентных клеток тромбоцитами осуществляется как посредством секретируемых молекул, так и при непосредственном контакте с образованием гетеротипических комплексов. В исследовании Gawaz и соавт. было показано, что образование комплексов тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами усиливалось при сепсисе, но уровень агрегации тромбоцитов с нейтрофилами снижался при неблагоприятном развитии болезни, приводящем к гибели пациента [39]. В более позднем исследовании у пациентов с сепсисом также наблюдался повышенный уровень тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, причем это повышение происходило за счет популяции классических моноцитов, и риск летального исхода был связан с дальнейшим увеличением содержания этих комплексов [142]. Положительная корреляция между уровнем ТМК и смертностью от сепсиса была обнаружена в группе пациентов старше 65 лет, но не у более молодых пациентов [109]. Иммунорегуляторная роль тромбоцитов подтверждается результатами экспериментов с животными: тромбоцитопения снижала количество циркулирующих ТМК и выживаемость мышей с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* [25], а также выживаемость в моделях ЛПС-индуцированной эндотоксемии и бактериального сепсиса [143], а трансфузия тромбоцитов приводила к снижению уровней TNF α и IL-6 в крови и повышала выживаемость животных [143]. В то же время увеличение количества ТМК у пациентов, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, было обусловлено не активацией тромбоцитов, а активацией моноцитов, и тромбоциты оказывали иммуномодулирующее действие, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, IFN γ и стимулируя продукцию IL-10 мононуклеарами крови [74].

Вирусные инфекции

Активация тромбоцитов и усиление взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами происходит при различных клинических и экспериментальных вирусных инфекциях [52]. Аденовирусная инфекция вызывает тромбоцитопению, активацию тромбоцитов, повышение уровня тромбоцитарных и лейкоцитарных микровезикул, а также индуцирует формирование ТМК [100]. В крови пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), отмечалось повышенное содержание ТМК, которое коррелировало с уровнями маркеров активации и агрегации тромбоцитов, тогда как уровень ТНК не претерпевал существенных изменений [82, 98, 120]. Лихорадка денге также сопровождается увеличением количества ТМК, причем это увеличение наиболее выражено

у пациентов с тромбоцитопенией, а тромбоциты, выделенные из крови инфицированных, стимулируют продукцию цитокинов IL-1 β , IL-8 и IL-10 моноцитами *in vitro* [51, 132]. Тромбоциты, инфицированные вирусом *in vitro*, не только вызывали активацию моноцитов, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов, но и осуществляли репрограммирование метаболизма моноцитов [10]. При ОПЛ, вызванном вирусом гриппа А (H1N1) уровень циркулирующих тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов был примерно в 2,5 раза выше, чем у здоровых, и в 2 раза выше, чем у пациентов с бактериальной пневмонией [108]. В связи с пандемией, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), накапливается информация о тромбоцитарных состояниях, возникающих при этой инфекции, а также об участии тромбоцитов в патофизиологических механизмах, лежащих в основе этих осложнений. О роли тромбоцитов в патогенезе тромбовоспаления у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, свидетельствуют повышенные уровни активации (экспрессия Р-селектина), прокоагулянтной активности (АПТТ), секреции цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-27, IFN α , IFN γ , MCP-1, VEGF), а также увеличение содержания циркулирующих ТМК и ТНК в 3,5 и 4 раза соответственно [130]. В другом исследовании значимое повышение уровня активации тромбоцитов, количества тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов и уровня экспрессии тканевого фактора моноцитами в составе этих агрегатов наблюдалось у пациентов с тяжелым течением заболевания, но не у пациентов с состоянием легкой и средней тяжести и бессимптомных пациентов [50]. В общей когорте пациентов с COVID-19, нуждающихся в дополнительной оксигенации, отмечалось возрастание уровня экспрессии Р-селектина тромбоцитами, а также количества ТМК и ТНК и уровня экспрессии тканевого фактора в этих комплексах по сравнению со здоровыми испытуемыми, однако количество ТМК и ТНК в группе пациентов с

более тяжелой формой заболевания, требующей механической вентиляции легких, было достоверно ниже, чем у остальных пациентов [17]. Интересно, что инкубация клеток крови здоровых людей в плазме крови заболевших вызывала активацию тромбоцитов и их агрегацию с моноцитами и нейтрофилами, и эти изменения не были связаны с непосредственным воздействием вируса на клетки [17]. Высказываются предположения о том, что взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов, приводящие к формированию гетеротипических комплексов и выбрасыванию внеклеточных ловушек нейтрофилами, могут являться причиной тромбоцитарных явлений характерных для коронавирусной инфекции [14].

Заключение

Рассматриваемые прежде исключительно как важнейший элемент системы гемостаза, тромбоциты к настоящему времени приобретают репутацию активных участников иммунного ответа и воспалительных реакций, в которых тромбоциты осуществляют эффекторные реакции, характерные для клеток врожденного звена иммунной системы, и выполняют иммуномодуляторные функции. Совокупность свойств тромбоцитов делает их связующим звеном между процессами тромбообразования и воспаления, и эта функция реализуется при взаимодействии тромбоцитов с лейкоцитами, механизмы которого остаются во многом неизученными. Обусловленный тромбоцитами воспалительный ответ, вероятно, лежит в основе многих заболеваний, поскольку повышенный уровень образования тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов наблюдается при различных патологических состояниях, имеющих характер воспаления. Дальнейшее изучение физиологических и патогенетических механизмов межклеточных взаимодействий необходимо для выявления закономерностей формирования этих комплексов и выработки стратегии лечения этих заболеваний.

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. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. 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. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 9-20. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.

3. Aleva F.E., Temba G., de Mast Q., Simons S.O., de Groot P.G., Heijdra Y.F., van der Ven A. Increased platelet-monocyte interaction in stable COPD in the absence of platelet hyper-reactivity. *Respiration*, 2018, Vol. 95, no. 1, pp. 35-43.
4. Allam O., Samarani S., Jenabian M.A., Routy J.P., Tremblay C., Amre D., Ahmad A. Differential synthesis and release of IL-18 and IL-18 binding protein from human platelets and their implications for HIV infection. *Cytokine*, 2017, Vol. 90, pp. 144-154.
5. Allen N., Barrett T.J., Guo Y., Nardi M., Ramkhelawon B., Rockman C.B., Hochman J.S., Berger J.S. Circulating monocyte-platelet aggregates are a robust marker of platelet activity in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2019, Vol. 282, pp. 11-18.
6. Armstrong P.C., Kirkby N.S., Chan M.V., Finsterbusch M., Hogg N., Nourshargh S., Warner T.D. Novel whole blood assay for phenotyping platelet reactivity in mice identifies ICAM-1 as a mediator of platelet-monocyte interaction. *Blood*, 2015, Vol. 126, no. 10, pp. e11-e18.
7. Ashman N., Macey M.G., Fan S.L., Azam U., Yaqoob M.M. Increased platelet-monocyte aggregates and cardiovascular disease in end-stage renal failure patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, Vol. 18, no. 10, pp. 2088-2096.
8. Assinger A., Laky M., Schabbauer G., Hirschl A.M., Buchberger E., Binder B.R., Volf I. Efficient phagocytosis of periodontopathogens by neutrophils requires plasma factors, platelets and TLR2. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9, no. 4, pp. 799-809.
9. Badrnya S., Schrottmaier W.C., Kral J.B., Yaiw K.C., Volf I., Schabbauer G., Soderberg-Naucler C., Assinger A. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, Vol. 34, no. 3, pp. 571-580.
10. Barbosa-Lima G., Hottz E.D., de Assis E.F., Liechocki S., Souza T.M.L., Zimmerman G.A., Bozza F.A., Bozza P.T. Dengue virus-activated platelets modulate monocyte immunometabolic response through lipid droplet biogenesis and cytokine signaling. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108, no. 4, pp. 1293-1306.
11. Barnard M.R., Linden M.D., Frelinger A.L., 3rd, Li Y., Fox M.L., Furman M.I., Michelson A.D. Effects of platelet binding on whole blood flow cytometry assays of monocyte and neutrophil procoagulant activity. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, Vol. 3, no. 11, pp. 2563-2570.
12. Barrett T.J., Schlegel M., Zhou F., Gorenchtein M., Bolstorff J., Moore K.J., Fisher E.A., Berger J.S. Platelet regulation of myeloid suppressor of cytokine signaling 3 accelerates atherosclerosis. *Sci. Transl. Med.*, 2019, Vol. 11, no. 517, eaax0481. doi: 10.1126/scitranslmed.aax0481.
13. Baumer Y., Gutierrez-Huerta C.A., Saxena A., Dagur P.K., Langerman S.D., Tamura K., Ceasar J.N., Andrews M.R., Mitchell V., Collins B.S., Yu Q., Teague H.L., Playford M.P., Bleck C.K.E., Mehta N.N., McCoy J.P., Powell-Wiley T.M. Immune cell phenotyping in low blood volumes for assessment of cardiovascular disease risk, development, and progression: a pilot study. *J. Transl. Med.*, 2020, Vol. 18, no. 1, 29. doi: 10.1186/s12967-020-02207-0.
14. Brambilla M., Canzano P., Becchetti A., Tremoli E., Camera M. Alterations in platelets during SARS-CoV-2 infection. *Platelets*, 2022, Vol. 33, no. 2, pp. 192-199.
15. Brancaleone V., Gobetti T., Cenac N., le Faouder P., Colom B., Flower R.J., Vergnolle N., Nourshargh S., Perretti M. A vasculo-protective circuit centered on lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 operative in murine microcirculation. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 4, pp. 608-617.
16. Brunetti M., Martelli N., Manarini S., Mascetra N., Musiani P., Cerletti C., Aiello F.B., Evangelista V. Polymorphonuclear leukocyte apoptosis is inhibited by platelet-released mediators, role of TGFbeta-1. *Thromb. Haemost.*, 2000, Vol. 84, no. 3, pp. 478-483.
17. Canzano P., Brambilla M., Porro B., Cosentino N., Tortorici E., Vicini S., Poggio P., Cascella A., Pengo M.F., Veglia F., Fiorelli S., Bonomi A., Cavalca V., Trabattoni D., Andreini D., Omodeo Sale E., Parati G., Tremoli E., Camera M. Platelet and endothelial activation as potential mechanisms behind the thrombotic complications of COVID-19 patients. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2021, Vol. 6, no. 3, pp. 202-218.
18. Carestia A., Kaufman T., Rivadeneyra L., Landoni V.I., Pozner R.G., Negrotto S., D'Atri L.P., Gomez R.M., Schattner M. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J. Leukoc. Biol.*, 2016, Vol. 99, no. 1, pp. 153-162.
19. Carestia A., Kaufman T., Schattner M. Platelets: new bricks in the building of neutrophil extracellular traps. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 271. doi: 10.3389/fimmu.2016.00271.
20. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen J.X., Marques M.B., Monestier M., Toy P., Werb Z., Looney M.R. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 7, pp. 2661-2671.
21. Chatterjee M., von Ungern-Sternberg S.N., Seizer P., Schlegel F., Buttcher M., Sindhu N.A., Muller S., Mack A., Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 regulates monocyte function, survival, differentiation into macrophages and foam cells through differential involvement of CXCR4-CXCR7. *Cell Death Dis.*, 2015, Vol. 6, no. 11, e1989. doi: 10.1038/cddis.2015.233.
22. 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., Kubes P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 4, pp. 463-469.

23. da Costa Martins P.A., van Gils J.M., Mol A., Hordijk P.L., Zwaginga J.J. Platelet binding to monocytes increases the adhesive properties of monocytes by up-regulating the expression and functionality of beta1 and beta2 integrins. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, Vol. 79, no. 3, pp. 499-507.
24. Daugirdas J.T., Bernardo A.A. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.*, 2012, Vol. 82, no. 2, pp. 147-157.
25. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., Claushuis T.A., Albersen B.J., Roelofs J.J., van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood*, 2014, Vol. 124, no. 25, pp. 3781-3790.
26. Deng W., Xu Y., Chen W., Paul D.S., Syed A.K., Dragovich M.A., Liang X., Zakas P., Berndt M.C., di Paola J., Ware J., Lanza F., Doering C.B., Bergmeier W., Zhang X.F., Li R. Platelet clearance via shear-induced unfolding of a membrane mechanoreceptor. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 12863. doi: 10.1038/ncomms12863.
27. Denis M.M., Tolley N.D., Bunting M., Schwertz H., Jiang H., Lindemann S., Yost C.C., Rubner F.J., Albertine K.H., Swoboda K.J., Fratto C.M., Tolley E., Kraiss L.W., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets. *Cell*, 2005, Vol. 122, no. 3, pp. 379-391.
28. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin. Immunol.*, 2016, Vol. 28, no. 6, pp. 536-545.
29. Diacovo T.G., Roth S.J., Buccola J.M., Bainton D.F., Springer T.A. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood*, 1996, Vol. 88, no. 1, pp. 146-157.
30. Dopheide J.F., Rubrech J., Trumpp A., Geissler P., Zeller G.C., Bock K., Dunschede F., Trinh T.T., Dorweiler B., Munzel T., Radsak M.P., Espinola-Klein C. Leukocyte-platelet aggregates—a phenotypic characterization of different stages of peripheral arterial disease. *Platelets*, 2016, Vol. 27, no. 7, pp. 658-667.
31. Elalamy I., Chakroun T., Gerotziapas G.T., Petropoulou A., Robert F., Karroum A., Elgrably F., Samama M.M., Hatmi M. Circulating platelet-leukocyte aggregates: a marker of microvascular injury in diabetic patients. *Thromb. Res.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 843-848.
32. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 367, no. 24, pp. 2322-2333.
33. 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.
34. Elzey B.D., Tian J., Jensen R.J., Swanson A.K., Lees J.R., Lentz S.R., Stein C.S., Nieswandt B., Wang Y., Davidson B.L., Ratliff T.L. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no. 1, pp. 9-19.
35. Fendl B., Eichhorn T., Weiss R., Tripisciano C., Spittler A., Fischer M.B., Weber V. Differential interaction of platelet-derived extracellular vesicles with circulating immune cells: Roles of TAM receptors, CD11b, and phosphatidylserine. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2797. doi: 10.3389/fimmu.2018.02797.
36. Fendl B., Weiss R., Fischer M.B., Spittler A., Weber V. Characterization of extracellular vesicles in whole blood: Influence of pre-analytical parameters and visualization of vesicle-cell interactions using imaging flow cytometry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, Vol. 478, no. 1, pp. 168-173.
37. Finsterbusch M., Norman M.U., Hall P., Kitching A.R., Hickey M.J. Platelet retention in inflamed glomeruli occurs via selective prolongation of interactions with immune cells. *Kidney Int.*, 2019, Vol. 95, no. 2, pp. 363-374.
38. Freitas L.G., Sathler-Avelar R., Vitelli-Avelar D.M., Bela S.R., Teixeira-Carvalho A., Carvalho M., Martins-Filho O.A., Duse L.M. Preeclampsia: integrated network model of platelet biomarkers interaction as a tool to evaluate the hemostatic/immunological interface. *Clin. Chim. Acta*, 2014, Vol. 436, pp. 193-201.
39. Gawaz M., Fateh-Moghadam S., Pilz G., Gurland H.J., Werdan K. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1995, Vol. 25, no. 11, pp. 843-851.
40. Gawaz M.P., Loftus J.C., Bajt M.L., Frojmovic M.M., Plow E.F., Ginsberg M.H. Ligand bridging mediates integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions. *J. Clin. Invest.*, 1991, Vol. 88, no. 4, pp. 1128-1134.
41. Gorbet M.B., Sefton M.V. Material-induced tissue factor expression but not CD11b upregulation depends on the presence of platelets. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2003, Vol. 67, no. 3, pp. 792-800.
42. Graff J., Harder S., Wahl O., Scheuermann E.H., Gossmann J. Anti-inflammatory effects of clopidogrel intake in renal transplant patients: effects on platelet-leukocyte interactions, platelet CD40 ligand expression, and proinflammatory biomarkers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, Vol. 78, no. 5, pp. 468-476.
43. Grommes J., Alard J.E., Drechsler M., Wantha S., Morgelin M., Kuebler W.M., Jacobs M., von Hundelshausen P., Markart P., Wygrecka M., Preissner K.T., Hackeng T.M., Koenen R.R., Weber C., Soehnlein O. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 6, pp. 628-636.
44. Gros A., Syvannarath V., Lamrani L., Ollivier V., Loyau S., Goerge T., Nieswandt B., Jandrot-Perrus M., Ho-Tin-Noe B. Single platelets seal neutrophil-induced vascular breaches via GPVI during immune-complex-mediated inflammation in mice. *Blood*, 2015, Vol. 126, no. 8, pp. 1017-1026.
45. Gudbrandsdottir S., Hasselbalch H.C., Nielsen C.H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF- α secretion by monocytes. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 8, pp. 4059-4067.

46. Harding S.A., Sommerfield A.J., Sarma J., Twomey P.J., Newby D.E., Frier B.M., Fox K.A. Increased CD40 ligand and platelet-monocyte aggregates in patients with type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2004, Vol. 176, no. 2, pp. 321-325.
47. Haselmayer P., Grosse-Hovest L., von Landenberg P., Schild H., Radsak M.P. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 3, pp. 1029-1035.
48. Hechler B., Gachet C. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015, Vol. 35, no. 11, pp. 2307-2315.
49. Hillgruber C., Steingraber A.K., Poppelmann B., Denis C.V., Ware J., Vestweber D., Nieswandt B., Schneider S.W., Goerge T. Blocking von Willebrand factor for treatment of cutaneous inflammation. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 1, pp. 77-86.
50. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pao C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*, 2020, Vol. 136, no. 11, pp. 1330-1341.
51. Hottz E.D., Medeiros-de-Moraes I.M., Vieira-de-Abreu A., de Assis E.F., Vals-de-Souza R., Castro-Faria-Neto H.C., Weyrich A.S., Zimmerman G.A., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 4, pp. 1864-1872.
52. Hottz E.D., Quirino-Teixeira A.C., Merij L.B., Pinheiro M.B.M., Rozini S.V., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet-leukocyte interactions in the pathogenesis of viral infections. *Platelets*, 2022, Vol. 33, no. 2, pp. 200-207.
53. Htun P., Fateh-Moghadam S., Tomandl B., Handschu R., Klinger K., Stellos K., Garlich C., Daniel W., Gawaz M. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke*, 2006, Vol. 37, no. 9, pp. 2283-2287.
54. Hu H., Li N., Yngen M., Ostenson C.G., Wallen N.H., Hjendahl P. Enhanced leukocyte-platelet cross-talk in Type 1 diabetes mellitus: relationship to microangiopathy. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, Vol. 2, no. 1, pp. 58-64.
55. Huang G.Y., Yang L.J., Wang X.H., Wang Y.L., Xue Y.Z., Yang W.B. Relationship between platelet-leukocyte aggregation and myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*, 2016, Vol. 45, no. 5, pp. 429-433.
56. Hur J., Jang J.H., Oh I.Y., Choi J.I., Yun J.Y., Kim J., Choi Y.E., Ko S.B., Kang J.A., Kang J., Lee S.E., Lee H., Park Y.B., Kim H.S. Human podoplanin-positive monocytes and platelets enhance lymphangiogenesis through the activation of the podoplanin/CLEC-2 axis. *Mol. Ther.*, 2014, Vol. 22, no. 8, pp. 1518-1529.
57. Hwaiz R., Rahman M., Syk I., Zhang E., Thorlacius H. Rac1-dependent secretion of platelet-derived CCL5 regulates neutrophil recruitment via activation of alveolar macrophages in septic lung injury. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 97, no. 5, pp. 975-984.
58. Hwaiz R., Rahman M., Zhang E., Thorlacius H. Platelet secretion of CXCL4 is Rac1-dependent and regulates neutrophil infiltration and tissue damage in septic lung damage. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, Vol. 172, no. 22, pp. 5347-5359.
59. Ishikawa M., Vowinkel T., Stokes K.Y., Arumugam T.V., Yilmaz G., Nanda A., Granger D.N. CD40/CD40 ligand signaling in mouse cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion. *Circulation*, 2005, Vol. 111, no. 13, pp. 1690-1696.
60. Ishikawa M., Zhang J.H., Nanda A., Granger D.N. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in the cerebral microcirculation. *Front. Biosci.*, 2004, Vol. 9, pp. 1339-1347.
61. Ishikawa T., Shimizu M., Kohara S., Takizawa S., Kitagawa Y., Takagi S. Appearance of WBC-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2012, Vol. 19, no. 5, pp. 494-501.
62. Jenne C.N., Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2013, Vol. 35, no. 3, pp. 254-261.
63. Jenne C.N., Wong C.H., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A., McFadden G., Kubes P. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*, 2013, Vol. 13, no. 2, pp. 169-180.
64. Ju L., Chen Y., Xue L., Du X., Zhu C. Cooperative unfolding of distinctive mechanoreceptor domains transduces force into signals. *eLife*, 2016, Vol. 5, e15447. doi: 10.7554/eLife.15447.
65. Jy W., Mao W.W., Horstman L., Tao J., Ahn Y.S. Platelet microparticles bind, activate and aggregate neutrophils *in vitro*. *Blood Cells. Mol. Dis.*, 1995, Vol. 21, no. 3, pp. 217-231.
66. Kaplar M., Kappelmayer J., Veszpremi A., Szabo K., Udvardy M. The possible association of *in vivo* leukocyte-platelet heterophilic aggregate formation and the development of diabetic angiopathy. *Platelets*, 2001, Vol. 12, no. 7, pp. 419-422.
67. Kasthuri R.S., Glover S.L., Jonas W., McEachron T., Pawlinski R., Arepally G.M., Key N.S., Mackman N. PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRIIa. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 22, pp. 5285-5293.
68. Kitching A.R., Hickey M.J. Immune cell behaviour and dynamics in the kidney – insights from *in vivo* imaging. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2022, Vol. 18, no. 1, pp. 22-37.
69. Kitching A.R., Holdsworth S.R., Hickey M.J. Targeting leukocytes in immune glomerular diseases. *Curr. Med. Chem.*, 2008, Vol. 15, no. 5, pp. 448-458.
70. Kitching A.R., Hutton H.L. The players: Cells involved in glomerular disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, Vol. 11, no. 9, pp. 1664-1674.

71. Kornerup K.N., Salmon G.P., Pitchford S.C., Liu W.L., Page C.P. Circulating platelet-neutrophil complexes are important for subsequent neutrophil activation and migration. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 2010, Vol. 109, no. 3, pp. 758-767.
72. Kral J.B., Schrottmaier W.C., Salzman M., Assinger A. Platelet interaction with innate immune cells. *Transfus. Med. Hemother.*, 2016, Vol. 43, no. 2, pp. 78-88.
73. Kuligowski M.P., Kitching A.R., Hickey M.J. Leukocyte recruitment to the inflamed glomerulus: a critical role for platelet-derived P-selectin in the absence of rolling. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 11, pp. 6991-6999.
74. Kullaya V., van der Ven A., Mpagama S., Mmbaga B.T., de Groot P., Kibiki G., de Mast Q. Platelet-monocyte interaction in Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2018, Vol. 111, pp. 86-93.
75. Lam F.W., Burns A.R., Smith C.W., Rumbaut R.E. Platelets enhance neutrophil transendothelial migration via P-selectin glycoprotein ligand-1. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011, Vol. 300, no. 2, pp. H468-H475.
76. Langer H.F., Daub K., Braun G., Schonberger 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.
77. Larsen E., Palabrica T., Sajer S., Gilbert G.E., Wagner D.D., Furie B.C., Furie B. PADGEM-dependent adhesion of platelets to monocytes and neutrophils is mediated by a lineage-specific carbohydrate, LNF III (CD15). *Cell*, 1990, Vol. 63, no. 3, pp. 467-474.
78. Leon-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.
79. Li J.L., Zarbock A., Hidalgo A. Platelets as autonomous drones for hemostatic and immune surveillance. *J. Exp. Med.*, 2017, Vol. 214, no. 8, pp. 2193-2204.
80. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, Vol. 83, no. 5, pp. 1069-1078.
81. Li N., Ji Q., Hjerdahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, no. 4, pp. 874-881.
82. Liang H., Duan Z., Li D., Li D., Wang Z., Ren L., Shen T., Shao Y. Higher levels of circulating monocyte-platelet aggregates are correlated with viremia and increased sCD163 levels in HIV-1 infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2015, Vol. 12, no. 4, pp. 435-443.
83. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A., McIntyre T.M., Prescott S.M., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J. Cell Biol.*, 2001, Vol. 154, no. 3, pp. 485-490.
84. Liu C.Y., Battaglia M., Lee S.H., Sun Q.H., Aster R.H., Visentin G.P. Platelet factor 4 differentially modulates CD4⁺CD25⁺ (regulatory) versus CD4⁺CD25⁻ (nonregulatory) T cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 5, pp. 2680-2686.
85. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V., Vagida M., Arakelyan A., Shpektor A., Margolis L., Vasileva E. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 2018, Vol. 118, no. 11, pp. 1969-1981.
86. Losche W., Scholz T., Temmler U., Oberle V., Claus R.A. Platelet-derived microvesicles transfer tissue factor to monocytes but not to neutrophils. *Platelets*, 2004, Vol. 15, no. 2, pp. 109-115.
87. Lukanov T.H., Veleva G.L., Konova E.I., Ivanov P.D., Kovacheva K.S., Stoykov D.J. Levels of platelet-leukocyte aggregates in women with both thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2011, Vol. 17, no. 2, pp. 181-187.
88. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J., Watala C., Kozubski W. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb. Haemost.*, 2012, Vol. 107, no. 2, pp. 346-355.
89. Macey M.G., Bevan S., Alam S., Verghese L., Agrawal S., Beski S., Thuraisingham R., MacCallum P.K. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, no. 3, pp. e76-e81.
90. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S., Raftis J., McGuinness C., Deans A., Newby D.E., Mills N.L., MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2011, Vol. 66, no. 9, pp. 769-774.
91. Major H.D., Campbell R.A., Silver R.M., Branch D.W., Weyrich A.S. Synthesis of sFlt-1 by platelet-monocyte aggregates contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2014, Vol. 210, no. 6, pp. 547.e1-547.e7.
92. Marquardt L., Anders C., Buggle F., Palm F., Hellstern P., Grau A.J. Leukocyte-platelet aggregates in acute and subacute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2009, Vol. 28, no. 3, pp. 276-282.
93. Maugeri N., Campana L., Gavina M., Covino C., De Metrio M., Panciroli C., Maiuri L., Maseri A., d'Angelo A., Bianchi M.E., Rovere-Querini P., Manfredi A.A. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 12, no. 12, pp. 2074-2088.
94. McGregor L., Martin J., McGregor J.L. Platelet-leukocyte aggregates and derived microparticles in inflammation, vascular remodelling and thrombosis. *Front. Biosci.*, 2006, Vol. 11, pp. 830-837.
95. McMorran B.J., Marshall V.M., de Graaf C., Drysdale K.E., Shabbar M., Smyth G.K., Corbin J.E., Alexander W.S., Foote S.J. Platelets kill intraerythrocytic malarial parasites and mediate survival to infection. *Science*, 2009, Vol. 323, no. 5915, pp. 797-800.

96. McMorran B.J., Wiczorski L., Drysdale K.E., Chan J.A., Huang H.M., Smith C., Mitiku C., Beeson J.G., Burgio G., Foote S.J. Platelet factor 4 and Duffy antigen required for platelet killing of *Plasmodium falciparum*. *Science*, 2012, Vol. 338, no. 6112, pp. 1348-1351.
97. Nieswandt B., Kleinschnitz C., Stoll G. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? *J. Physiol. (Lond.)*, 2011, Vol. 589, no. 17, pp. 4115-4123.
98. Nkambule B.B., Davison G., Ipp H. Platelet leukocyte aggregates and markers of platelet aggregation, immune activation and disease progression in HIV infected treatment naive asymptomatic individuals. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2015, Vol. 40, no. 4, pp. 458-467.
99. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 105, Suppl. 1, pp. S13-S33.
100. Othman M., Labelle A., Mazzetti I., Elbatarny H.S., Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*, 2007, Vol. 109, no. 7, pp. 2832-2839.
101. Patko Z., Csaszar A., Acsady G., Ory I., Takacs E., Furesz J. Elevation of monocyte-platelet aggregates is an early marker of type 2 diabetes. *Interv. Med. Appl. Sci.*, 2012, Vol. 4, no. 4, pp. 181-185.
102. Pervushina O., Scheuerer B., Reiling N., Behnke L., Schroder J.M., Kasper B., Brandt E., Bulfone-Paus S., Petersen F. Platelet factor 4/CXCL4 induces phagocytosis and the generation of reactive oxygen metabolites in mononuclear phagocytes independently of Gi protein activation or intracellular calcium transients. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 3, pp. 2060-2067.
103. Peters M.J., Dixon G., Kotowicz K.T., Hatch D.J., Heyderman R.S., Klein N.J. Circulating platelet-neutrophil complexes represent a subpopulation of activated neutrophils primed for adhesion, phagocytosis and intracellular killing. *Br. J. Haematol.*, 1999, Vol. 106, no. 2, pp. 391-399.
104. Phillips J.H., Chang C.W., Lanier L.L. Platelet-induced expression of Fc gamma RIII (CD16) on human monocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1991, Vol. 21, no. 4, pp. 895-899.
105. 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, no. 6, pp. 571-579.
106. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., Watson S.P. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 4, no. 1, pp. 23-35.
107. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 2001, Vol. 12, no. 5, pp. 261-273.
108. Rondina M.T., Brewster B., Grissom C.K., Zimmerman G.A., Kastendieck D.H., Harris E.S., Weyrich A.S. *In vivo* platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1). *Chest*, 2012, Vol. 141, no. 6, pp. 1490-1495.
109. Rondina M.T., Carlisle M., Fraughton T., Brown S.M., Miller R.R., Harris E.S., Weyrich A.S., Zimmerman G.A., Supiano M.A., Grissom C.K. Platelet-monocyte aggregate formation and mortality risk in older patients with severe sepsis and septic shock. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2015, Vol. 70, no. 2, pp. 225-231.
110. Rong M.Y., Wang C.H., Wu Z.B., Zeng W., Zheng Z.H., Han Q., Jia J.F., Li X.Y., Zhu P. Platelets induce a proinflammatory phenotype in monocytes via the CD147 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2014, Vol. 16, no. 6, 478. doi: 10.1186/s13075-014-0478-0.
111. Santoso S., Sachs U.J., Kroll H., Linder M., Ruf A., Preissner K.T., Chavakis T. The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 5, pp. 679-691.
112. Sayed D., Amin N.F., Galal G.M. Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, no. 5, pp. e228-e233.
113. Scheuerer B., Ernst M., Durrbaum-Landmann I., Fleischer J., Grage-Griebenow E., Brandt E., Flad H.D., Petersen F. The CXCL4-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood*, 2000, Vol. 95, no. 4, pp. 1158-1166.
114. Schrottmaier W.C., Kral J.B., Badrnya S., Assinger A. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 114, no. 3, pp. 478-489.
115. Schrottmaier W.C., Mussbacher M., Salzmann M., Assinger A. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. *Atherosclerosis*, 2020, Vol. 307, pp. 109-120.
116. Schulz C., von Bruhl M.L., Barocke V., Cullen P., Mayer K., Okrojek R., Steinhart A., Ahmad Z., Kremmer E., Nieswandt B., Frampton J., Massberg S., Schmidt R. EMMPRIN (CD147/basigin) mediates platelet-monocyte interactions *in vivo* and augments monocyte recruitment to the vascular wall. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9, no. 5, pp. 1007-1019.
117. Silverstein R.L., Asch A.S., Nachman R.L. Glycoprotein IV mediates thrombospondin-dependent platelet-monocyte and platelet-U937 cell adhesion. *J. Clin. Invest.*, 1989, Vol. 84, no. 2, pp. 546-552.
118. Simon D.I., Chen Z., Xu H., Li C.Q., Dong J., McIntire L.V., Ballantyne C.M., Zhang L., Furman M.I., Berndt M.C., Lopez J.A. Platelet glycoprotein Ib α is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 193-204.
119. Singbartl K., Forlow S.B., Ley K. Platelet, but not endothelial, P-selectin is critical for neutrophil-mediated acute postischemic renal failure. *FASEB J.*, 2001, Vol. 15, no. 13, pp. 2337-2344.

120. Singh M.V., Davidson D.C., Jackson J.W., Singh V.B., Silva J., Ramirez S.H., Maggirwar S.B. Characterization of platelet-monocyte complexes in HIV-1-infected individuals: possible role in HIV-associated neuroinflammation. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 192, no. 10, pp. 4674-4684.
121. Sitia G., Aiolfi R., Di Lucia P., Mainetti M., Fiocchi A., Mingozi F., Esposito A., Ruggeri Z.M., Chisari F.V., Iannacone M., Guidotti L.G. Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 32, pp. E2165-E2172.
122. Slaba I., Wang J., Kolaczowska E., McDonald B., Lee W.Y., Kubes P. Imaging the dynamic platelet-neutrophil response in sterile liver injury and repair in mice. *Hepatology*, 2015, Vol. 62, no. 5, pp. 1593-1605.
123. Smout J., Dyker A., Cleanthis M., Ford G., Kesteven P., Stansby G. Platelet function following acute cerebral ischemia. *Angiology*, 2009, Vol. 60, no. 3, pp. 362-369.
124. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Nacher M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., McEver R.P., Filippi M.D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M.A., Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*, 2014, Vol. 346, no. 6214, pp. 1234-1238.
125. Starlinger P., Assinger A., Haegele S., Wanek D., Zikeli S., Schauer D., Birner P., Fleischmann E., Gruenberger B., Brostjan C., Gruenberger T. Evidence for serotonin as a relevant inducer of liver regeneration after liver resection in humans. *Hepatology*, 2014, Vol. 60, no. 1, pp. 257-266.
126. Strussmann T., Tillmann S., Wirtz T., Bucala R., von Hundelshausen P., Bernhagen J. Platelets are a previously unrecognized source of MIF. *Thromb. Haemost.*, 2013, Vol. 110, no. 5, pp. 1004-1013.
127. Suzuki J., Hamada E., Shodai T., Kamoshida G., Kudo S., Itoh S., Koike J., Nagata K., Irimura T., Tsuji T. Cytokine secretion from human monocytes potentiated by P-selectin-mediated cell adhesion. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 160, no. 2, pp. 152-160.
128. Tao L., Changfu W., Linyun L., Bing M., Xiaohui H. Correlations of platelet-leukocyte aggregates with P-selectin S290N and P-selectin glycoprotein ligand-1 M62I genetic polymorphisms in patients with acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2016, Vol. 367, pp. 95-100.
129. Tao S.C., Guo S.C., Zhang C.Q. Platelet-derived extracellular vesicles: an emerging therapeutic approach. *Int. J. Biol. Sci.*, 2017, Vol. 13, no. 7, pp. 828-834.
130. Taus F., Salvagno G., Cane S., Fava C., Mazzaferri F., Carrara E., Petrova V., Barouni R.M., Dima F., Dalbeni A., Romano S., Poli G., Benati M., de Nitto S., Mansueto G., Iezzi M., Tacconelli E., Lippi G., Bronte V., Minuz P. Platelets promote thromboinflammation in SARS-CoV-2 pneumonia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2020, Vol. 40, no. 12, pp. 2975-2989.
131. Thomas M.R., Storey R.F. The role of platelets in inflammation. *Thromb. Haemost.*, 2015, Vol. 114, no. 3, pp. 449-458.
132. Tsai J.J., Jen Y.H., Chang J.S., Hsiao H.M., Noisakran S., Perng G.C. Frequency alterations in key innate immune cell components in the peripheral blood of dengue patients detected by FACS analysis. *J. Innate Immun.*, 2011, Vol. 3, no. 5, pp. 530-540.
133. van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, Vol. 85, no. 2, pp. 195-204.
134. Vanichakarn P., Blair P., Wu C., Freedman J.E., Chakrabarti S. Neutrophil CD40 enhances platelet-mediated inflammation. *Thromb. Res.*, 2008, Vol. 122, no. 3, pp. 346-358.
135. Vasina E.M., Cauwenberghs S., Staudt M., Feijge M.A., Weber C., Koenen R.R., Heemskerk J.W. Aging- and activation-induced platelet microparticles suppress apoptosis in monocytic cells and differentially signal to proinflammatory mediator release. *Am. J. Blood Res.*, 2013, Vol. 3, no. 2, pp. 107-123.
136. von Hundelshausen P., Koenen R.R., Sack M., Mause S.F., Adriaens W., Proudfoot A.E., Hackeng T.M., Weber C. Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 3, pp. 924-930.
137. Wang B., Yee Aw T., Stokes K.Y. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biol.*, 2018, Vol. 14, pp. 218-228.
138. Weiss R., Groger M., Rauscher S., Fendl B., Eichhorn T., Fischer M.B., Spittler A., Weber V. Differential interaction of platelet-derived extracellular vesicles with leukocyte subsets in human whole blood. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 6598. doi: 10.1038/s41598-018-25047-x.
139. Willeit P., Zampetaki A., Dudek K., Kaudewitz D., King A., Kirkby N.S., Crosby-Nwaobi R., Prokopi M., Drozdov I., Langley S.R., Sivaprasad S., Markus H.S., Mitchell J.A., Warner T.D., Kiechl S., Mayr M. Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ. Res.*, 2013, Vol. 112, no. 4, pp. 595-600.
140. Wirtz T.H., Tillmann S., Strussmann T., Kraemer S., Heemskerk J.W., Grotke O., Gawaz M., von Hundelshausen P., Bernhagen J. Platelet-derived MIF: a novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*, 2015, Vol. 239, no. 1, pp. 1-10.
141. Wong C.H., Jenne C.N., Petri B., Chrobok N.L., Kubes P. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.*, 2013, Vol. 14, no. 8, pp. 785-792.
142. Wu Q., Ren J., Hu D., Wu X., Li G., Wang G., Gu G., Chen J., Li R., Li Y., Hong Z., Ren H., Zhao Y., Li J. Monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates: implications in predicting septic mortality among surgical critical illness patients. *Biomarkers*, 2016, Vol. 21, no. 6, pp. 509-516.

143. 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, Vol. 4, 2657. doi: 10.1038/ncomms3657.
144. Yang S., Huang X., Liao J., Li Q., Chen S., Liu C., Ling L., Zhou J. Platelet-leukocyte aggregates – a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren. Fail.*, 2021, Vol. 43, no. 1, pp. 1155-1162.
145. Yip C., Ignjatovic V., Attard C., Monagle P., Linden M.D. First report of elevated monocyte-platelet aggregates in healthy children. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 6, e67416. doi: 10.1371/journal.pone.0067416.
146. Youssefian T., Drouin A., Masse J.M., Guichard J., Cramer E.M. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*, 2002, Vol. 99, no. 11, pp. 4021-4029.
147. Zachem C.R., Alpers C.E., Way W., Shankland S.J., Couser W.G., Johnson R.J. A role for P-selectin in neutrophil and platelet infiltration in immune complex glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, Vol. 8, no. 12, pp. 1838-1844.
148. Zahran A.M., El-Badawy O., Mohamad I.L., Tamer D.M., Abdel-Aziz S.M., Elsayh K.I. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregates in type I diabetes mellitus. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2018, Vol. 24, no. 9 (Suppl.), pp. 230S-239S.
149. Zaldivar M.M., Pauels K., von Hundelshausen P., Berres M.L., Schmitz P., Bornemann J., Kowalska M.A., Gassler N., Streetz K.L., Weiskirchen R., Trautwein C., Weber C., Wasmuth H.E. CXC chemokine ligand 4 (Cxc14) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. *Hepatology*, 2010, Vol. 51, no. 4, pp. 1345-1353.
150. Zarbock A., Muller H., Kuwano Y., Ley K. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, Vol. 86, no. 5, pp. 1119-1124.
151. 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.
152. Zarbock A., Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 12, pp. 3211-3219.
153. Zhang S.Z., Jin Y.P., Qin G.M., Wang J.H. Association of platelet-monocyte aggregates with platelet activation, systemic inflammation, and myocardial injury in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.*, 2007, Vol. 30, no. 1, pp. 26-31.
154. Zhou X., Liu X.L., Ji W.J., Liu J.X., Guo Z.Z., Ren D., Ma Y.Q., Zeng S., Xu Z.W., Li H.X., Wang P.P., Zhang Z., Li Y.M., Benefield B.C., Zawada A.M., Thorp E.B., Lee D.C., Heine G.H. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction: associations with 2-Year cardiovascular events. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95, no. 18, e3466. doi: 10.1097/MD.0000000000003466.

Авторы:

Павлов О.В. — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Чепанов С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Селютин А.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pavlov O.V., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Chepanov S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Selutin A.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Immunology and Cell Interaction, D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation