

УДК 611.018.52

Тромбоциты: современный взгляд на структуру и функции

Кубатиев А.А.¹, Боровая Т.Г.², Жуховицкий В.Г.², Шевлягина Н.В.², Андреевская С.Г.²

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАН, ул.Балтийская, 8, 125315, Москва

² — ФГБНУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России», ул.Гамалеи, 19, 123098, Москва
Для корреспонденции: Боровая Татьяна Геннадьевна, tbor27@yandex.ru

Статья содержит новую информацию по ультраструктуре и свойствам тромбоцитов. Рассматриваются состав и биологическое значение гранул тромбоцитов, строение и роль открытой системы канальцев, участие тромбоцитов в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, в воспалении. Подробно характеризуются рецепторные белки и молекулы адгезии, позволяющие тромбоцитам взаимодействовать с клетками крови при развитии воспалительных и защитных реакций. Приводятся сведения о взаимодействии тромбоцитов с патогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: тромбоциты, экзоцитоз, адгезия, иммуномодуляция, воспаление

Общая морфологическая характеристика тромбоцитов

Тромбоциты — безъядерные производные костномозговых клеток мегакариоцитов, или «ануклеированные клетки», играют ключевую роль в жизнедеятельности организма человека — в регуляции гомеостаза, ангиогенеза, развитии тромбоза, воспаления, реакций иммунитета, и др. [71]. После выделения в кровотоки тромбоциты живут около 7–10 суток, но их физиологическая значимость для организма очень велика [44]. Тромбоциты имеют уникальный набор рецепторов, сложные и совершенные сигнальные пути, хорошо организованный цитоскелет, отчетливо структурированную мембранную систему — открытую систему канальцев, плотную тубулярную сеть (представляющую собой фрагменты эндоплазматической сети), митохондрии, пероксисомы, лизосомы и специализированные секреторные гранулы [76, 82]. Лишенные ядер, тромбоциты унаследовали от мегакариоцитов большие резервы мРНК и механизм трансляции [46], поэтому способны синтезировать новые белки [77] и исполнять множественные физиологические функции. Каждый отдельный тромбоцит содержит около 60 гранул, в которых запасены молекулы, являющиеся важнейшими физиологическими модуляторами: альфа-гранулы, плотные гранулы, лизосомальные гранулы. В работах [75] указывается на присутствие еще одного типа гранул, обозначенного как Т-гранулы. Альфа-гранулы более многочисленны (50–60 на тромбоцит) и самые крупные (200–400 нм); включают в себе разнообразные белки. Протеомный анализ содержимого этих гранул выявил 284 белка [50], среди которых адгезионные белки, белки коагуляции, ангиогенные и митогенные факторы, иммуноглобулины, хемокины и др. При трансмиссионной электронной микроскопии альфа-гранулы выглядят умеренно электронноплотными с более темным центром и похожи на тромбоцитарные лизосомы. Плотные гранулы более мелкие (150 нм), менее многочисленны (3–8 на тромбоцит) и содержат преимущественно адениннуклеотиды и серотонин. При трансмиссионной электронной микроскопии они видны как вакуоли с электронноплотным центром. Возможно, что эта особенность ультраструктуры плотных телец свя-

зана с обработкой четырехокисью осмия и органическими растворителями, которые используются в электронной микроскопии; на криосрезках, при изготовлении которых эти вещества не применяются, плотные тельца идентифицировать достаточно сложно [32]. Лизосомальных гранул в тромбоците очень немного, они содержат гликогидролазы и дегидрогеназы [34, 63] и характеризуются специальными мембранными маркерами, а также кислым значением pH. Существуют доказательства биохимической и функциональной связи между тремя названными выше типами гранул. Так, кислая внутренняя среда, являющаяся одной из характерных особенностей лизосом, зарегистрирована и в плотных гранулах, которые с недавних пор стали называть лизосом-связанными органеллами. Помимо кислой внутренней среды, плотные гранулы (или тельца) несут на своей мембране лизосомальные маркеры — гликопротеин CD63 или LAMP2 [17] и содержат отдельные лизосомальные ферменты [29]. Кроме сходства с лизосомами, плотные гранулы разделяют общий признак и с альфа-гранулами, имея в своем составе Р-селектин и 1b и 1bIIIa гликопротеины [63]. В плотных тельцах и в альфа-гранулах тромбоцитов накапливается мепакрин маркирующий лизосомы [30, 63], что связано с их кислым содержанием. Показано, что плотные тельца и альфа-гранулы имеют в качестве предшественников мультивезикулярные структуры [32, 91], которые являются компонентами лизосом и характеризуются присутствием специфических ферментов и продуктов эндоцитоза [60]. Мультивезикулярные предшественники альфа-гранул содержат кислые гидролазы и главный лизосомальный маркер CD63, который обнаруживается и в новообразованных альфа-гранулах [32]. Лизосомальную природу альфа-гранул тромбоцитов связывают с эндоцитозной деятельностью — показано, что альфа-гранулы могут инкорпорировать фибриноген плазмы, альбумин и фактор V [61]. Результаты субклеточного фракционирования и биохимического исследования рассматриваемых типов гранул продемонстрировали, что типичный представитель лизосомальных ферментов — кислая фосфатаза обнаруживается практически в каждой фракции [29, 30, 60, 61]. Поскольку лизосомы, а также альфа-гранулы тромбоцитов известны

своей неоднородностью [60], в настоящее время существует гипотеза, что плотные тельца тромбоцитов с их нестабильной ультраструктурой и более редким по сравнению с альфа-гранулами присутствием в тромбоцитах могут представлять собой переходные формы секреторных лизосом.

Хотя основное значение экзоцитоза гранул тромбоцитов заключается в содействии активации тромбоцитов и формированию тромбов, некоторые химические компоненты, содержащиеся в гранулах, играют роль факторов иммунитета. Подробно описано участие хемокинов, цитокинов, молекул адгезии — производных альфа-гранул в воспалении [8, 18]; АДФ, серотонин, полифосфаты, глутамат, входящие в состав плотных гранул, менее исследованы как возможные модификаторы активации тромбоцитов и формирования тромбов, но некоторым из них принадлежат важные влияния на иммунные клетки. Полифосфаты, например, индуцируют активацию ядерного транскрипционного κB -фактора и экспрессию молекул эндотелиальной адгезии [6], глутамат способен индуцировать миграцию Т-лимфоцитов [26].

Протеом тромбоцитов довольно внушительный — в его составе идентифицировано более 1000 белков и продолжают обнаруживаться новые. Доказано, что около 300—350 разных белковых молекул тромбоциты секретуют в плазму крови [23]. Одни из этих молекул они наследуют от мегакариоцитов, другие адсорбируют из граничных жидкостей (в основном, из плазмы крови), в связи с чем тромбоциты описаны как впитывающие «губки» [1], и, наконец, некоторые белки синтезируются в тромбоцитах *de novo*. Существуют данные, что тромбоциты синтезируют белки как при активации, так и в неактивированном состоянии [77]. Вместе с тем, мало известно о том, каким образом разрушенные белки или органеллы элиминируются из тромбоцитов. Возможно, что «ненужные» белки удаляются путем протеосомной и/или аутофагической деградации. W. Feng et al. (2014) исследовали корреляцию между активацией тромбоцитов и процессом их аутофагии [22]. Было показано, что индуцированная стимуляция активации тромбоцитов человека путем воздействия коллагена I-го типа или тромбина не приводит к формированию аутофагосом, на основании чего сделан вывод о независимости аутофагии тромбоцитов от состояния активации. Аутофагия начинается с индукции и распознавания объекта аутофагии; далее следуют формирование аутофагосомы, слияние аутофагосомы с лизосомой, разрушение объекта аутофагии и рециклирование продуктов деградации. Все эти процессы координируются различными наборами белков (англ. *autophagy-related proteins*). Tasdemir E. et al. в 2008 г. и Morselli E. et al. в 2011 г. показали, что аутофагия может быть стимулирована в искусственно энуклеированных клетках [54, 74]. Используя тромбоциты как модель энуклеированных клеток [23] установили, что процесс генной транскрипции не является необходимым для аутофагии, во всяком случае, — для так называемой адаптивной аутофагии, которая индуцируется в короткое время. На процессе транскрипции основывается базальная, или конститутивная аутофагия, действующая постоянно и на низком уровне. Возможно, что, как и в ядросодержащих клетках, протеосомная система тромбоцитов участвует в уничтожении растворимых и короткоживущих белков, а элиминация долгоживущих белковых молекул и крупных белко-

вых агрегатов осуществляется способом аутофагии [23]. Авторы приведенных исследований полагают, что аутофагия тромбоцитов может рассматриваться как механизм, лежащий в основе «тромбоцит-связанных» геморрагий и что развитие знаний о специфических ингибиторах аутофагии тромбоцитов может стать новым направлением в разработке способов антитромбоцитарной терапии.

Уникальной анатомической особенностью тромбоцитов является связанная с поверхностью тромбоцитов открытая система канальцев (ОСК). Исследования с применением методов электронноплотных трассеров и иммуноцитохимии показали, что канальцы этой системы открываются на поверхность тромбоцитов и эта связь с поверхностью сохраняется при изменении формы и агрегации тромбоцитов. Канальцы ОСК служат проводниками для поглощения извне разного рода частиц и проведения их к органеллам тромбоцитов, а также для выхода секреторных продуктов во время реакции высвобождения содержимого гранул [78, 79]. Сравнительно недавно была выявлена способность ОСК к эвагинации (процессу, обратному инвагинации) после активации тромбоцита и при изменении его формы [24, 53]. Проведенная в 70—80-х годах серия исследований позволила раскрыть сложную организацию ОСК и во многом детализировать многогранную функцию тромбоцитов. Так, опыты, проведенные White J.G., Clawson C.C. (1980) с применением электронно-плотного окрашивания тромбоцитов и исследования реплик тромбоцитов при замораживании-скальвании [83] показали, что ОСК представляет собой не простую совокупность канальцев по типу инвагинаций, имеющих выход на поверхность тромбоцита, а сложный лабиринт внутри тромбоцита. Отверстия канальцев, открывающиеся на поверхность, одинаковы по размеру, но сами канальцы по направлению вглубь тромбоцита имеют извилистый ход с чередованием расширений и узких участков. Наиболее узкими канальцы становятся в местах соединений друг с другом. В совокупности канальцы образуют подобие сети; в отдельных участках они переплетаются с элементами плотной тубулярной системы [80, 81]. Авторы исследований, посвященных ОСК тромбоцитов, пришли к заключению, что фенестрированная ОСК может легко разорваться в самом начале эвагинации или подвергнуться радиальной реаранжировке из-за множественных взаимодействий канальцев с поверхностью тромбоцитов, их анастомозов друг с другом и тесных ассоциаций с плотной тубулярной системой — остатками эндоплазматической сети тромбоцита. Это ставит под сомнение предположение, что эвагинация тромбоцитов является ординарным морфологическим признаком их активации. Исследование ОСК тромбоцитов, активированных тромбином, показало, что осадок смеси таниновой и осмиевой кислот, в которой были инкубированы тромбоциты после активации, присутствует в альфа-гранулах и в канальцах, а сливающиеся друг с другом альфа-гранулы при этом не окрашиваются. Эти результаты указывают на то, что альфа-гранулы секретируют свое содержимое в ОСК и через отверстия канальцев выделяют его во внешнюю среду [86].

Физиологические свойства тромбоцитов

Долгое время тромбоциты рассматривались как элементы крови, участвующие лишь в процессе свертывания; в настоящее время раскрываются и детализируются многие другие, не менее важные свойства и механизмы

физиологических эффектов тромбоцитов. Так, высокое содержание этих форменных элементов в крови, их способность воспринимать патогены и быстро освобождать широкий спектр иммуномодуляторов закрепили за тромбоцитами статус «циркулирующих стражей организма», необходимых как эффекторных клеток врожденного иммунитета, так и как важные элементы, оптимизирующие реакции адаптивного иммунитета [27]. Недостаточное количество тромбоцитов в крови или их качественные изменения предполагают высокий риск возникновения и тяжелое течение инфекционных заболеваний. Острая фаза врожденного иммунного ответа (англ. acute phase response, APR) характеризуется продукцией так называемых белков острой фазы: С-реактивного белка, сывороточных амилоидов, белков комплемента и фибриногена в печени. Эти белки участвуют в сложном каскаде противомикробных реакций оказывают прокоагуляционный эффект, благодаря чему патоген может быть изолирован внутри локального тромба. Показано, что тромбоциты индуцируют острую фазу врожденного иммунного ответа [2].

В присутствии патогена тромбоциты активируются и инициируют развитие воспалительной реакции, стимулируя функции нейтрофилов, лимфоцитов и реактивные свойства эндотелия. Для восприятия патогена тромбоциты экспрессируют ряд рецепторных белков, распознающих стандартные молекулярные структуры, или паттерны, общие для больших групп. Это семейство рецепторов врожденного иммунитета, получивших название рецепторов, опознающих патоген (англ. pattern recognition receptors, PRRs), включает в себя Толл-подобные рецепторы нескольких типов (англ. Toll-like, TLR 1 — 9). Механизмы иммунной защиты, связанные с Toll-like рецепторами, являются эволюционно более древними по сравнению с системой адаптивного иммунитета. Помимо этой группы рецепторов, в тромбоцитах экспрессируются рецепторные белки компонентов комплемента (англ. Complement Receptor, CR) и рецепторы иммуноглобулинов — Fc-рецепторы (Fc-фрагмент — константная часть молекул иммуноглобулинов), экспрессия которых наиболее характерна для лейкоцитов и благодаря которым опосредуются различные биологические эффекты антител [3, 68, 69]. В исследованиях Andonegui G. et al. (2005) продемонстрировано, что некоторые из перечисленных выше рецепторов тромбоцитов функционально активны и при связывании лигандов индуцируют активацию и реакцию тромбоцитов на патоген [3]. При контакте с патогеном активированные тромбоциты приобретают способность непосредственно влиять на фагоцитарную деятельность нейтрофилов, функции лимфоцитов и эндотелия. Для взаимодействия с этими клетками при развитии защитной реакции в виде воспаления и агрегации тромбоциты экспрессируют многочисленные молекулы адгезии и лиганды. Так, P-селектин, который высвобождается в больших количествах из альфа-гранул на поверхность активированных тромбоцитов, способствует адгезии последних к клеткам, экспрессирующим гликопротеиновый лиганд-1 P-селектина (англ. P-selectin glycoprotein ligand, PSGL-1), — к нейтрофилам, моноцитам, эндотелиоцитам, а также другим тромбоцитам. Наиболее важными молекулами адгезии в составе мембран тромбоцитов являются, по всей вероятности, интегрины — гетеродимерные трансмембранные белки, опосредующие взаимодействие тромбоцитов с молекулами внеклеточного матрикса и адгезивными молекулами других клеток. Интегрины проявляют свою биологическую роль в межклеточном

взаимодействии и передаче сигналов при условии активации тромбоцитов. Тромбоцитарный набор интегринов достаточно велик и включает $\alpha 5\beta 1$ (VLA-5), $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6), $\alpha 2\beta 1$ (GPIIb/IIIa, VLA-2, или CD49b/CD29), GPIIb/IIIa (α IIb β 3) и др. Эти белки способствуют адгезии тромбоцитов к межклеточной адгезивной молекуле-1 (англ. intercellular adhesion molecule 1 — ICAM), адгезивным молекулам в составе межклеточных контактов (англ. junctional intercellular adhesion molecule — JCAMs) в эндотелии, на лейкоцитах, а также к белкам межклеточного матрикса, таким, как фибронектин, ламинин, коллаген. В дополнение к селектинам и интегринам в тромбоцитах присутствуют другие молекулы, которые могут способствовать широкому взаимодействию тромбоцитов с клетками и межклеточным веществом: молекулы клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов, например, ICAM-2 — молекула-2 межклеточной адгезии (англ. the intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2); JAM-A, JAM-C — адгезивные молекулы контактов (англ. junctional adhesion molecules: JAM, JAM); PECAM-1 — молекула тромбоцитарно-эндотелиальной клеточной адгезии (англ. platelet endothelial cell adhesion molecule-1). Взаимодействие этих молекул тромбоцитов с белками других клеток осуществляется посредством сочетания гомофильных (PECAM-1, JAM-A) и гетерофильных механизмов (ICAM-2, JAM-A, JAM-C); при этом молекулы адгезии служат лигандами и для интегринов. Более того, при развитии воспаления тромбоциты экспрессируют Ib-V-IX-гликопротеиновый комплекс, который способствует начальному контакту тромбоцитов с «открытым» субэндотелиальным слоем сосудистой стенки посредством связывания с фактором Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), гликопротеином VI (англ. glycoprotein VI, GPVI (platelet) и коллагеном. Сложный набор молекул адгезии, которым обладают тромбоциты, позволяет им, взаимодействуя с лейкоцитами, клетками эндотелия и субэндотелиальными структурами, облегчать реализацию многих регуляторных эффектов этих клеток и неклеточных субстанций при развитии воспаления.

Тромбоциты «помогают» профессиональным фагоцитам исполнять свои защитные функции, не только модулируя их действие, но и участвуя в захвате и секвестрации патогена. При эндотоксемии, например, тромбоциты, активированные липополисахаридом, связываются с нейтрофилами и индуцируют образование и выброс последними так называемых нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), образование которых патогенетически связано с процессами воспаления и тромбоза [12, 48]. Эти ловушки состоят из деконденсированного хроматина, который «выпускается» нейтрофилами во внеклеточную среду, образуя «липкие сетки, декорированные многочисленными антимикробными протеазами» из гранул нейтрофилов и ядерными белками нейтрофилов [9]. Тромбоциты могут связывать ловушки непосредственно или опосредовано; в опытах *in vitro* показано, что очищенные гистоны ассоциируются с поверхностью тромбоцитов благодаря TLRs [25, 67]; *in vitro* тромбоциты также связывают двух- и одноцепочечные ДНК [25]. Следует заметить, что взаимодействие нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек с тромбоцитами может привести к возникновению порочной петли формирования ловушек и активации тромбоцитов [12]. Относительно тромбоцитарных рецепторов, осуществляющих связь тромбоцитов с нейтрофильными ло-

вушками мнения исследователей расходятся: так, одни [12, 48] считают, что подобное взаимодействие опосредовано экспрессией TLR4; другие [3, 5] — экспрессией TLR2 [39] и/или TLR9 [58, 75]. Тромбоциты и полинуклеарные гранулоциты известны своей способностью связываться друг с другом и формировать тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы (англ. platelet-neutrophil complex, PNC), которые, предположительно, имеют значение при формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек. Показано, что основные регуляторы формирования таких комплексов — это тромбоцитарный P-селектин и Мас-1-интегрины нейтрофилов [10, 20, 42]. Существуют сведения, что даже высокие концентрации липополисахарида не в состоянии индуцировать формирование нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек без участия тромбоцитов, однако имеется и альтернативное суждение, согласно которому, формирование ловушек может происходить в отсутствие тромбоцитов в ответ на действие липополисахарида или его агонистов [90]. Ловушки нейтрофилов «захватывают» патогены внутри сосудистого русла в условиях кровотока, и их образование может рассматриваться как один из защитных механизмов, с помощью которого ограничивается распространение инфекции по организму. Таким образом, формирование нейтрофильных ловушек все же зависит от прямых нейтрофил — тромбоцитарных взаимодействий и ингибирование этих взаимодействий может блокировать образование ловушек и описанный выше оригинальный механизм захвата патогенов. Подобная ассоциация между лейкоцитами и тромбоцитами, приводящая к внутрисосудистому высвобождению нейтрофильных ловушек, предоставляет возможности для разработки новых диагностических тестов при тяжелых воспалительных заболеваниях: так, «свободная от клетки циркулирующая» ДНК ловушек рассматривается сегодня как прогностический показатель тяжелого течения сепсиса [19].

Многие бактерии способны взаимодействовать с тромбоцитами и индуцировать их агрегацию. Это взаимодействие может быть прямым, т.е. происходящим между поверхностными белками бактерии и рецепторами тромбоцита, или косвенным, при котором белки плазмы связываются с поверхностью бактерии и далее — с рецепторами тромбоцита. Однако подобные взаимодействия обычно не вызывают активации тромбоцитов: для этого требуется так называемый косигнал. Функцию последнего обычно исполняют специфические антитела, связывающиеся с бактериями, и взаимодействующие затем с рецептором на поверхности тромбоцитов. Секретируемые бактериями гингипаины и липополисахариды также могут способствовать запуску активации тромбоцитов [41].

Ранее объяснения антимикробной активности тромбоцитов основывались на их способности к фагоцитозу, генерации реактивных форм кислорода, синтезе и высвобождении пептидов с антимикробной активностью. Эти важные факты не утратили своего значения, однако сегодня ключевые акценты поставлены на иммуномодуляторную роль тромбоцитов. Она базируется преимущественно на способности тромбоцитов секретировать факторы хемотаксиса, позволяющие «привлекать» профессиональные иммунокомпетентные клетки к местам развития инфекции, повышая, таким образом, эффективность удаления патогенов. При хронических инфекциях тромбоциты могут высвобождать различные факторы роста и цитокины, поддерживающие механизм приобретенного иммунитета, ускоряющие созревание дендритных клеток, стимулирую

превращение В-клеток в иммуноглобулин-продуцирующие плазматические клетки, потенцируя активность Е-клеток и др. [52]. В недавних лабораторных исследованиях показано, что при обнаружении скопления определенных бактерий, тромбоциты быстро прикрепляются к патогену и инициируют агрегацию. Агрегация прогрессирует до тех пор, пока бактерии полностью не изолируются в агрегате тромбоцитов. Однако в этих агрегатах бактерии могут достаточно долго персистировать и сохранять жизнеспособность после извлечения из тромба [13]. Более того, et al. (2014) впервые показали что бактерии, находящиеся внутри агрегатов, могут вызывать дезагрегацию и выделяться в кровоток [73]. Следует заметить, что *Streptococcus pyogenes* (пиогенный стрептококк), являющийся наиболее частой причиной грампозитивного сепсиса, имеет особый статус во взаимодействии с тромбоцитами: так [73], не удалось подтвердить антибактериальное воздействие тромбоцитов на пиогенный стрептококк, в то время как для изолятов золотистого стафилококка такое действие было доказано [89]. Более того, активированные тромбоциты могут обеспечить пиогенному стрептококку преимущества в росте [37]. Этот возбудитель хорошо известен своей способностью «обходить» механизмы иммунного ответа [57], объяснением чему служит использование стрептококком «плаща» из фибриногена и активированных тромбоцитов, создаваемого при агрегации, для того, чтобы защититься от иммунной атаки организма и беспрепятственно распространиться с кровотоком. Связывание М-белка пиогенного стрептококка с фибриногеном обеспечивает ингибирование активации комплемента и выживание стрептококка в крови [11, 64, 73]. Сравнительно недавно в рамках модели стрептококкового сепсиса на мышах было показано [38], что тромбоциты способствуют распространению пиогенного стрептококка. Заслуживают внимания данные о том, что низкие дозы препаратов анти-тромбоцитарной терапии могут снизить риск развития полиорганной недостаточности при сепсисе: возможно, активация тромбоцитов вносит свой негативный вклад в патогенез бактериемии и сепсиса [47, 88]. Результаты подавляющего большинства исследований показали, что описанная выше «инкапсуляция» бактерий в агрегате тромбоцитов все же ослабляет темпы роста бактерий и немаловажная роль здесь принадлежит таким тромбоцитарным медиаторам, как бета-дефензин (англ. β -defensin). Дефензины принадлежат к группе пептидов, обладающих свойствами антибиотиков; они обнаружены в клетках многих эукариот — от растений до человека. В базе данных о пептидах-антибиотиках содержится свыше 1200 наименований; для человека особенно важны именно дефензины — белки, содержащие несколько молекул цистеина, между которыми сформированы 3 дисульфидные связи. Альфа-дефензины содержатся в гранулах нейтрофилов и синтезируются макрофагами; бета-дефензины продуцируются клетками эпителия дыхательных путей и пищеварительного тракта, эндотелиоцитами и кератиноцитами. Способность дефензинов уничтожать бактерии, грибы и вирусы может реализовываться внутриклеточно (в фаголизосоме) или внеклеточно. Для действия тромбоцитов, вероятно, характерен последний вариант, при котором дефензин высвобождается внутрь тромбоцитарного агрегата с заключенными в него патогенами. В результате экзоцитоза дефензинов клетками крови и эндотелиоцитами большие концентрации этих веществ накапливаются в очаге воспа-

ления. Дефензины индуцируют синтез интерлейкина-8 и сами являются активными хемоаттрактантами. Они оказывают ряд неспецифических эффектов: стимулируют ангиогенез, заживление ран, индуцируют апоптоз (что особенно важно на заключительном этапе воспаления). Помимо дефензина, тромбоциты секретируют другие белки, обладающие бактерицидной активностью: тромбоцидины 1 и 2, тромбоцитарный микробицидный белок-1.

Как сообщается в отдельных исследованиях, тромбоциты способны к поглощению микроорганизмов напрямую, «захватывая» бактерии и вирусы в дискретные, ограниченные мембраной вакуоли. Несмотря на аналогию с фагоцитозом нейтрофилов, поглощение возбудителей тромбоцитами, происходит, вероятно, по принципиально иному механизму. Способность тромбоцитов поглощать чужеродные частицы зарегистрирована и исследуется давно, признается всеми исследователями, однако вопрос о том, является это поглощение классическим фагоцитозом или в его основе лежит иной механизм, остается открытым. На ультраструктурном уровне продемонстрирован захват тромбоцитами частиц торогаста [16, 49, 56, 78] и латекса [55, 80, 81, 14]. Lewis J.C. et al. (1976) сообщили об изоляции полистирольных латексных частиц в тромбоцитах в составе вакуолей с кислой фосфатазной активностью [45]. Исследования [84, 85], выполненные в 80-е годы, продемонстрировали, что основным маршрутом поступления латексных частиц внутрь тромбоцита является открытая система канальцев. Movat et al. (1965), изучая взаимосвязь агрегации тромбоцитов с поглощением частиц латекса, обнаружили, что экспериментальное подавление агрегации аденозинмонофосфатом не предотвращает захват и поглощение тромбоцитами латекса. В 1972 г. в проведенном этими же учеными сравнительном изучении поглощения тромбоцитами человека в условиях *in vitro* частиц латекса и торогаста, имеющих разные размеры, обнаружено, что поглощение латекса протекает по типу активного фагоцитарного процесса с затратой энергии анаэробного гликолиза в присутствии двухвалентных катионов [49]. Поглощение же более мелкого торогаста происходит по иному механизму, не требующему значительных энергетических затрат и без участия двухвалентных катионов. Авторы сделали предположение, что и другие частицы, аналогичные по размерам торогасту (в их числе ферритин и вирусы) будут связываться тромбоцитами аналогично поглощению торогаста. С.С. Clawson (1973) исследовал взаимодействие наиболее распространенных линий бактерий с тромбоцитами человека и кролика в условиях *in vitro* с использованием методов сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии. Бактерии добавлялись к тромбоцитам, находящимся в нативной плазме крови или к отмытым от плазмы тромбоцитам, находящимся в сбалансированном солевом растворе. Тромбоцитарно-бактериальное взаимодействие анализировалось с помощью метода записывающей нефелометрии — анализа частиц по интенсивности рассеиваемого ими. Было показано, что бактерии стимулируют агрегацию тромбоцитов путем прямого контакта с ними и адгезии к ним; для адгезии, которая происходит путем слияния слоев клеточных поверхностей как в присутствии, так и в отсутствие белков экстрацеллюлярной плазмы, необходимы бивалентные катионы, а морфологическая трансформация тромбоцитов при взаимодействии с бактериями идентична таковой при взаимодействии с коллагеном. Во

время взаимодействия бактерии инкорпорируются внутрь формирующихся агрегатов тромбоцитов и располагаются преимущественно интерцеллюлярно; фагоцитоз бактерий практически отсутствует — при изучении бактерий, находившихся внутри тромбоцитарных агрегатов в течение одного часа и затем извлеченных из них, они выглядели морфологически сохранными [14]. Тромбоциты человека быстро активируются в присутствии различных микроорганизмов как *in vivo*, так и *in vitro* [15]. При исследовании реактивности тромбоцитов в нативной плазме пациентов с конгенитальной афибриногемией в присутствии золотистого стафилококка 502А была зарегистрирована задержка агрегации тромбоцитов по сравнению с тромбоцитами здоровых лиц, причем тромбоциты больных оказались «высоко чувствительными» к варьированию концентрации микроба. Результаты электронной микроскопии позволили выявить, что при афибриногемии стафилококки чаще связываются с отдельными тромбоцитами, а не с их агрегатами. С помощью постфиксационного окрашивания коллоидным трассером — нитратом лантана, было показано, что бактерии секвестрируются в канальцах ОСК тромбоцитов. Восстановление нормального уровня фибриногена в тромбоцит-обогащенной плазме пациентов с конгенитальной афибриногемией позволило скорректировать задержку агрегации тромбоцитов, но не устранило «захватывание» тромбоцитами бактерий. Эти находки свидетельствуют о том, что фибриноген является важным, но не обязательным кофактором в ответной реакции тромбоцитов человека при контакте с таким распространенным патогеном, как *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Т. Youssefian et al. (2002) было проанализировано реактивное взаимодействие тромбоцитов с золотистым стафилококком и вирусом иммунодефицита человека с помощью методов электронной микроскопии и иммуноцитохимии [92]. Было показано, что внедрение вирусов и бактерий происходит в тромбоциты, проявляющие морфологические признаки активации, и дополнительная активация тромбоцитов повышает степень интернализации патогенов. В поглощательные вакуоли с возбудителем выделяют свое содержимое альфа-гранулы. В тромбоцитах, инкубированных с вирусом иммунодефицита человека [92], были выявлены эндцитозные вакуоли с вирусными частицами, маркирующимися на белок стенки нуклеоида р24, в тесной связи с плазматической мембраной, которые могут быть расценены как фагосомы. Однако при этом вирусные частицы располагались и в канальцах ОСК. Отдельные исследователи, занимавшиеся проблемой фагоцитарной функции тромбоцитов в 60—70-е годы, предполагали, что бактерии захватываются тромбоцитами так же, как полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами, т.е. по типу классического фагоцитоза. Однако в классическом фагоцитозе вакуоли с микроорганизмами полностью изолируются от цитоплазмы и внешнего окружения фагоцитирующей клетки для того чтобы, объединившись с лизосомой, сформировать фаголизому, в которой будет происходить ферментативное переваривание микробов. Существуют работы, авторы которых утверждают, что тромбоциты не могут уничтожать бактерии так, как это осуществляют в своих фаголизосомах профессиональные фагоциты. Так, цикл работ, проведенных White, представил доказательства, что у тромбоцитов отсутствует бактерицидная активность [85—87]. При инкубации тромбоцитов с золотистыми стафилококками типов 502А и РН 450 наблюдалось

формирование вакуолей, похожих на фагосомы полинуклеаров и моноцитов. Однако раздельное окрашивание инкубированных тромбоцитов, полинуклеаров и моноцитов смесью дубильной и осмиевой кислот, дающей яркий электронноплотный осадок, показало, что в фагосомах полинуклеаров и моноцитов осадок отсутствует, поскольку фагосомы изолированы от цитоплазмы и окружения клеток, а внутренняя поверхность вакуолей с бактериями у тромбоцитов содержит трассеры. Черное окрашивание присутствует и в канальцах ОСК, и на наружной поверхности тромбоцитов. Приведенные различия свидетельствуют о том, что тромбоцитарные вакуоли с поглощенными бактериями полностью не изолированы от внешней среды, иными словами, тромбоциты не способны формировать закрытые фагоцитарные вакуоли, или истинные фагосомы, как это происходит при классическом фагоцитозе, и поэтому не обладают бактерицидной активностью, характерной для профессиональных фагоцитов.

Говоря об участии тромбоцитов в таких важнейших биологических процессах как реакции иммунитета и воспаление, следует отметить их роль в поддержании внутрисосудистого гомеостаза и ангиогенеза [7, 21, 31, 72]. Тромбоциты способствуют новообразованию и росту сосудов, используя многочисленные стимуляторы: васкулярный эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибрибластов, фактор роста тромбоцитов, которые индуцируют пролиферацию эндотелиоцитов, их миграцию, хемотаксис и формирование сосудистых трубочек [4, 59, 62, 70].

Заключение

В отличие от низших позвоночных, тромбоциты представителей высших позвоночных не являются клетками, поскольку не имеют ядер и по своей морфологической характеристике представляют «осколки» цитоплазмы костномозговых клеток мегакариоцитов. В кровотоке человека их достаточно много, но продолжительность жизни тромбоцитов крайне невелика. Свертывание крови и тромбоз — процессы, в которых тромбоцитам отведена главенствующая роль, не являются для организма физиологическими, а представляют собой некую «скоропомощную реакцию», возникающую при травмах, кровопотерях, а также как проявление (или патогенетическое звено) при ряде заболеваний. Тем не менее, в здоровом организме обеспечивается высокое воспроизводство тромбоцитов и поддержание их достаточно высокой концентрации в кровотоке. Это, вероятно, связано не только с «физиологической страховкой организма на случай кровопотери», но и с широчайшим, несопоставимым с миниатюрными размерами тромбоцитов спектром их физиологических функций для поддержания гомеостаза и развития защитных реакций организма при патологии. В настоящее время к физиологии тромбоцитов привлечено пристальное внимание ученых, и достигнутые в этом направлении успехи вселяют надежду, что многие заболевания человека, патогенез которых тем или иным образом связан с функциональной деятельностью тромбоцитов, имеют перспективу быть подробно изученными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Adelson E., Rheingold J.J., Crosby W.H. The platelet as a sponge: a review. *Blood*. 1961; 17: 767-74.
2. Aggrey A.A., Srivastava K., Ture S., Field D.J., Morrell C.N. Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. *J Immunol*. 2013; 190(9): 4685-91.
3. Andonegui G., Kerfoot S.M., McNagny K., Ebbert K.V., Patel K.D., Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*. 2005; 106 (17): 2417-23.
4. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*. 2008; 22: 1276-1312.
5. Aslam R., Speck E.R., Kim M., Crow A.R., Bang K.W., Nestel F.P., Ni H., Lazarus A.H., Freedman J., Semple J.W. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood*. 2006; 17: 637-41.
6. Bae J.S., Lee W., Rezaie A.R. Polyphosphate elicits pro-inflammatory responses that are counteracted by activated protein C in both cellular and animal model. *J Thromb Haemost*. 2012; 10 (6): 1145-51.
7. Bambace N.M., Holmes C.E. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 237-49.
8. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009; 23(4): 177-89.
9. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303: 1532-5.
10. Brown K.K., Henson P.M., MacLouf J., Moyle M., Ely J.A., et al. Neutrophil-platelet adhesion: relative roles of platelet P-selectin and neutrophil beta 2 (DC18) integrins. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998; 18: 100-10.
11. Carlsson F., Sandin C., Lindahl G. Human fibrinogen bound to Streptococcus pyogenes M protein inhibits complement deposition via the classical pathway. *Mol. Microbiol*. 2005; 56: 28-39.
12. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., McAvooy 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; 17: 463-9.
13. Clawson C.C., White J.G. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria. *Am. J. Pathol*. 1971; 65: 381-97.
14. Clawson C.C. Platelet interaction with bacteria III. Ultrastructure. *Amer. J. Path.* 1973; 70: 449-72.
15. Clawson C.C., White J.G.. Platelet interaction with bacteria III Ultrastructure. *Am J Pathol*. 1980; 98(1): 197-211.
16. David-Ferreira J.F. The blood platelet: electron microscopic studies. *Int. Rev. Cytol*. 1964; 17: 99-148.
17. Dell'Angelica E.C., Mullins C., Caplan S., Bonifacio J.S. Lysosome-related organelles. *Federation of American Society for Experimental Biology Journal (The FASEB J)*. 2000; 14: 1265-78.
18. Deppermann C., Cherpokova D., Nurden P. et al. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *J Clin Invest*. 2013; 123 (8): 3331-42.
19. Dwivedi D.J., Tolt L.J., Swystun L.L., Pogue J., Liaw K.L., Weitz J.I., Cook D.J., Fox-Robichaud A.E., Liaw P.C. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2012; 16: 151.
20. Evangelista V., Manarini S., Rotondo S., Martelli N., Polischuk R. et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood*. 1996; 88: 4183-94.
21. Everts P.A., Hoogbergen M.M., Weber T.A., Devile R.J., van Montfort G., de Hingh I.H. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 1: 1163-72.
22. Feng W., Chang C., Luo D., Su H., Yu S., Hua W., Chen Z., Hu H., Liu W. Dissection of autophagy in human platelets. *Autophagy*. 2014; 10(4): 161.
23. Fong K.P., Barry C., Tran A.N., Traxler E.A., Wannemacher K.M., Tang H.Y. et al. Deciphering the human platelet sheddome. *Blood*. 2011; 117: 15 -26.
24. Frojmovic M.M., Milton J.G., Gaen J.P., Tobelen G. Platelets from «giant» platelet syndrome (BSS) are discocytes and normal sized. *J. Lab. Clin. Med*. 1978; 91: 109-16.

25. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 17: 1777-834.
26. Ganor Y., Grinberg I., Cooper I., Goldstein R.S., Levite M. Human T-leukemia and T-lymphoma express glutamate receptor AMPA GluR3, and the neurotransmitter glutamate elevates the cancer-related matrix-metalloproteinases inducer CD147/EMMPRIN, MMP-9 secretion and engraftment of T-leukemia in vivo. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(6): 985-97.
27. Garraud O., Berthet J., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F. Pathogen sensing, subsequent signalling, and signalosome in human platelets. *Thromb Res.* 2011; 127(4): 283-6.
28. 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; 85: 195-204.
29. Gogstad G.O. A method for the isolation of alpha granules from human platelets. *Thrombosis Research.* 1981; 20: 669-81.
30. Grinstein S., Furuya W. Intracellular distribution of acridine derivatives in platelets and their suitability for cytoplasmic pH measurements. *Biochimica Biophysica Acta.* 1984; 803: 221-8.
31. De Groot P.G., Urbanus R.T., Roest M. Platelet interaction with the vessel wall. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 210: 87-110.
32. Heijnen H.F.G., Debili N., Vainchencker W., Breton-Gorius J., Geuze H.J., Sixma J.J. Multivesicular bodies are an intermediate stage in the formation of platelet -Granules. *Blood.* 1998; 91: 2313-25.
33. Von Hundelshausen P., Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2007; 100:27-40.
34. Italiano J.E., Jr, Battinelli E.M. Selective sorting of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1): 173-6.
35. Iwanaga S., Lee B.L. Recent advances in the innate immunity of invertebrate animals. *J Biochem Mol Biol.* 2005; 38: 128-50.
36. Jenne C.N., Wong C.H.Y., 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; 13: 169-80.
37. Kahn R.A., Flinton L.J. The relationship between platelets and bacteria. *Blood.* 1974; 44: 715-21.
38. Kahn F., Hurley S., Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis. *Microbes Infect.* 2013; 15: 669-77.
39. Kalvegren H., Skoglund C., Helldahl C., Lerm M., Grenegard M., Bengtsson T. Toll-like receptor 2 stimulation of platelets is mediated by purinergic P2X1-dependent Ca²⁺ mobilisation, cyclooxygenase and purinergic P2Y1 and P2Y12 receptor activation. *Thromb Haemost.* 2010; 17: 398-407.
40. Kastrup C.J., Boedicker J.Q., Pomerantsev A.P., Moayeri M., Bian Y., Pompano R.R., Kline T.R., Sylvestre P., Shen F., Leppla S.H., Tang W.J., Ismagilov R.F. Spatial localization of bacteria controls coagulation of human blood by 'quorum acting'. *Nat Chem Biol.* 2008; 4: 742-50.
41. Kerrigan S.W., Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67(4): 513-23.
42. Kirschenbaum L.A., Adler D., Astiz M.E., Barua R.S., Saha D. et al. Mechanisms of platelet-neutrophil interactions and effects on cell filtration in septic shock. *Shock.* 2002; 17: 508-12.
43. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Cody M.J., Franks Z., Tolley N.D., Kahr W.H., Lindemann S., Seizer P., Yost C.C., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Novel anti-bacterial activities of beta-defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. *PLoS Pathog.* 2011; 7: e1002355.
44. Leeksa C.H., Cohen J.A. Determination of the life of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. *Nature.* 1955; 175: 552-3.
45. Lewis J.C., Maldonado J.E., Mann K.G. Phagocytosis in human platelets: Localization of acid phosphatase-positive phagosomes following latex uptake. *Blood.* 1976; 47: 833-40.
46. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A., McIntyre T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Activated platelets mediated inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol.* 2001; 154: 485-90.
47. Losche W., Boettel J., Kabisch B., Winning J., Claus R.A., Bauer M. Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis.* 2012; Available at: <https://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2012/720254/>.
48. Ma A.C., Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2008; 17: 415-20.
49. Mant M.J., Firkin B.G. Uptake of latex and thorotrast by human platelets in vitro: effect of various chemicals demonstrating differing mechanisms and metabolic requirements. *Brit. J. Haematol.* 1972; 22: 383-91.
50. Maynard D.M., Heijnen H.F., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(9): 1945-55.
51. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., Jenne C.N., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12: 324-33.
52. Micota B., Sadowska B., Rozalska B. The role of blood platelets in infections. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69: 624-32.
53. Milton J. G., Frojmovic M.M. Invaginated plasma membrane of human platelets: Evagination and measurement in normal and «igant» platelets. *J.Lab.Clin.Med.* 1979; 93: 162-70.
54. Morselli E., Marino G., Bennetzen M.V., Eisenberg T., Megalou E., Schroeder S., Cabrera S., Benit P., Rustin P., Criollo A. et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol.* 2011; 192: 615-29.
55. Movat H.Z., Weiser W.J., Glynn M.F., Mustard J.F. Platelet phagocytosis and aggregation. *J. Cell Biol.* 1965; 27: 531-43.
56. Mustard J.F., Packham M.A. Platelet phagocytosis. *Series Haematol.* 1968; 1: 168-84.
57. Nizet V. Understanding how leading bacterial pathogens subvert innate immunity to reveal novel therapeutic targets. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 13-22.
58. Panigrahi S., Ma Y., Hong L., Gao D., West X.Z., Salomon R.G., Byzova T.V., Podrez E.A. Engagement of platelet Toll-like receptor 9 by novel endogenous ligands promotes platelet hyper-reactivity and thrombosis. *Circ Res.* 2012; 17: 103-12.
59. Pintucci G., Froum S., Pinnell J., Mignatti P., Rafii S., Green D. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Thromb Haemost.* 2002; 88: 834-42.
60. Polasek J. Lysosomal concept of platelet secretion-revisited. *European Journal of Haematology.* 1989; 43(50): 1-24.
61. Polasek J. Procoagulant potential of platelet alpha granules. *Platelets.* 2004; 15: 403-7.
62. Radziwon-Balicka A., Moncada de la Rosa C., Jurasz P. Platelet-associated angiogenesis regulating factors: a pharmacological perspective. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90: 679-88.
63. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets.* 2001; 12: 261-73.
64. Ringdahl U., Svensson H.G., Kotarsky H., Gustafsson M., Weineisen M., Sjobring U. A role for the fibrinogen-binding regions of streptococcal M proteins in phagocytosis resistance. *Mol. Microbiol.* 2000; 37: 1318-26.
65. Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res.* 2007; 100: 1673-85.
66. Salzet M. Vertebrate innate immunity resembles a mosaic of invertebrate immune responses. *Trends Immunol.* 2001; 2: 285-8.
67. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H., Dale G.L., Friese P., Esmo N.L., Esmo C.T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011; 17: 1952-61.
68. Semple J.W., Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 6(7): 499-511.
69. Semple J.W., Italiano J. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11: 264-74.
70. Sharma D., Brummel-Ziedins K.E., Bouchard B.A., Holmes C.E. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *J Cell Physiol.* 2014; 229(8): 1005-15.
71. Spinelli S.L., Maggirwar S.B., Blumberg N., Phipps R.P. Nuclear emancipation: a platelet tour de force. *Sci.Signal.* 2010; 3(144): 37.
72. Sopova K., Tatsidou P., Stellos K. Platelets and platelet interaction with progenitor cells in vascular homeostasis and inflammation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 555-62.
73. Svensson L., Baumgarten M., Morgelin M., Shannon O. Platelet Activation by Streptococcus pyogenes Leads to Entrapment in Platelet Aggregates, from Which Bacteria Subsequently Escape. *Infect Immun.* 2014; 82(10): 4307-14.

74. Tasdemir E., Maiuri M.C., Galluzzi L., Vitale I., Djavaheri-Mergny M., D'Amelio M., Criollo A., Morselli E., Zhu C., Harper F. Et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol.* 2008; 10: 676-87.

75. Thon J.N., Peters C.G., Machlus K.R., Aslam R., Rowley J., Macleod H., Devine M.T., Fuchs T.A., Weyrich A.S., Semple J.W., Flaumenhaft R., Italiano J.E. Jr. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol.* 2012; 17: 561-74.

76. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., McIntyre T.M., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translation control in platelets. *Semin Thromb Hemost.* 2004; 3: 491-8.

77. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: Historical and new perspectives. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 241-6.

78. White J.G. The transfer of thorium particles from plasma to platelets and platelet granules. *Am. J. Pathol.* 1968; 53: 567-75.

79. White J.G. A search for the platelet secretory pathway using electron dense tracers. *Am. J. Pathol.* 1970; 58: 31-49.

80. White J.G. Interaction of membrane system in blood platelets. *Am. J. Pathol.* 1972; 66: 295-312.

81. White J.G. Uptake of latex particles by blood platelets; phagocytosis or sequestration. *Amer. J. Path.* 1972; 69: 439-58.

82. White J.G. Ultrastructural studies of the grey platelet syndrome. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 445-62.

83. White J.G., Clawson C.C. The surface-connected canalicular system of blood platelets—a fenestrated membrane system. *Am. J. Pathol.* 1980; 101(2): 353-64.

84. White J.G., Clawson C.C. Effects of large latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: A freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Path.* 1981; 2: 277-87.

85. White J.G., Clawson C.C. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: A freeze-fracture and cytochemical study. *Diag. Histopath.* 1982; 5: 3-10.

86. White J.G., Krumwiede M. Further studies of the secretory pathway in trombin-stimulated human platelets. *Blood.* 1989; 69(4): 1196-203.

87. White J. Why human platelets fail to kill bacteria. 2006; 17(3): 191-200.

88. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y., Hamacher J., Kohl M., Deigner H.P., Claus R.A., Bauer M., Losche W. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets.* 2009; 20: 50-7.

89. Yeaman M.R., Norman D.C., Bayer A.S. Staphylococcus aureus susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect. Immun.* 1992; 60: 2368-74.

90. Yost C.C., Cody M.J., Harris E.S., Thornton N.L., McInturff A.M., Martinez M.L., Chandler N.B., Rodesch C.K., Albertine K.H., Petti C.A., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009; 17: 6419-27.

91. Youssefian T., Cramer E.M. Megakaryocyte dense granule components are sorted in multivesicular bodies. *Blood.* 2000; 95: 4004-7.

92. 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; 99: 4021-9.

References

1. Adelson E., Rheingold J.J., Crosby W.H. The platelet as a sponge: a review. *Blood.* 1961; 17: 767-74.

2. Aggrey A.A., Srivastava K., Ture S., Field D.J., Morrell C.N. Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. *J Immunol.* 2013; 190(9): 4685-91.

3. Andonegui G., Kerfoot S.M., McNagly K., Ebbert K.V., Patel K.D., Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood.* 2005; 106 (17): 2417-23.

4. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008; 22: 1276-1312.

5. Aslam R., Speck E.R., Kim M., Crow A.R., Bang K.W., Nestel F.P., Ni H., Lazarus A.H., Freedman J., Semple J.W. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced

thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. *Blood.* 2006; 17: 637-41.

6. Bae J.S., Lee W., Rezaie A.R. Polyphosphate elicits pro-inflammatory responses that are counteracted by activated protein C in both cellular and animal model. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (6): 1145-51.

7. Bambace N.M., Holmes C.E. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 237-49.

8. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009; 23(4): 177-89.

9. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303: 1532-5.

10. Brown K.K., Henson P.M., MacLouf J., Moyle M., Ely J.A., et al. Neutrophil-platelet adhesion: relative roles of platelet P-selectin and neutrophil beta 2 (DC18) integrins. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18: 100-10.

11. Carlsson F., Sandin C., Lindahl G. Human fibrinogen bound to Streptococcus pyogenes M protein inhibits complement deposition via the classical pathway. *Mol. Microbiol.* 2005; 56: 28-39.

12. 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; 17: 463-9.

13. Clawson C.C., White J.G. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria. *Am. J. Pathol.* 1971; 65: 381-97.

14. Clawson C.C. Platelet interaction with bacteria III. Ultrastructure. *Amer. J. Path.* 1973; 70: 449-72.

15. Clawson C.C., White J.G. Platelet interaction with bacteria III Ultrastructure. *Am J Pathol.* 1980; 98(1): 197-211.

16. David-Ferreira J.F. The blood platelet: electron microscopic studies. *Int. Rev. Cytol.* 1964; 17: 99-148.

17. Dell'Angelica E.C., Mullins C., Caplan S., Bonifacino J.S. Lysosome-related organelles. *Federation of American Society for Experimental Biology Journal (The FASEB J).* 2000; 14: 1265-78.

18. Deppermann C., Cherpokova D., Nurden P. et al. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *J Clin Invest.* 2013; 123 (8): 3331-42.

19. Dwivedi D.J., Toltl L.J., Swystun L.L., Pogue J., Liaw K.L., Weitz J.I., Cook D.J., Fox-Robichaud A.E., Liaw P.C. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2012; 16: 151.

20. Evangelista V., Manarini S., Rotondo S., Martelli N., Polischuk R. et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood.* 1996; 88: 4183-94.

21. Everts P.A., Hoogbergen M.M., Weber T.A., Devilee R.J., van Montfort G., de Hingh I.H. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 1: 1163-72.

22. Feng W., Chang C., Luo D., Su H., Yu S., Hua W., Chen Z., Hu H., Liu W. Dissection of autophagy in human platelets. *Autophagy.* 2014; 10(4): 161.

23. Fong K.P., Barry C., Tran A.N., Traxler E.A., Wannemacher K.M., Tang H.Y. et al. Deciphering the human platelet sheddome. *Blood.* 2011; 117: 15-26.

24. Frojmovic M.M., Milton J.G., Gaen J.P., Tobelen G. Platelets from «giant» platelet syndrome (BSS) are discocytes and normal sized. *J. Lab. Clin. Med.* 1978; 91: 109-16.

25. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 17: 1777-834.

26. Ganor Y., Grinberg I., Cooper I., Goldstein R.S., Levite M. Human T-leukemia and T-lymphoma express glutamate receptor AMPA GluR3, and the neurotransmitter glutamate elevates the cancer-related matrix-metalloproteinases inducer CD147/EMMPRIN, MMP-9 secretion and engraftment of T-leukemia in vivo. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(6): 985-97.

27. Garraud O., Berthet J., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F. Pathogen sensing, subsequent signalling, and signalosome in human platelets. *Thromb Res.* 2011; 127(4): 283-6.

28. 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; 85: 195-204.

29. Gogstad G.O. A method for the isolation of alpha granules from human platelets. *Thrombosis Research*. 1981; 20: 669-81.
30. Grinstein S., Furuya W. Intracellular distribution of acridine derivatives in platelets and their suitability for cytoplasmic pH measurements. *Biochimica Biophysica Acta*. 1984; 803: 221-8.
31. De Groot P.G., Urbanus R.T., Roest M. Platelet interaction with the vessel wall. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 210: 87 -110.
32. Heijnen H.F.G., Debili N., Vainchencker W., Breton-Gorius J., Geuze H.J., Sixma J.J. Multivesicular bodies are an intermediate stage in the formation of platelet -Granules. *Blood*. 1998; 91: 2313-25.
33. Von Hundelshausen P., Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2007; 100:27-40.
34. Italiano J.E., Jr, Battinelli E.M. Selective sorting of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(1): 173-6.
35. Iwanaga S., Lee B.L. Recent advances in the innate immunity of invertebrate animals. *J Biochem Mol Biol*. 2005; 38: 128-50.
36. Jenne C.N., Wong C.H.Y., 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; 13: 169-80.
37. Kahn R.A., Flinton L.J. The relationship between platelets and bacteria. *Blood*. 1974; 44: 715-21.
38. Kahn F., Hurley S., Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis. *Microbes Infect*. 2013; 15: 669 -77.
39. Kalvegren H., Skoglund C., Helldahl C., Lerm M., Grenegard M., Bengtsson T. Toll-like receptor 2 stimulation of platelets is mediated by purinergic P2X1-dependent Ca²⁺ mobilisation, cyclooxygenase and purinergic P2Y1 and P2Y12 receptor activation. *Thromb Haemost*. 2010; 17: 398-407.
40. Kastrop C.J., Boedicker J.Q., Pomerantsev A.P., Moayeri M., Bian Y., Pompano R.R., Kline T.R., Sylvestre P., Shen F., Leppla S.H., Tang W.J., Ismagilov R.F. Spatial localization of bacteria controls coagulation of human blood by 'quorum acting'. *Nat Chem Biol*. 2008; 4: 742-50.
41. Kerrigan S.W., Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2010; 67(4): 513-23.
42. Kirschenbaum L.A., Adler D., Astiz M.E., Barua R.S., Saha D. et al. Mechanisms of platelet-neutrophil interactions and effects on cell filtration in septic shock. *Shock*. 2002; 17: 508-12.
43. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Cody M.J., Franks Z., Tolley N.D., Kahr W.H., Lindemann S., Seizer P., Yost C.C., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Novel anti-bacterial activities of beta-defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. *PLoS Pathog*. 2011; 7: e1002355.
44. Leeksa C.H., Cohen J.A. Determination of the life of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. *Nature*. 1955; 175: 552-3.
45. Lewis J.C., Maldonado J.E., Mann K.G. Phagocytosis in human platelets: Localization of acid phosphatase-positive phagosomes following latex uptake. *Blood*. 1976; 47: 833-40.
46. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A., McIntyre T.M., Prescott S.P., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Activated platelets mediated inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol*. 2001; 154: 485-90.
47. Losche W., Boettel J., Kabisch B., Winning J., Claus R.A., Bauer M. Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis*. 2012; Available at: <https://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2012/720254/>.
48. Ma A.C., Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2008; 17: 415-20.
49. Mant M.J., Firkin B.G. Uptake of latex and thorotrast by human platelets in vitro: effect of various chemicals demonstrating differing mechanisms and metabolic requirements. *Brit. J. Haematol*. 1972; 22: 383-91.
50. Maynard D.M., Heijnen H.F., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1945-55.
51. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., Jenne C.N., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012; 12: 324-33.
52. Micota B., Sadowska B., Rozalska B. The role of blood platelets in infections. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 624-32.
53. Milton J.G., Frojmovic M.M. Invaginated plasma membrane of human platelets: Evagination and measurement in normal and «giant» platelets. *J.Lab.Clin.Med*. 1979; 93: 162-70.
54. Morselli E., Marino G., Bennetzen M.V., Eisenberg T., Megalou E., Schroeder S., Cabrera S., Benit P., Rustin P., Criollo A. et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol*. 2011; 192: 615-29.
55. Movat H.Z., Weiser W.J., Glynn M.F., Mustard J.F. Platelet phagocytosis and aggregation. *J. Cell Biol*. 1965; 27: 531-43.
56. Mustard J.F., Packham M.A. Platelet phagocytosis. *Series Haematol*. 1968; 1: 168-84.
57. Nizet V. Understanding how leading bacterial pathogens subvert innate immunity to reveal novel therapeutic targets. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120: 13-22.
58. Panigrahi S., Ma Y., Hong L., Gao D., West X.Z., Salomon R.G., Byzova T.V., Podrez E.A. Engagement of platelet Toll-like receptor 9 by novel endogenous ligands promotes platelet hyper-reactivity and thrombosis. *Circ Res*. 2012; 17: 103-12.
59. Pintucci G., Froum S., Pinnell J., Mignatti P., Rafii S., Green D. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Thromb Haemost*. 2002; 88: 834-42.
60. Polasek J. Lysosomal concept of platelet secretion-revisited. *European Journal of Haematology*. 1989; 43(50): 1-24.
61. Polasek J. Procoagulant potential of platelet alpha granules. *Platelets*. 2004; 15: 403-7.
62. Radziwon-Balicka A., Moncada de la Rosa C., Jurasz P. Platelet-associated angiogenesis regulating factors: a pharmacological perspective. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90: 679-88.
63. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2001; 12: 261-73.
64. Ringdahl U., Svensson H.G., Kotarsky H., Gustafsson M., Weisenstein M., Sjobring U. A role for the fibrinogen-binding regions of streptococcal M proteins in phagocytosis resistance. *Mol. Microbiol*. 2000; 37: 1318-26.
65. Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007; 100: 1673-85.
66. Salzet M. Vertebrate innate immunity resembles a mosaic of invertebrate immune responses. *Trends Immunol*. 2001; 2: 285-8.
67. Semeraro F., Ammolle C.T., Morrissey J.H., Dale G.L., Friese P., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011; 17: 1952-61.
68. Semple J.W., Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010; 6(7): 499-511.
69. Semple J.W., Italiano J. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11: 264-74.
70. Sharma D., Brummel-Ziedins K.E., Bouchard B.A., Holmes C.E. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer. *J Cell Physiol*. 2014; 229(8): 1005-15.
71. Spinelli S.L., Maggirwar S.B., Blumberg N., Phipps R.P. Nuclear emancipation: a platelet tour de force. *Sci.Signal*. 2010; 3(144): 37.
72. Sopova K., Tatsidou P., Stellos K. Platelets and platelet interaction with progenitor cells in vascular homeostasis and inflammation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10: 555-62.
73. Svensson L., Baumgarten M., Morgelin M., Shannon O. Platelet Activation by Streptococcus pyogenes Leads to Entrapment in Platelet Aggregates, from Which Bacteria Subsequently Escape. *Infect Immun*. 2014; 82(10): 4307-14.
74. Tasdemir E., Maiuri M.C., Galluzzi L., Vitale I., Djavaheri-Mergny M., D'Amelio M., Criollo A., Morselli E., Zhu C., Harper F. et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol*. 2008; 10: 676-87.
75. Thon J.N., Peters C.G., Machlus K.R., Aslam R., Rowley J., Macleod H., Devine M.T., Fuchs T.A., Weyrich A.S., Semple J.W., Flaumenhaft R., Italiano J.E. Jr. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol*. 2012; 17: 561-74.
76. Weyrich A.S., Lindemann S., Tolley N.D., Kraiss L.W., Dixon D.A., Mahoney T.M., Prescott S.P., McIntyre T.M., Zimmerman G.A. Change in protein phenotype without a nucleus: translation control in platelets. *Semin Thromb Hemost*. 2004; 3: 491-8.
77. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: Historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 241-6.
78. White J.G. The transfer of thorium particles from plasma to platelets and platelet granules. *Am. J. Pathol*. 1968; 53: 567-75.

79. White J.G. A search for the platelet secretory pathway using electron dense tracers. *Am. J. Pathol.* 1970; 58: 31-49.
80. White J.G. Interaction of membrane system in blood platelets. *Am. J. Pathol.* 1972; 66: 295-312.
81. White J.G. Uptake of latex particles by blood platelets; phagocytosis or sequestration. *Amer. J. Path.* 1972; 69: 439-58.
82. White J.G. Ultrastructural studies of the grey platelet syndrome. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 445-62.
83. White J.G., Clawson C.C. The surface-connected canalicular system of blood platelets—a fenestrated membrane system. *Am. J. Pathol.* 1980; 101(2): 353-64.
84. White J.G., Clawson C.C. Effects of large latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: A freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Path.* 1981; 2: 277-87.
85. White J.G., Clawson C.C. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: A freeze-fracture and cytochemical study. *Diag. Histopath.* 1982; 5: 3-10.
86. White J.G., Krumwiede M. Further studies of the secretory pathway in trombin-stimulated human platelets. *Blood.* 1989; 69(4): 1196-203.
87. White J.G. Why human platelets fail to kill bacteria. 2006; 17(3): 191-200.
88. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y., Hamacher J., Kohl M., Deigner H.P., Claus R.A., Bauer M., Losche W. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets.* 2009; 20: 50-7.
89. Yeaman M.R., Norman D.C., Bayer A.S. Staphylococcus aureus susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. *Infect. Immun.* 1992; 60: 2368-74.
90. Yost C.C., Cody M.J., Harris E.S., Thornton N.L., McInturf A.M., Martinez M.L., Chandler N.B., Rodesch C.K., Albertine K.H., Petti C.A., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood.* 2009; 17: 6419-27.
91. Youssefian T., Cramer E.M. Megakaryocyte dense granule components are sorted in multivesicular bodies. *Blood.* 2000; 95: 4004-7.
92. 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; 99: 4021-9.

19.09.2015

Platelets: a modern view on the structure and function

Kubatiev A.A.¹, Borovaya T.G.², Zhukhovitskii V.G.², Shevlyagina N.V.², Andreevskaya S.G.²

¹ — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiyskaya st., 125315

² — FSBSI N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Gamaltva Str., 19, Moscow, 123098, Russian Federation

It contains the new information about the ultrastructure and properties of platelets, about the composition and biological value of the granules, about the structure and role of the open system of tubules, also about the participation of platelets in the reactions of innate and adaptive immunity and in inflammation. In detail describes receptors and molecules of adhesion, that play an important role in interaction between platelets and blood cells, in the development of inflammatory and protective reactions. Provides information on the interaction of platelets with pathogens.

Keywords: platelets, exocytosis, adhesion, immunomodulation, inflammation

For correspondence: Borovaya Tatyna Gennadyevna, tbor27@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Информация об авторах

Кубатиев Аслан Амиранович (Kubatiev A.A.), д.м.н., профессор, действительный член РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАН», niiorp@mail.ru, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8. +7 (499) 151 17 56

Боровая Татьяна Геннадьевна (Borovaia T.G.), д.м.н., профессор, член-корр. РАН, гл.н.с. лаборатории индикации и ультраструктуры микроорганизмов ФГБНУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф.Гамалеи Минздрава России», tbor27@yandex.ru, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д.18. +7 (499) 193 30 40

Жуховицкий Владимир Григорьевич (Zhukhovitskii V.G.) к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов ФГБНУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи Минздрава России» 123098, Москва, ул. Гамалеи, д.18. zhukhovitsky@rambler.ru +7 (499) 193 61 18. +7 962 938 22 76

Шевлягина Наталья Владимировна (Shevliagina N.V.), к.м.н., с.н.с. лаборатории индикации и ультраструктуры микроорганизмов ФГБНУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф.Гамалеи Минздрава России», microanatomy@mail.ru, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д.18. +7 (499) 193 30 40

Андреевская Светлана Георгиевна (Andreevskaya S.G.), к.м.н., с.н.с. лаборатории индикации и ультраструктуры микроорганизмов ФГБНУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф.Гамалеи Минздрава России», hasaranda@yandex.ru 123098, Москва, ул. Гамалеи, д.18. +7 (499) 193 30 40