

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Н.Б. Серебряная^{1,2,3}, П.П. Якуцени⁴, Н.Н. Клишко¹

¹Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций

N.B. Serebryannaya^{1,2,3}, P.P. Yakutseni⁴, N.N. Klimko¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State Polytechnic University of Peter the Great, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

За последние годы скопилась критическая масса информации, которая позволила определить тромбоциты как клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие инициацию воспаления и защитных иммунных реакций. В представленном обзоре литературы тромбоциты рассмотрены с точки зрения их участия в реакциях антибактериального иммунитета. Описаны механизмы, позволяющие тромбоцитам распознавать бактерии и их растворимые продукты, характерные как для клеточной иммунной системы (через рецепторы TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9, FcγRIIIa и рецепторы для компонентов комплемента), так и для структур, задействованных в процессе гемостаза (через рецепторы GPIb, GPIIb-IIIa). Следствием распознавания бактерий является активация тромбоцитов, инициация ими гемокоагуляции и врожденного иммунного ответа. Показана способность тромбоцитов фагоцитировать бактерии и останавливать их рост за счет выраженного микробицидного потенциала (который описывается как тромбодины, или микробицидные белки тромбоцитов, и β-дефензины человека hBD-1, -2 и -3), которым обладают эти безъядерные клетки. Обсуждается, что бактерии активно противодействуют антимикробным реакциям тромбоцитов, в том числе используя различные токсины. Выделено несколько групп бактериальных токсинов, которые активируют тромбоциты, разрушая электрохимический градиент плазматической мембраны, перфорируя ее. Ряд токсинов вызывают активацию тромбоцитов и клеточной иммунной системы, действуя как суперантигены. В реакциях антибактериального иммунитета тромбоциты привлекают нейтрофилы, моноциты и активируют систему комплемента. При этом тромбоциты действуют совместно с этими клетками и белками, способствуя полному раскрытию микробицидного потенциала фагоцитов и комплемента. Особенно это важно при инфекциях бактериями, контролировать которые не способны только моноциты/макрофаги или

Abstract

In recent years, a critical mass of information has accumulated, which has made it possible to equate platelets to the cells of innate immunity, which ensures the initiation of inflammation and the reactions of innate immunity. In the presented review platelets were examined from the point of view of antibacterial immune reactions. Mechanisms that allow platelets to recognize bacteria and their soluble products as characteristic of immune cells (via TLR2, TLR4, TLR7 and TLR9, FcγRIIIa and receptors for complement components), as well as the mechanisms involved in the hemostasis process (GPIb, GPIIb-IIIa). The consequence of the recognition of bacteria is the activation of platelets, the initiation of hemocoagulation and the innate immune response. The ability of platelets to phagocytose bacteria and stop their growth due to the pronounced microbicidal potential (thrombocidins or microbicidal proteins of platelets and human β-defensins hBD-1, -2 and -3), which these anucleate cells possess, is shown. Discussed that bacteria actively oppose antimicrobial reactions, including using various toxins. Several groups of bacterial toxins have been isolated that activate platelets, destroying the electrochemical gradient of the plasma membrane through membrane perforation. A number of toxins cause the activation of platelets and cells of the immune system, acting as superantigens. In the antibacterial immunity, platelets attract neutrophils, monocytes and activate the complement system. In this case, platelets act together with these cells and proteins, promoting the full disclosure of the microbicidal potential of phagocytes and complement. This is especially important for bacterial infections, which monocytes / macrophages or only platelets cannot control, but, combining, they create the necessary conditions for the clearance of pathogenic bacteria from circulation.

только тромбоциты, но, объединяясь, они создают необходимые условия для клиренса патогенных бактерий из циркуляции.

Ключевые слова: тромбоциты, бактерии, токсины, воспаление, инфекционный эндокардит, сепсис.

Введение

Кровяные пластинки, впервые обнаруженные в 1841 г., с 1882 г. получили название тромбоцитов на основании выявленной у них способности регулировать тромбоз и гемокоагуляцию. Огромный объем новых данных о тромбоцитах, накопленный за последние десятилетия, показывает, что тромбоциты являются полифункциональными клетками, играющими ведущую роль в регуляции состояния сосудистой стенки, иммунных реакциях, воспалении, онкогенезе и метастазировании. Некоторые аспекты вновь выявленных активностей тромбоцитов обобщены нами ранее в обзорных публикациях [1–3]. Настоящий обзор посвящен анализу роли тромбоцитов в организации антибактериальной защиты.

Впервые на связь тромбоцитов с бактериальной инфекцией обратил внимание С. Levaditi еще в 1901 г., когда заметил, что тромбоциты формируют агрегаты с холерным вибрионом [4]. В 1970-е гг. С. Clawson et al. опубликовали первые систематические исследования, показавшие, что бактерии могут связываться с определенными рецепторами тромбоцитов, вызывая сигналы, которые приводят к агрегации и дегрануляции внутриклеточного содержимого [5–8]. С 2005 г. значительно расширилась область исследований тромбоцитов как участников иммунного ответа, в том числе антибактериальных реакций. К настоящему времени опубликованы многочисленные исследования, в которых детально исследован воспалительный и регуляторный потенциал тромбоцитов. Показано, что эти клетки экспрессируют множество рецепторов, растворимых молекул и сигнальных факторов, позволяющих им обеспечивать широкое участие в защите от бактерий.

Тромбоциты как сенсоры бактерий

Тромбоциты являются самыми многочисленными и быстро активируемыми воспалительными клетками, которые отвечают на повреждение эндотелия или микробную колонизацию. Они обладают возможностями для развития самых ранних воспалительных ответов, способствующих защите организма от внутрисосудистой инфекции.

Активация тромбоцитов бактериями определяется механизмом адгезии к рецепторам тромбоцитов (GPIb, GPIIb-IIIa, рецепторам комплемента, FcγRIIIa или TLR). Эта адгезия может возникать

Key words: platelets, bacteria, toxins, inflammation, infective endocarditis, sepsis.

как из-за прямого взаимодействия между структурами на поверхности бактерий с рецепторами тромбоцита, так и косвенным механизмом, когда бактерии покрываются белками плазмы крови (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, факторы комплемента и IgG) и связываются с тромбоцитами через рецепторы для этих белков плазмы крови [9]. Причиной активации тромбоцитов может быть и связывание секреторных бактериальных продуктов, особенно токсинов. Такой механизм описан для *S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* и *Porphyromonas gingivalis* и других патогенных микроорганизмов. Необходимо подчеркнуть, что одна и та же бактерия может использовать все перечисленные пути активации тромбоцитов, как это показано для *S. aureus* и *Str. sanguinis* [10].

В 2004 г. на тромбоцитах впервые выявлены Toll-подобные рецепторы (TLR), что существенно продвинуло представление о них как о клетках, вовлеченных в распознавание патогенов и связанного с ними воспаления [11]. Показано наличие функциональных TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9 [12]. Известно, что TLR2 распознает множество бактериальных структур, таких как липопотеины, липотейхоевая кислота и пептидогликаны [13]. Тромбоцитарный TLR4 связывает липополисахарид, компонент бактериального эндотоксина грамотрицательных бактерий. Тромбоциты, экспрессирующие TLR7, вовлечены в ответ организма на вирусные инфекции. TLR9 представлен в тубулярной системе тромбоцитов и действует как рецептор для островков метилированных последовательностей CpG, характерных для бактериальной и вирусной ДНК [14]. Активация тромбоцитов через все перечисленные TLR приводит к высвобождению иммуномодулирующих агентов, активации других клеток и представлению им патогенов для фагоцитоза [15]. При этом стимуляция тромбоцитов через TLR2 и TLR9 вызывает их агрегацию, а через рецептор TLR7 – нет.

Тромбоциты активно взаимодействуют и с опсонизированными бактериями через FcγRIIIa, единственный тип Fc-рецептора, присутствующий на тромбоцитах [16]. Связывание других рецепторов тромбоцитов бактериями очень часто требует одновременного участия FcγRIIIa, что приводит к эффективному ответу тромбоцитов и интенсивной агрегации. Большое количество циркулирующих тромбоцитов и большое количество на них

FcγRIIIa (приблизительно 5000 копий) свидетельствует, что тромбоциты являются богатым резервуаром FcγRIIIa, обеспечивающим их важную роль в антибактериальном ответе [17, 18]. Комплексы патогенов с IgG, распознаваемых FcγRIIIa, интернализируются тромбоцитами [19]. То же касается и бактерий, опсонизированных компонентами комплемента, которые связываются с соответствующими рецепторами (CR2, CR3, CR4) на тромбоцитах. В случае опсонизации бактерий компонентом комплемента C3b их связывание с тромбоцитами может идти через P-селектин (CD62P), который также связывает этот белок, образующийся при классическом, лектиновом или альтернативном пути активации комплемента [20]. При этом активированные тромбоциты способствуют дальнейшей активации системы комплемента путем высвобождения протеинкиназ и АТФ, а также при фосфорилировании C3 и C3b [21].

Действие бактериальных токсинов на тромбоциты

Токсины бактерий способны к активации тромбоцитов различными механизмами. Например, альфа-токсин некоторых штаммов *S. aureus* связывается с липидным бислоем мембраны тромбоцитов, формируя пору, что вызывает приток ионов кальция и активацию тромбоцита [22]. Стрептолизин O, токсин *Str. pyogenes*, и пневмолизин, токсин *Str. pneumoniae*, также формируют поры в мембране тромбоцита [22–24]. Свойством повреждать мембраны обладает также гемолизин, продуцируемый *E. coli*, который нарушает мембранный потенциал митохондрий, что приводит к деградации антиапоптотического белка BclxL в тромбоцитах, вызывая их апоптоз [25].

Стафилококковый β-токсин имеет ферментативную активность сфингомиелиназы и расщепляет сфингомиелин на церамид и фосфорилхолин, изменяя состав липидов клеточной мембраны, что нарушает функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток [26]. *Porphyromonas gingivalis* секретирует семейство цистеиновых протеаз, называемых гингипаины. Эти токсины способны связываться с тромбоцитарным протеазоактивируемым рецептором (PAR-1) и расщеплять его аналогично тромбину, что вызывает приток внутриклеточного кальция и агрегации тромбоцитов [27]. Другой пример – токсин Шига, продуцируемый некоторыми штаммами *E. coli*. Токсин Шига (Stx) часто вызывает связанный с диареей гемолитико-уремический синдром, который характеризуется острой почечной недостаточностью, тромбоцитопенией, микроангиопатией и гемолитической анемией. В цельной крови Stx увеличивает связывание тромбоцитов с фибриногеном, что усиливает их агрегацию. Было показано, что Stx свя-

зывает тромбоциты через липидные структуры, ганглиозид-церамидный рецептор Gb3 и минорный тромбоцитарный гликолипид, после чего токсин интернализируется [10]. Коклюшный токсин (PT), производимый *Bordetella pertussis*, содержит субъединицу A, обладающую ферментативной активностью АДФ-рибозилтрансферазы, и субъединицу B, которая связывается с поверхности клеток-мишеней, в том числе и тромбоцитов, вызывая их активацию (с вовлечением GPIb), агрегацию и секрецию плотных гранул [28].

S. aureus и *S. pyogenes* производят суперсемейство токсинов, подобных стафилококковому суперантигену (*staphylococcal superantigen-like-SSL*), которые имеют суперантигенный эффект. Из них SSL5 взаимодействует непосредственно с GPIIbα через остатки сиалированных лактозоаминов в терминальных позициях гликановых цепей и с высокой аффинностью связывает тромбоцитарный GPIV [29].

Таким образом, имеется несколько групп бактериальных токсинов, которые активируют тромбоциты, разрушая электрохимический градиент плазматической мембраны, перфорируя ее, другие, являясь секреторными молекулами или структурами на бактериальной поверхности, вызывают взаимодействие и активацию тромбоцитов и клеток иммунной системы.

Эффекты активации тромбоцитов бактериями

Поскольку бактерии связываются с тромбоцитами через рецепторы, которые также вовлечены в гемостаз, неудивительно, что бактерии могут индуцировать агрегацию тромбоцитов. Бактерии, которые связываются с GPIIb-IIIa через фибриноген или фибронектин, вызывают агрегацию, подобную другим объектам, покрытым фибриногеном [13]. Однако в случаях прямой адгезии бактерий к GPIIb-IIIa индукция агрегации наблюдается не всегда (например, непосредственное связывание белка PadA *S. gordonii* с GPIIb-IIIa не вызывает агрегации) [29]. Бактерии, которые связывают с GPIb через фактор Виллебранда (фВ), в частности *S. pyogenes* и *S. aureus*, могут привести к связыванию других белков тромбоцитов, таких как FcγRIIIa или GPIIb-IIIa, что вызывает их агрегацию [30].

В тех случаях, когда связывание бактерий не приводит к агрегации (например, связывание *S. sanguinis* с GPIb), тромбоциты активируются и выпускают содержимое своих плотных гранул, в которых содержатся вазоактивные вещества, включая адениновые нуклеотиды АТФ и АДФ. Внеклеточный АТФ захватывается экто-АТФазой на поверхности *S. sanguinis* и гидролизуется до АДФ, который связывается с P2Y-рецепторами тромбоцитов [13]. Способность бактерий индуцировать агрегацию тромбоцитов, тем не менее,

не является общепризнанной. Ряд исследований показывают, что стимуляция бактериями может не приводить к агрегации, а скорее стимулирует воспалительный ответ — выпуск хемокинов, активацию лейкоцитов и формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular trap — NET), что в значительной степени связано с наличием на тромбоцитах TLR и последствиями их связывания.

Фагоцитарная активность тромбоцитов

Первые изучения взаимодействия тромбоцитов с бактериями показали, что некоторые тромбоциты осуществляют интернализацию *Staphylococcus aureus* [6]. В дальнейшем эти наблюдения подтвердили электронные микрофотографии, которые показали размещение *S. aureus* и *P. gingivalis* в вакуолях тромбоцитов, не связанных с открытой канальцевой системой [16]. Эксперименты показали, что тромбоциты способны фагоцитировать частицы полистирола (диаметром 0,5–1,5 мкм), покрытые IgG, с участием FcγRIIIa [31]. Эта интернализация ингибируется цитохалазином D, что свидетельствует о необходимости реконструировать актин цитоскелета тромбоцитов для поглощения бактерий [17].

В отличие от фагосом лейкоцитов, которые полностью отделены от внеклеточного пространства и цитоплазмы клетки, в тромбоцитах вакуоли, содержащие бактерии, почти никогда не закрыты полностью от внеклеточного пространства. Это не позволяет сформировать фаголизосому, «камеру смерти», которая создается в лейкоцитах для киллинга бактерий [32]. Поэтому тромбоциты используют другой путь разрушения бактерий. Показано, что эндосомы, содержащие бактерии, способны сливаться с альфа-гранулами, содержащими много бактерицидных молекул [33]. Прямую антибактериальную активность могут проявлять также реактивные радикалы кислорода, производимые активированными тромбоцитами [34].

Судьба бактерий, фагоцитированных тромбоцитами, долгое время остается предметом обсуждения, поскольку интернализация патогенов может вызвать как их разрушение, так и выживание и распространиться в организме. Недавние исследования показали способность тромбоцитов разрушать бактерии *Escherichia coli*, опсонизированные IgG при их интернализации через FcγRIII [17]. Однако даже если интернализации бактерий не происходит и процесс ограничивается адгезией бактерий или бактериальных продуктов к поверхности тромбоцита, этого достаточно для стимулирования защитного ответа тромбоцитов [31]. Активированные тромбоциты формируют тромб вокруг бактерий, гарантирующий максимальное воздействие на них секретировавшихся тромбоцитарных антибактериальных пептидов. Тромбо-

циты также высвобождают цитокины, которые привлекают другие иммунные клетки к месту инфекции. Такая последовательность событий может эффективно прекратить транзиторную бактерию без развития тяжелого инфекционного процесса. Однако в некоторых случаях инфицирующие бактерии резистентны к тромбоцитарным антибактериальным пептидам, что облегчает их рост в циркуляторном русле и может приводить к сепсису.

Микробицидный потенциал тромбоцитов

Первая демонстрация антибактериальных эффектов тромбоцитов была проведена еще в 1887 г., когда J.A. Fodor нашел бактерицидную термостойкую субстанцию в прогретых сыворотках, названную β-лизином [цит. по 35]. Его тромбоцитарное происхождение было обосновано тем фактом, что он появляется только в коагулированной плазме и не определяется в других компонентах/клетках крови.

Современная классификация антимикробных белков тромбоцитов определяет их как тромбоцидины или микробицидные белки тромбоцитов (PmP). Имеются два PmP (PmP1 и PmP2), которые высвобождаются при активации тромбином или бактериями и отличаются от дефензинов молекулярной массой, последовательным расположением остатков лизина и аргинина, что создает у них катионный заряд [36].

Чтобы стать функциональными, эти молекулы должны быть расколоты тромбином; далее две субъединицы действуют автономно, но дополняют активность друг друга в нарушении проницаемости бактериальной стенки [34]. Выпуск PmP тромбоцитами зависит прежде всего от наличия АТФ/АДФ и активации P2-рецепторов [37].

К семейству PMP отнесены также киноцидины, цитокины тромбоцитов, которые имеют прямое бактерицидное действие [16, 38]. Они разделены на две подгруппы согласно номенклатуре цитокинов. К α-киноцидинам относят СХС-хемокины [PF4, тромбоцитарный основной белок (PBP), пептид активации соединительной ткани (СТАР3) и пептид активации нейтрофилов (NAP2)], а к β-киноцидинам — СС-хемокины (RANTES). Эти молекулы синергично усиливают действие друг друга. Например, СТАР3 не влияет на жизнеспособность *E. coli*, но в присутствии PF4 потенцирует его активность и таким образом уменьшает плотность бактерий на 2 log. Такой результат получен не только для PF4, но и для других хемокинов [39]. Киноцидины сохраняют свою хемотаксисную активность для лейкоцитов, что обеспечивает сотрудничество тромбоцитов и лейкоцитов при удалении бактерий [9].

Тромбоцитарный цитокин PF4 обладает дополнительными свойствами, которые могут способ-

ствовать клиренсу бактерий. PF4 способен связываться с положительно заряженными молекулами на поверхности бактерий, что приводит к формированию нового участка распознавания для IgG и иммунных клеток-эффекторов [40]. Известно, что при взаимодействии с грамотрицательными бактериями PF4 связывается с липидным компонентом липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, образуя комплекс PF4-ЛПС, облегчающий захват бактерий фагоцитами. Интересно, что тот же самый механизм (связывание PF4 с положительно заряженными молекулами) становится причиной гепарин-индуцируемого тромбоцитопенического синдрома. Причиной тромбоцитопении в этом случае является закрепление комплекса PF4-гепарин на тромбоцитах. Образовавшийся неоантиген PF4-гепарин распознается IgG, что приводит к формированию иммунных комплексов на тромбоцитах и обеспечивает ускоренный клиренс тромбоцитов макрофагами селезенки.

В цитоплазме мегакариоцитов и тромбоцитов (не в гранулах!) присутствуют β -дефензины человека 1, 2 и 3 (hBD-1, -2 и -3) [34, 41, 42]. Тромбоцитарный hBD-1 выпускается в ответ на альфа-токсин *S. aureus*; но не в ответ на тромбин или фактор активации тромбоцитов (PAF), то есть выпуск hBD-1 не зависит от дегрануляции.

Микробицидный потенциал тромбоцитов, вероятно, включает также и реактивные радикалы азота (PPA) и кислорода (PPK). Стимуляция тромбоцитов различными агонистами, включая бактериальные продукты, такие как ЛПС, увеличивает экспрессию ферментов, формирующих реактивные радикалы (индуцибельную NO-синтазу и активную NADPH-оксидазу NOX2). В этот процесс вовлечены TLR2 и рецепторы, имеющие последовательности ITAM [43]. При взаимодействии NO и супероксид-аниона создается ядовитый пероксинитрит, который является мощным нитратирующим и окисляющим агентом и может изменять структуру и функцию различных биомолекул. Образование PPA и PPK связано с процессом тромбообразования, активацией тромбоцитов и лейкоцитов и, возможно, используется для антибактериальной защиты. Однако мнения об участии радикалов в антибактериальной защите противоречивы, так как не ясно, реализуется ли эта возможность в циркуляции в условиях сдвига [33, 34, 44].

Эксперименты показали, что при инкубации *S. aureus* с тромбоцитами рост этого микроорганизма ограничивается [25]. В исследовании на волонтерах определили критическую концентрацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме, необходимую для ингибиции роста патогенов полости рта (*E. faecalis*, *C. albicans*, *S. agalactiae*, *S. oralis* и *P. aeruginosa*). Эта концентрация зависела от вида бактерий, и, напри-

мер, рост *P. aeruginosa* богатая тромбоцитами плазма никак не тормозила [45].

Взаимодействие тромбоцитов с клетками врожденного иммунитета в печени в клиренсе бактерий

Тромбоциты вовлечены в антибактериальный иммунный ответ, и, как показано выше, могут непосредственно продуцировать и высвобождать антибактериальные факторы. Однако тромбоциты действуют и опосредованно, секретируя цитокины, что позволяет им привлекать иммунные клетки, усиливать их микробицидную активность и модулировать иммунный ответ.

Взаимодействие с Купферовскими клетками. Недавнее исследование показало, что тромбоциты кооперируются с Купферовскими клетками при уничтожении переносимых кровью бактерий *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus* [35]. Сотрудничество между тромбоцитами и макрофагами обеспечивает захват бактерий при адгезии и агрегации тромбоцитов на Купферовских клетках.

В физиологических условиях (при отсутствии инфекции) GPIIb на поверхности тромбоцитов взаимодействует с фВ, постоянно присутствующим на Купферовских и клетках эндотелия синусоидов печени, и тромбоциты сканируют внутрисосудистую поверхность синусоидов, что является механизмом надзора над этими клетками [46].

Однако если развивается инфекционный процесс, переносимые кровью бактерии (например, *Bacillus cereus* и резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*), распознаются и захватываются Купферовскими клетками, а на поверхности активированных Купферовских клеток быстро закрепляются тромбоциты, которые формируют агрегаты GPIIb3-зависимым способом (тромбоциты соединяются через мостики через IIb3-фибриноген- α IIb3), в которые «упаковываются» бактерии [43]. При истощении (деплеции) Купферовских клеток захват бактерий и агрегация тромбоцитов в синусоидах печени не происходит; а при истощении тромбоцитов или дефиците GPIIb наблюдали намного более высокую смертность мышей в течение нескольких часов после заражения *B. cereus* или *S. aureus*. Также показано, что для успешного клиренса бактерий необходима их опсонизация C3b компонентом комплемента. То есть во время бактериального клиренса в печени имеется сложное взаимодействие между Купферовскими клетками, тромбоцитами и системой комплемента.

Такая сложная кооперация, по-видимому, связана с тем, что и *S. aureus*, и виды *Bacillus* имеют механизмы, позволяющие уклоняться от микробицидной активности макрофагов; а проявление антибактериальной активности тромбоцитов в

циркуляции в условиях сдвига также ограничено. То есть одни макрофаги или только тромбоциты не способны контролировать такие патогены, но, объединяясь, они создают необходимые условия для клиренса патогенных бактерий из циркуляции.

Нейтрофилы. Аггезия тромбоцитов к Купферовским клеткам происходит очень быстро, в течение нескольких минут, и предшествует привлечению нейтрофилов к печени. Нейтрофилы в синусоидах печени выпускают внеклеточные ловушки – NET [47]. NET образуют внеклеточные петли хроматина и гистонов, на которых закреплены нейтрофильные протеазы и антибактериальные молекулы. При формировании NET в нейтрофилах последовательно происходят деконденсация хроматина, формирование реактивных радикалов кислорода, модификация актинового цитоскелета и разрушение всех клеточных мембран. В результате проходящих процессов белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, и образовавшаяся из ДНК и белков сеть выбрасывается наружу через разрывы плазматической мембраны. Нейтрофилы выпускают NET при определенных воспалительных сценариях, так как ловушки способствуют захвату и удержанию внеклеточных патогенов, предотвращая их дальнейшее распространение [48].

Тромбоциты играют важную роль при активации нейтрофилов к NETозу. Плазма крови пациентов с тяжелым сепсисом вызывает TLR4-зависимое взаимодействие нейтрофил – тромбоцит, приводя к формированию NET. Для закрепления тромбоцитов на нейтрофилах необходима TLR4-опосредованная активация тромбоцитов. [49]. Механизмы адгезии нейтрофил – тромбоцит связаны с P-селектином и его лигандом PSGL-1, а также взаимодействием GPIb-Мас-1, возможно также вовлечение гликопротеинового комплекса IIb3. Создаваемые при участии тромбоцитов внеклеточные ловушки нейтрофилов эффективно задерживают распространение и уничтожают патогены в синусоидах печени.

Заключение

Исследования последних лет привели к новому представлению о тромбоцитах как полифункциональных клетках и пониманию их сложных взаимодействий с клетками врожденного иммунитета во время бактериальной инфекции. Тромбоциты являются сенсорами бактерий, полноправными участниками и организаторами врожденных иммунных реакций в циркуляторном русле. Совсем недавно раскрыты механизмы того, как тромбоциты способствуют уничтожению бактерий в печени, где действуют сообща с Купферовскими клетками, системой комплемента и нейтрофилами.

Учитывая важность тромбоцитов в борьбе с инфекциями, возникает вопрос о влиянии анти-тромбоцитарных препаратов, таких как аспирин и клопидогрел/тиклопидин, которые многие больные получают длительное время, на способность организма противостоять патогенным бактериям. Дальнейшее изучение антибактериальных возможностей тромбоцитов и их роли в иммунном ответе может дать новые варианты коррекции недостаточной или гиперактивной реакции тромбоцитов на патоген, что в конечном итоге должно улучшить результаты лечения больных с наиболее тяжелыми формами бактериальных инфекций.

Литература

1. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты при опухолевых заболеваниях: неожиданные возможности давно знакомых клеток / Н.Б. Серебряная, К.А. Васильев, П.П. Якуцени // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.60, № 5. – С. 725 – 736.
2. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как участники внутрисосудистых иммунных реакций / Н.Б. Серебряная, Е.В. Казеннова, П.П. Якуцени // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10(19), №2(1). – С. 46 – 48.
3. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как регуляторы гематоэнцефалического барьера / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени // Российский иммунологический журнал. 2016 – Т. 10(19), №2(1). – С, 48 – 50.
4. Levaditi C. Et des organism vaccines contre le vibron cholérique. Ann Inst Pasteur. 1901; 15:894-924.
5. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. Am. J. Pathol. 1971; 65:367-380.
6. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria, Am. J. Pathol. 1971; 65:381-397.
7. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. Am. J. Pathol. 1975; 81:411-20.
8. Clawson CC. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. Diagn. Histopathol. 1982; 5:3-10.
9. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, et al. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. Front Immunol. 2015; 6:82.
10. Deppermann C, Kubers P. Platelets and infection. Semin Immunol. 2016; 28(6):536-545
11. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. Front Immunol. 2015; 6:83- 93.
12. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. Blood. 2005; 106(7):2417-2423.
13. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. J Thromb. Haemost. 2011; 9:1097-107.
14. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, et al. T-granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. J. Cell Biol. 2012; 198(4):561-574.
15. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. Nat Rev Microbiol. 2006; 4:445-457.
16. Worth RG, Chien CD, Chien P, et al. Platelet FcγRIIA binds and internalizes IgG-containing complexes. Exp. Hematol. 2006; 34(11):1490-1495.

17. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG, Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(2):210-216.
18. Huang ZY, Chien P, Indik ZK, Schreiber AD, Human platelet FcγRIIA and phagocytes in immune-complex clearance. *Mol. Immunol.* 2011; 48:691–696.
19. Zucker-Franklin D, Seremetis S, Zheng ZY, Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood.* 1990; 75(10):1920-1923.
20. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* 2005; 201:871-879.
21. Speth C, Rambach G, Würzner R, et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. *Mol Immunol.* 2015; 67(1):108-118.
22. Arvand M, Bhakdi S, Dahlback B, Preissner KT, Staphylococcus aureus alpha-toxin attack on human platelets promotes assembly of the prothrombinase complex. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(24):14377-14381.
23. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY, et al. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in Streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:1014-1022.
24. Johnson MK, Boese-Marrazzo D, Pierce WA Jr. Effects of pneumolysin on human polymorphonuclear leukocytes and platelets. *Infect Immun.* 1981; 34:171–176.
25. Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood.* 2012; 120(25):5014-5020.
26. Herrera A, Kulhankova K, Sonkar VK, et al. Staphylococcal β-Toxin Modulates Human Aortic Endothelial Cell and Platelet Function through Sphingomyelinase and Biofilm Ligase Activities. *MBio.* 2017; 8(2): e00273-17.
27. Fitzpatrick RE, Wijeyewickrema LC, Pike RN. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Future Microbiol.* 2009; 4:471-487.
28. Berube BJ, Wardenburg JB. Staphylococcus aureus - toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013; 6:1140-1166.
29. Cox D. Bacteria-platelet interactions. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7:1865-1866.
30. Petersen HJ, Keane C, Jenkinson HF, et al. Human platelets recognize a novel surface protein, PadA, on Streptococcus gordonii through a unique interaction involving fibrinogen receptor GPIIb/IIIa. *Infect. Immun.* 2010; 78(1):413–22.
31. White JG, Clawson CC. Effects of large latex particle uptake of the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 1981; 2(3):277–287.
32. White JG. Why human platelets fail to kill bacteria. *Platelets.* 2006; 17(3):191-200.
33. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, et al. 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(11):4021-4029.
34. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiol.* 2010; 5(3):471-506.
35. Wong CHY, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.* 2013; 14(8):785-792.
36. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin. Immunol.* 2010; 135:1–11.
37. Trier DA, Gank KD, Kupferwasser D, et al. Platelet antistaphylococcal responses occur through P2X1 and P2Y12 receptor-induced activation and kinocidin. *Infect Immun.* 2008; 76(12):5706-5713.
38. Yang D, Chen Q, Hoover DM, et al. Many chemokines including CCL20/MIP-3α display antimicrobial activity. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74(3): 448-55.
39. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002; 70(12):6524-6533.
40. Krauel K, Weber C, Brandt S, et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood.* 2012; 120(16):3345-3352.
41. Tohidnezhad M, Varoga D, Podschun R, et al. Thrombocytes are effectors of the innate immune system releasing human beta defensin-3. *Injury.* 2011; 42(7):682-686.
42. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, et al., Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2. *Platelets.* 2012; 23(3):217-23.
43. Mantovani A, Garlanda C. Platelet-macrophage partnership in innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2013; 14(8):768-770.
44. Speth C, Löffler J, Krappmann S, et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013; 8(11):1431-1451.
45. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol.* 2013; 13:47.
46. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie.* 2015; 35(3):211-224.
47. McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2013; 305(11):G797-806
48. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3):324-333.
49. Clark SR, Ma AC, Tavener S, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13:463–469.

References

- Serebryanaya N.B., Vasilev K.A., Yakutseny P.P. *Voprosy onkologii.* 2015; 60:725-36 (in Russian)
- Serebryanaya N.B., Kazennova E.V., Yakutseni P.P. *Russian Journal of Immunology.* 2016; 10: 46-8 (in Russian)
- Serebryanaya N.B., Yakutseny P.P. *Russian Journal of Immunology.* – 2016; 10: 48 – 50 (in Russian)
- Levaditi C. Et des organism vaccines contre le vibron cholérique. *Ann Inst Pasteur.* 1901; 15:894-924.
- Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. *Am. J. Pathol.* 1971; 65:367-380.
- Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria, *Am. J. Pathol.* 1971; 65:381-397.
- Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am. J. Pathol.* 1975; 81:411-20.
- Clawson CC. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Diagn. Histopathol.* 1982; 5:3-10.
- Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, et al. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. *Front Immunol.* 2015; 6:82.

10. Deppermann C, Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol.* 2016; 28(6):536-545
11. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. *Front Immunol.* 2015; 6:83-93.
12. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood.* 2005; 106(7):2417-2423.
13. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb. Haemost.* 2011; 9:1097-107.
14. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, et al. T-granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J. Cell Biol.* 2012; 198(4):561-574.
15. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4:445-457.
16. Worth RG, Chien CD, Chien P, et al. Platelet Fcγ₂RIIA binds and internalizes IgG-containing complexes. *Exp. Hematol.* 2006; 34(11):1490-1495.
17. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG, Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(2):210-216.
18. Huang ZY, Chien P, Indik ZK, Schreiber AD, Human platelet Fcγ₂RIIA and phagocytes in immune-complex clearance. *Mol. Immunol.* 2011; 48:691-696.
19. Zucker-Franklin D, Seremetis S, Zheng ZY, Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood.* 1990; 75(10):1920-1923.
20. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* 2005; 201:871-879.
21. Speth C, Rambach G, Würzner R, et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. *Mol Immunol.* 2015; 67(1):108-118.
22. Arvand M, Bhakdi S, Dahlback B, Preissner KT, Staphylococcus aureus alpha-toxin attack on human platelets promotes assembly of the prothrombinase complex. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(24):14377-14381.
23. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY, et al. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in Streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:1014-1022.
24. Johnson MK, Boese-Marrazzo D, Pierce WA Jr. Effects of pneumolysin on human polymorphonuclear leukocytes and platelets. *Infect Immun.* 1981; 34:171-176.
25. Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood.* 2012; 120(25):5014-5020.
26. Herrera A, Kulhankova K, Sonkar VK, et al. Staphylococcal β-Toxin Modulates Human Aortic Endothelial Cell and Platelet Function through Sphingomyelinase and Biofilm Ligase Activities. *MBio.* 2017; 8(2): e00273-17.
27. Fitzpatrick RE, Wijeyewickrema LC, Pike RN. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Future Microbiol.* 2009; 4:471-487.
28. Berube BJ, Wardenburg JB. Staphylococcus aureus - toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013; 6:1140-1166.
29. Cox D. Bacteria-platelet interactions. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7:1865-1866.
30. Petersen HJ, Keane C, Jenkinson HF, et al. Human platelets recognize a novel surface protein, PadA, on Streptococcus gordonii through a unique interaction involving fibrinogen receptor GPIIb/IIIa. *Infect. Immun.* 2010; 78(1):413-22.
31. White JG, Clawson CC. Effects of large latex particle uptake of the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 1981; 2(3):277-287.
32. White JG. Why human platelets fail to kill bacteria. *Platelets.* 2006; 17(3):191-200.
33. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, et al. 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(11):4021-4029.
34. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiol.* 2010; 5(3):471-506.
35. Wong CHY, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.* 2013; 14(8):785-792.
36. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin. Immunol.* 2010; 135:1-11.
37. Trier DA, Gank KD, Kupferwasser D, et al. Platelet anti-staphylococcal responses occur through P2X1 and P2Y12 receptor-induced activation and kinocidin. *Infect Immun.* 2008; 76(12):5706-5713.
38. Yang D, Chen Q, Hoover DM, et al. Many chemokines including CCL20/MIP-3α display antimicrobial activity. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74(3): 448-55.
39. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002; 70(12):6524-6533.
40. Krauel K, Weber C, Brandt S, et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood.* 2012; 120(16):3345-3352.
41. Tohidnezhad M, Varoga D, Podschun R, et al. Thrombocytes are effectors of the innate immune system releasing human beta defensin-3. *Injury.* 2011; 42(7):682-686.
42. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, et al., Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2. *Platelets.* 2012; 23(3):217-23.
43. Mantovani A, Garlanda C. Platelet-macrophage partnership in innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2013; 14(8):768-770.
44. Speth C, Löffler J, Krappmann S, et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013; 8(11):1431-1451.
45. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol.* 2013; 13:47.
46. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie.* 2015; 35(3):211-224.
47. McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2013; 305(11):G797-806
48. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3):324-333.
49. Clark SR, Ma AC, Tavener S, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13:463-469.

Авторский коллектив:

Серебряная Наталья Борисовна — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Института экспериментальной медицины, профессор кафедры гистологии и цитологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: serebr@gmail.com

Якуцени Павел Павлович — главный научный сотрудник Центра перспективных исследований Санкт-Петербургского государственного политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: 8(812) 596-28-31, e-mail: ypp@csa.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru