



УДК 616.13-004.6

<https://doi.org/10.17816/MAJ72110>

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРОМБОЦИТОВ С ДРУГИМИ КЛЕТКАМИ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Н.С. Парфенова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Парфенова Н.С. Взаимодействие тромбоцитов с другими клетками и его роль в развитии атеросклероза // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 4. С. 73–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ72110>

Рукопись получена: 24.06.2021

Рукопись одобрена: 11.09.2021

Опубликована: 30.12.2021

Атеросклероз кровеносных сосудов — одна из основных причин тяжелых хронических сосудистых патологий, нередко протекающих с летальным исходом. Известно, что атеросклероз как воспалительный процесс развивается в несколько этапов и завершается образованием атеросклеротической бляшки, которая при повышенной нестабильности может отрываться и быть причиной тромбоэмболии. Активными участниками процесса атеросклероза являются липопротеины низкой плотности, эндотелий, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и гладкомышечные клетки стенки сосуда. При этом тромбоциты начинают процесс и завершают его, образуя на поверхности изъязвленной кальцинированной атеросклеротической бляшки тромбоцитарный тромб. Интерес к роли тромбоцитов в воспалительных процессах в настоящее время чрезвычайно вырос, особенно это относится к их способности взаимодействовать с клетками-участниками на разных этапах развития атеросклероза через адгезию, образование агрегаций, обмен экзоземическими и микрочастицами и посредством взаимно усиливающейся секреции цитокинов, хемокинов, факторов роста и других химических медиаторов. Настоящий обзор посвящен роли тромбоцитов в формировании в стенке сосуда и регуляции мультиклеточного ансамбля в целом и локальных клеточных модулей, специфичных для каждой стадии развития атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз; тромбоциты; эндотелий; нейтрофилы; моноциты/макрофаги; гладкомышечные клетки сосудов.

### PLATELETS AND OTHER CELLS INTERACTIONS IN THE ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT

Nina S. Parfenova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parfenova NS. Platelets and other cells interactions in the atherosclerosis development. *Medical Academic Journal*. 2021;21(4):73–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ72110>

Received: 24.06.2021

Accepted: 11.09.2021

Published: 30.12.2021

Atherosclerosis of the blood vessels is one of the main causes of severe chronic vascular pathologies, which quite often lead to the fatal end. It is well known that the development of atherosclerosis is an inflammatory process going through several stages until the formation of an atherosclerotic plaque. The latter, due to increased instability, would come off and cause thromboembolism. Low density lipoproteins, endothelium, platelets, neutrophils, monocytes / macrophages and smooth muscle cells of the vessel wall are all active participants in the development of atherosclerosis. Thus, they trigger and carry out the process by forming a platelet thrombus on the surface of the ulcerated calcified atherosclerotic plaque. In the recent time interest in the role of platelets in inflammatory processes has grown immensely, first of all due to their ability to interact with cells participating in different stages of atherosclerosis development through adhesion, formation of aggregations, the exchange of exovesicles and microparticles, as well as through the mutually increasing secretion of cytokines, chemokines, growth factors and other chemical mediators. This review is devoted to the role of platelets in the formation and regulation of the multicellular ensemble and also local cell modules specific for each stage of atherosclerosis development.

**Keywords:** atherosclerosis; platelets; endotheliocytes; neutrophils; monocytes/macrophages; vessel smooth muscle cells.

#### Введение

Атеросклероз в настоящее время рассматривают как патологию сосудистой стенки, представляющую собой хроническое воспаление, сопряженное с нарушением липидного обмена и отложением липидов в стенке сосуда с образованием атеросклеротической бляшки. В развитии

#### Список сокращений

ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; АКМ — активные кислородные метаболиты; ГМКс — гладкомышечные клетки сосудов; NET — внеклеточные сети-ловушки нейтрофила (neutrophil extracellular trap).

атеросклероза выделяют от 4 до 8 стадий. На первой стадии повреждение одной эндотелиальной клетки или группы клеток может быть вызвано рядом неспецифических факторов: гипертензией, повышением вязкости и осмотического давления крови, перекисным окислением липидов клеточных мембран, тяжелыми металлами и т. п. Эти факторы могут способствовать разрушению внеклеточного матрикса, увеличению проницаемости эндотелия и входу в интиму сосудов тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, дендроцитов, лимфоцитов [1], а также липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности [2–4]. Одновременно усиливается рекрутирование циркулирующих клеток крови, в первую очередь моноцитов, нейтрофилов и преэндотелиоцитов [5, 6], и начинается процесс атерогенеза, при этом остается возможность восстановления монослоя эндотелия. Необходимым условием сдвига функций активированных тромбоцитов по пути атерогенеза является наличие такого кофактора, как окисленные ЛПНП. В состав ЛПНП входят холестерин и его эфиры, триглицериды, аполипопротеин-V100 (apo-V100) и другие белки, а также их гликированные метаболиты [1, 7, 8]. В интиму ЛПНП и ЛПОНП поступают через эндотелий трансцитозом по кавеоларному механизму под контролем тромбоцитов [1–4].

На второй стадии запускаются процессы воспаления под влиянием веществ, выделяемых поврежденным эпителием, активированными тромбоцитами и продолжающими поступать в интиму миелоидными клетками. Так, тромбоциты секретируют в больших объемах растворимый CD40L, а рецепторы к нему, CD40, — сами тромбоциты, клетки эндотелия, нейтрофилы, макрофаги, дендроциты и гладкомышечные клетки сосудов (ГМКс) [9, 10]. Поскольку лиганд-рецепторное взаимодействие CD40/CD40L активирует в мембране клетки-мишени НАДФН-оксидазу (никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза), то в митохондриях этих клеток образуется супероксид анион и активные кислородные метаболиты (АКМ), которые окисляют попавшие в интиму ЛПНП, и они начинают модифицироваться, подвергаясь ацетилированию и гликозилированию [9, 10]. Это отрицательно сказывается на проницаемости ЛПНП, и они накапливаются не только в просвете сосуда, но и в интиме. Такие окисленные ЛПНП фагоцитируются макрофагами с помощью рецепторов-мусорщиков (scavenger receptors) без участия apoB-100-рецепторов [2]. Окисленные ЛПНП и дополнительные АКМ приводят к увеличению ацидоза и активации редокс-чувствительного ядерного рецептора Nrf2, что обеспечивает выделение макрофагом провоспалительных цитокинов, факторов роста, которые стимулируют

деление ГМКс, их дифференцировку [11], синтез межклеточного вещества и играют роль в развитии атеросклеротической бляшки. При этом липопротеины не метаболизируются в макрофагах и, накапливаясь, превращают их в пенные клетки, скопления которых и создают липидные полосы или пятна на конечных стадиях процесса атеросклероза. Пенными могут стать также преэндотелиоциты и ГМКс [12, 13]. Увеличению концентрации окисленных ЛПНП и интенсификации атеросклероза может способствовать недостаточная активность антиоксидантных систем с участием витаминов E и C, ферментов каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаз 1 и 2 [2]. Под действием факторов роста, секретируемых тромбоцитами, нейтрофилами и макрофагами, ГМКс из меди мигрируют в интиму и начинают пролиферировать, превращаясь в макрофагоподобные клетки. Они также накапливают модифицированные ЛПНП [12, 13].

На III стадии развития атеросклероза — стадии поздних изменений — продолжают и усиливаются процессы предыдущей с началом формирования атеросклеротической бляшки, увеличением ее объема и фиброза. Этому способствуют пролиферация пенных клеток, секреция фибробласт-подобными ГМКс и активированными фибробластами коллагена, эластина, гликозаминогликанов и накопление межклеточного вещества. Важно отметить роль тромбоцитов в увеличении числа привлеченных его хемокинами в бляшку нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов [14–18]. Последующий апоптоз пенных клеток и некротические явления ведут к образованию некротической зоны в центре бляшки, а также к накоплению свободного или инкапсулированного холестерина и его эфиров [1, 6] и снижению устойчивости бляшки. На заключительной стадии происходят кальцификация поверхности бляшки, ее изъязвление, к участкам которого адгезируют тромбоциты из просвета сосуда и образуется тромбоцитарно-фибриновый тромб с присоединением тромбоэмболии, что разрушает сосуд.

В этом общем описании стадий развития атеросклероза роль межклеточных коммуникаций, в частности тромбоцитарных, представлена еще недостаточно. Многими исследователями показано, что биохимическая и морфофункциональная пластичность тромбоцитов обусловили их ключевую роль не только в процессах гемостаза и тромбоза, но и в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета и в процессах хронического воспаления [1, 6, 15–16, 19, 20]. Некоторые авторы особое внимание уделяют анализу условий переключения эффектов тромбоцитов с тромбопоэза на атеросклероз. Резюмируя их усилия, можно утверждать следующее. Запуск

гемостаза или иммунных реакций и атеросклероза тромбоцитами зависит от ряда факторов, среди которых главную роль играют: 1) размеры повреждений стенки сосуда, более крупных в первом случае и микроповреждений — во втором (например, в результате разрушения белков межклеточных контактов или отдельных эндотелиоцитов); 2) комплексы белков адгезии, прикрепляющих тромбоциты к субэндотелиальному коллагену или к интегринам клеток эндотелия; 3) с одной стороны, образование агрегатов тромбоцитов в просвете сосуда у локуса повреждения его стенки при гемостазе, а с другой — накопление агрегатов тромбоцитов с нейтрофилами или с моноцитами/макрофагами в интиме при развитии атеросклероза; 4) необходимое для запуска процесса атеросклероза присутствие в интиме окисленных ЛПНП, увеличение проницаемости к которым клеток эндотелия и сам трансцитоз их кавеоларным путем регулируются тромбоцитами [1–4].

В настоящее время очевидно смещение интереса исследователей межклеточных взаимодействий к теме функциональной специфики межклеточных модулей. Примером тому служит растущий вал исследований, посвященных нейровазальной и нейроиммунной единицам. Изучение межклеточных взаимодействий в процессе развития атеросклероза постепенно приводит к мысли о формировании в интиме стенки сосуда локальных мультиклеточных комплексов, наподобие хабов, с динамично меняющимся составом, но постоянным участием тромбоцитов.

### Тромбоцитопоз. Характеристика тромбоцита

Тромбоциты образуются из мегакариоцитов в красном костном мозге и до 50% общего количества — в капиллярных периальвеолярных сплетениях легких. В последующем тромбоциты могут делиться на более мелкие [20–22]. В нишах костного мозга мегакариоциты могут поглощать нейтрофил (механизм эмпериполез), что обуславливает возможность внутриклеточного обмена фрагментами мембран и молекулярными комплексами между нейтрофилом и усиленно образующимися тромбоцитами [21, 22]. Возможно, сходный механизм действует и в легких, где в периальвеолярной капиллярной сети много мегакариоцитов и образующихся из них тромбоцитов, а также нейтрофилов. Показано [23], что SARS-CoV-2, проникая в мегакариоциты легочных капилляров, нарушает процесс формирования мелких тромбоцитов. Макротромбоциты затем формируют агрегации и препятствуют капиллярному кровотоку, вызывая локальные микрокровоизлияния. В условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2,

уточнение механизмов реализации провоспалительных и проатерогенных функций тромбоцитов особенно актуально. Увеличение количества и размеров мегакариоцитов и тромбоцитов также может быть причиной тромбоэмболии микрососудов в сердце, легких и почках у пациентов, погибших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [23–25]. Вместе с тем многие исследователи отмечают тромбоцитопению в плазме крови при COVID-19, приводящую к локальным кровотечениям [25]. Противоречивость данных по изменению числа тромбоцитов может отражать особенности их гемопоэза в разные периоды развития COVID-19: первоначальную тромбоцитопению, вызывающую микрокровоотечения, и обусловленное этой патологией компенсаторное увеличение тромбоцитопоза. При этом атеросклеротические изменения в сосудах сердца отсутствуют, что необходимо специально исследовать [25].

В норме покоящийся тромбоцит представляет собой мелкую двояковыпуклую безъядерную клетку размером 2–6 мкм, содержащую некоторые молекулы и органеллы исходного мегакариоцита, митохондрии и плотно упакованные трубочки гладкого эндоплазматического ретикула. При активации тромбоцитов глубокие впячивания мембраны соединяются с эндоплазматическим ретикулумом и образуют открытую канальцевую систему, соединенную с поверхностью клетки, через которую биологически активные вещества тромбоцита могут выделяться диффузно, как микрочастицы или экзозекулы [26]. Этому может способствовать и продолжающийся процесс микрофрагментации краевой поверхности тромбоцита в процессе его активации [20–21]. Молекулы, входящие в состав разных гранул, экзозекул и микрочастиц, могут синтезироваться на базе мРНК, полученных от мегакариоцита, а также в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме.

Основной пул составляют тромбоцитарные гранулы  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  и  $\lambda$ . Первые из них,  $\alpha$ -гранулы, кроме белков адгезии Р-селектина и фактора фон Виллибранда, содержат факторы гемостаза: тромбоцитарный фактор 4, В-тромбоглобулин, фибронектин, фибриноген, V, XIII и другие тромбоцитарные факторы коагуляционного каскада, а также белки с широкими функциональными полномочиями, такие как сфингозин-1-фосфат, трансформирующий фактор  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) и тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, у человека преобладает гомодимер PDGF-BB). Рецепторы к сфингозин-1-фосфату, SP1R1-3, экспрессируются клетками эндотелия и ГМКс [27], мигрирующими трансэндотелиально нейтрофилами, моноцитами и дендритическими клетками [28], а также альвеолярным

эпителием, где сфингозин-1-фосфат обеспечивает целостность гистогематического барьера в легочной паренхиме [20]. TGF $\beta$  участвует в трансформации моноцитов в макрофаги и в трансдифференцировке ГМКс в ходе образования бляшки, а также в регенерации стенки сосуда [11–13]. Синтезируемый в мегакариоцитах PDGF-BB содержится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцита и секретируется при его активации. Это сильный митоген ГМКс и фибробластов стенки сосуда, через свои рецепторы активирующий их миграцию, пролиферацию, синтез и секрецию коллагена и гликозамингликанов [26]. Совместно с PDGF-BB и другими фиброгенными факторами, секретируемыми тромбоцитами, и под влиянием фибробластов и ГМКс увеличивается объем соединительной ткани в бляшке на последних стадиях развития атеросклероза.

Плотные гранулы, или  $\delta$ -гранулы, содержат АТФ или АДФ (необходим для образования агрегаций тромбоцитов), кальций (непременный участник многих этапов гемостаза) или серотонин, накапливаемый в больших количествах, в связи с чем тромбоциты считаются, наряду с селезенкой, основными «кладовыми» серотонина на периферии [29]. При активации тромбоцитов или сокращении селезенки в условиях тромбоцитопении секреция серотонина способствует привлечению к локусу острого воспаления нейтрофилов и обеспечивает вазоконстрикцию, усиливая гемостатическую функцию тромбоцитов. Сходный вазомоторный эффект оказывает тромбоксан A2, образующийся в эндоплазматическом ретикулуме [6, 20]. На ранней стадии атеросклероза тромбоцитарный серотонин важен для увеличения проницаемости эндотелия и рекрутирования лейкоцитов. В состав  $\gamma$ -гранул входят гидролизующие ферменты, сходные с лизосомальными. Они могут участвовать в разборке межклеточных контактов в эндотелии, необходимой для диапедеза лейкоцитов в интиму. Молекулы  $\lambda$ -гранул вовлечены в процессы резорбции на последних стадиях формирования некротического центра бляшки [30]. В состав экзозом и микрочастиц, выделяемых тромбоцитом, могут входить многие факторы воспаления, такие как провоспалительные интерлейкины IL-1 $\beta$  и IL-6, фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальный-колониестимулирующий фактор (GM-CSF), и др. Многие провоспалительные цитокины и хемокины секретируются не только тромбоцитами, но и эндотелиоцитами, нейтрофилами и моноцитами/макрофагами, часто при взаимодействии в «дуэтах» — тромбоцит/эндотелий, тромбоцит/макрофаг, тромбоцит/нейтрофил или «трио» — эндотелий/тромбоцит/нейтрофил [31, 32], тромбоцит/макрофаг/нейтрофил или тромбоцит/

макрофаг/ГМКс. Однако первичный запуск, толчок к нарастанию (общими усилиями мультиклеточного ансамбля) в интиме концентрации определенного провоспалительного фактора до надпороговой осуществляют активированные тромбоциты.

### Механизмы активации тромбоцитов

Активация тромбоцита может быть вызвана факторами химической и механической природы. Среди первых — гипоксия, фибрин, фибриноген, коллаген, цитокины и хемокины, секретируемые другими клетками в стенке сосуда [6, 17]. Многие рецепторы мембраны тромбоцита после связывания с лигандом активируют ГДФ/ГТФ-связывающие белки типов Gs, Gq, Gi или G12 с последующей активацией соответствующих внутриклеточных сигнальных систем. Действие их конечных и/или промежуточных компонентов вследствие отсутствия ядра у тромбоцита ограничено мишенями в цитоплазме, митохондриях и клеточной мембране [2]. Например, при активации аденилатциклазной и гуанилатциклазной систем цАМФ и цГМФ разнонаправленно регулируют активность мембранных ионных каналов. При инфекциях через Toll-подобные рецепторы (TLR4 или TLR7) тромбоцита липополисахариды бактерий активируют механизм инфламмосомы с последующей активацией и выделением провоспалительных интерлейкинов. При этом ядерный фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), известный как активатор транскрипции генов провоспалительных цитокинов в других, ядерных, клетках, в тромбоцитах ограничивает свое действие подавлением противоапоптотических эффектов киназы Akt и активацией внутриклеточных провоспалительных путей, в частности через p38 и тромбоксан A2 [7, 33]. Кроме того, NF- $\kappa$ B в тромбоцитах вызывает секрецию цитокинов с прокальцинирующим эффектом: интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-6, TNF $\alpha$ , способствуя усилению воспаления и кальцификации бляшки на последних стадиях атеросклероза. Подключение в тромбоцитах NF- $\kappa$ B-зависимого воспаления описано также при активации RAGE (receptor for advanced glycation end products, AGE) — рецептора конечных продуктов гликирования белков. Эти рецепторы экспрессируются в эндотелиоцитах и тромбоцитах, их количество увеличивается при сахарном диабете 2-го типа, усиливая диабетический атеросклероз [7, 8, 33]. Активация RAGE описана при связывании его со многими лигандами, в том числе AGE, HMGB1 (high-mobility group box 1),  $\beta$ -амилоида и выделяемым активированными макрофагами белком S100 [8].

При гемостазе для механозависимой активации тромбоцита прежде всего важна адгезия



через гликопротеины GPIb-IX-V, связывающие при повреждении стенки сосуда тромбоцит с субэндотелиальным фактором фон Виллебранда (vWF), а также рецепторы к коллагену базальной мембраны сосуда: гликопротеин VI (GPVI) и интегрин  $\alpha 2\beta 1$ . Эти рецепторы, в свою очередь, связаны с внутриклеточными элементами цитоскелета тромбоцита, микротрубочками и актиновыми микрофиламентами, ветвление которых обеспечивает родственный актину белок 2/3 (actin-related protein 2/3, Agr 2/3). Он же образует протрузии и ламеллоподии на поверхности тромбоцита, обеспечивая его миграцию, направляемую последовательностью точек адгезии (процесс гаптотаксиса), по поверхности эндотелия и ее сканирование для обнаружения микроповреждений или патогенов [36, 37].

Особенности гемодинамики и толщины стенки разных участков сосудистого русла влияют на силу сдвига [2, 36–38] и активацию тромбоцитов, повышая риск развития атеросклероза в следующих сосудах (по убыванию): абдоминальной аорте, коронарной, подколенной, бедренной и тиббиальной артериях, грудной аорте, дуге грудной аорты, сонных артериях. В отличие от коагуляционного тромбоза рекрутирование и активация тромбоцитов на ранней стадии атеросклероза происходят не путем образования агрегатов тромбоцитов, а в основном за счет преходящей и прочной адгезии отдельных тромбоцитов к эндотелиальным клеткам и разрывам в эндотелиальной выстилке и/или к адгезировавшим лейкоцитам [36–38]. При этом концентрация комплексов тромбоцитов с лейкоцитами повышается не только в точке повреждения эндотелия, но и в сосудистом русле.

Многочисленность рецепторов к различным медиаторам, гормонам, хемо- и цитокинам указывает на высокую функциональную пластичность тромбоцитов и тесное взаимодействие с клетками микроокружения — свойства, необходимые для участия в процессах гемостаза, воспаления и иммунной защиты [20, 21, 37, 38]. Как протекторы сосудистого русла тромбоциты могут выполнять тройную функцию: обеспечивают формирование и ретракцию тромбоцитарно-фибринового тромба, закрывающего повреждение стенки сосуда и предупреждающего кровотечение; блокируют проникновение через локус повреждения патогенов в кровь и привлекают нейтрофилы и макрофаги из сосудистого русла в интиму стенки сосуда, способствуют там их миграции и последующей экстравазации [37, 40]. Это определяет необходимость участия тромбоцитов в развитии воспалительного процесса в стенке сосуда на начальных этапах атерогенеза. Исследования последних лет

позволили подчеркнуть особенности реализации названных функций тромбоцитов: участие в гемостазе характерно для агрегаций тромбоцитов при средних и сравнительно крупных повреждениях стенки сосуда. Провоспалительные функции характерны для одиночных тромбоцитов, сканирующих ламеллоподиями поверхность эндотелия в поисках его микроповреждений (в несколько  $\mu\text{m}^2$ ), которые соизмеримы с размерами клетки, и распластывающихся над ними, перекрывая пути для микрокровоизлияний [19, 35, 36, 39, 40]. Это объясняет наличие последних при тромбоцитопении. Такие микроповреждения могут быть результатом трансэндотелиального диапедезиса лимфоцитов или разрушения отдельных клеток эндотелия в результате апоптоза, вызванного АКМ. Эти функции тромбоцитов имеют большое значение для купирования микрокровоотечений и проникновения инфекций в интиму и окружающую сосуд ткань. Тромбоцит осуществляет миграцию по монослою эндотелия по принципу гаптотаксиса [37] — движения, направляемого последовательностью точек адгезии тромбоцита к эндотелию через рецепторный комплекс GPVI/ $\alpha 2\beta 1$ /Agr2/3. В свою очередь, взаимодействие с интегрином  $\alpha 2\beta 1$ , представляющим собой механочувствительный рецептор, а также «напряжение сдвига» ламинарного течения крови [1, 38] изменяют биофизические свойства мембраны, локальные силы натяжения, что является одним из факторов активации адгезированного тромбоцита и определяет его механосенсорные свойства как «мусорщика» (mechanoscavenger) [33]. Кроме того, в силу адгезии активируется внутриклеточная сигнальная система интегрин, что приводит к повышению концентрации ионов кальция в тромбоците и к  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым перестройкам цитоскелета тромбоцита, обеспечивающим его миграцию и Ca-зависимый экзоцитоз биологически активных веществ.

### Этапы развития атеросклероза и тромбоцит

Важным последствием адгезии тромбоцита к эндотелию является активация НАДФН-оксидазы в его мембране с последующей самосуливающейся продукцией АКМ и секрецией их в окружающую среду. Это поддерживает и усиливает дальнейшую продукцию АКМ митохондриями тромбоцита, его активацию, адгезию, окисление ЛПНП [41, 42] и усиление рекрутирования в стенку сосуда преэндотелиоцитов, нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Среди многочисленных веществ, выделяемых активированным тромбоцитом, на этой стадии на процесс рекрутирования могут влиять регулирующие проницаемость эндотелия

ангиопоэтин-1 и сфингозин-1-фосфат; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, активирующий тромбоциты (platelet-activating factor, PAF), которые могут нарушать межклеточные контакты эндотелия. В гранулах тромбоцитов накапливаются тромбоцитарный фактор 4 (PF-4), стромальный клеточный фактор-1 (stromal cell-derived factor-1), макрофагальный белок воспаления —  $1\alpha$  (MIP- $1\alpha$ ), хемокины RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) и TARS (thymus and activation-regulated chemokine). Они участвуют в рекрутировании лейкоцитов к тромбоцитам, а некоторые (серотонин, PAF, S1P) по обратной связи дополнительно активируют сами тромбоциты и усиливают их действие, направленное на увеличение проницаемости сосудов и привлечение лейкоцитов.

На ранних стадиях развития атеросклероза тромбоциты способствуют трансформации пре-эндотелиоцитов в клетки эндотелия, способствуя восстановлению монослоя, а также образуют агрегаты с нейтрофилами или моноцитами, вызывая дифференцировку последних в макрофаги [41]. На двусторонний характер этого взаимодействия указывают результаты экспериментов *in vitro*, показавшие модуляцию реактивности и адгезионных свойств тромбоцитов нейтрофилами и/или макрофагами [42, 43].

### Тромбоциты и макрофаги

Способность макрофагов секретировать АКМ, окислять ЛПНП и проявлять фагоцитарную активность делает эти клетки необходимым компонентом воспаления, в том числе и при атеросклерозе. Было отмечено, что у женщин при патологии сердечно-сосудистой системы и повышенном уровне холестерина увеличивается содержание агрегатов, состоящих из тромбоцитов и макрофагов [44], что связано с привлечением тромбоцитами моноцитов из сосудистого русла в интиму на ранних стадиях развития атеросклероза и на стадии увеличения размеров бляшки. В агрегатах тромбоциты активируют макрофаги, изменяя их фенотип на провоспалительный, характеризуемый усилением секреции макрофагами провоспалительных цитокинов IL- $1\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и, в условиях усиления экспрессии SOCS3 (STAT-индуцированного супрессора цитокинового сигналинга-3) [17, 44, 45], нарушением фагоцитоза. Это ведет к устойчивому росту бляшки и неразрешенному воспалению. У мышей, содержащихся на западной диете, снижение тромбоцитопоэза приводило к уменьшению объема бляшек и накопления в них макрофагов, а также сокращению площади некроза. На когорте пациенток с инфарктом

миокарда были получены сходные результаты, свидетельствующие об увеличении в бляшках содержания тромбоцит/макрофагальных агрегатов, провоспалительных цитокинов и SOCS3, а также снижении соотношения SOCS1/SOCS3 [17]. Таким образом, действуя через макрофаги, тромбоциты оказывают провоспалительное действие на стенку сосуда вне механизма тромбоза и гемостаза [6, 44].

Исследование субпопуляций макрофагов, участвующих в атерогенезе [47–50], позволяет предположить, что в тромбоцитарно-макрофагальные агрегаты на разных стадиях развития патологии могут быть включены макрофаги функционально разных субпопуляций. Например, на первой стадии атерогенеза для запуска процесса привлечения тромбоцитами моноцитов необходим высокий уровень ЛПНП как кофактора [6], что накладывает определенные требования к фенотипу макрофага. В то же время на стадии кальцификации бляшки и увеличения зоны некроза в атерогенезе могут участвовать макрофаги субпопуляций с маркером воспаления CD45<sup>+</sup>, экспрессирующие остеокальцин и щелочную фосфатазу кости (bone alkaline phosphatase, BAP), как это было показано для пациентов с коронарным атеросклерозом [46]. Используя метод секвенирования РНК отдельной клетки [47], авторы подтвердили гетерогенность субпопуляций макрофагов на разных стадиях атерогенеза аорты и артерий нижних конечностей человека. Было установлено, что содержание агрегатов тромбоцитов с моноцитами CD4<sup>+</sup>/CD6<sup>+</sup> увеличивается при инфаркте миокарда [50]. Однако участвуют ли тромбоциты в селекции макрофагов разных субпопуляций по мере развития воспаления при атеросклерозе — вопрос, на который еще предстоит получить ответ.

### Тромбоциты и нейтрофилы

Тромбоциты могут образовывать комплексы не только с моноцитами, но и с нейтрофилами, стимулируя в них окислительный взрыв и фагоцитоз, а у нейтрофилов также дегрануляцию и нетоз. В экспериментах *in vitro* показано [51], что активированные тромбином тромбоциты даже у нестимулированных моноцитов и нейтрофилов вызывают выделение АКМ. Вместе с тем секреция тромбоцитами метаболитов аденин нуклеотида тормозит продукцию АКМ нейтрофилами, что приводит исследователей к закономерному заключению о модулирующем характере тромбоцитарного контроля окислительного взрыва в интиме стенки сосуда с участием нейтрофилов и моноцитов [35]. Важно, что активация или торможение выделения АКМ нейтрофилами возможны лишь

в условиях межклеточной адгезии в нейтрофил/тромбоцитарном комплексе. Вместе с тем двусторонний обмен экзозекулами и микрочастицами между неадгезированными нейтрофилами и тромбоцитами также способствует активации нейтрофилов и нетозу [41]. Такие микрочастицы могут содержать ЛПНП, тромбоксан А2 и другие производные арахидоновой кислоты с вазомоторными и провоспалительными функциями, а также HMGB1 [41]. Последний, будучи негистоновым белком хроматина, секретируется фагоцитами как цитокин, связывается с рецептором врожденного иммунитета TLR4, внутриклеточная сигнальная система которого активирует инфламмосомы с последующей активацией и секрецией провоспалительных интерлейкинов.

В зависимости от контекста действие тромбоцитов на дегрануляцию нейтрофилов может быть специфичным: в опытах *in vitro* у активированных опсонированным зимогеном нейтрофилов тромбоциты усиливали лизосомальную секрецию и вызывали выделение нестимулированными нейтрофилами миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы. Последнее может происходить в ходе нетоза — выброса нейтрофилами внеклеточных сетей-ловушек (neutrophil extracellular trap, NET), представляющих собой расплетенные нити ДНК, содержащие некоторые ферменты (миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу) [17, 50, 51]. Нетоз рассматривают как апоптоз-подобный механизм клеточной смерти нейтрофила [50] на первой линии защиты организма от инфицирующих факторов, улавливаемых сетями и уничтожаемых. TLR4- и интегрин-зависимое взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами может активировать продукцию NET для захвата бактерий, но при этом возможно повреждение эндотелия [55]. В свою очередь, NET нейтрофилов могут также захватывать макрофаги и тромбоциты и активировать их [33, 43], связывая таким образом воспаление и тромбоз [17, 41]. Эта форма тромбоза, запускаемая нейтрофил/тромбоцитарным взаимодействием, была названа иммунотромбозом, помогающим в борьбе против инфекции. Важно заметить, что нейтрофилы, нагруженные ЛПНП и имеющие поэтому больший объем, склонны к образованию NET и в меньшей степени к фагоцитозу [41], выбирая соответствующий ситуации механизм регуляции объема клетки. Таким образом, на ранних стадиях развития атеросклероза активированный тромбоцит, увеличивая парацеллюлярную проницаемость эндотелия, «открывает дверь» в субэндотелиальную интиму для нейтрофилов и макрофагов, «закрывает дверь» во избежание микрокровотечений и активирует провоспалительную активность этих клеток, усиливая окислительный взрыв,

нетоз и фагоцитоз, а также секрецию провоспалительных медиаторов. Образованию модуля нейтрофил/тромбоцит способствует создание нескольких адгезивных контактов через белки, экспрессируемые обеими клетками: основные Р-селектин/PSGL-1 и GPIIb/IIIa/Mac-1. Нейтрофил влияет на функции тромбоцита, секретируя катепсин D и эластазу, а тромбоцит — хемокин CCL5/PF4/ [41]. Кроме того, обе клетки вовлечены в метаболизм арахидоновой кислоты с образованием TxA2 и сильного окислителя 12-гидроэйкозотетраноевой кислоты (12HETE) [41].

### Тромбоциты и гладкомышечные клетки

Вещества, секретируемые активированными тромбоцитами, макрофагами и нейтрофилами на ранних стадиях атеросклероза, по мере накопления их в интима концентрационно-зависимо активируют и дифференцируют ГМКс, которые из меди мигрируют в интиму, а затем в бляшку. Фиброгенные вещества тромбоцитов (PDGF-BB, PF4, В-тромбоглобулин, серотонин и TGFβ), наряду с окисленными ЛПНП, способствуют трансформации ГМКс в миофибробласт-подобную ГМКс, для которой характерны ламеллоподии и увеличенный синтез коллагена I и II и сниженный — протеогликанов, что способствует большей подвижности клеток и перемещению их в верхние слои бляшки. Здесь под влиянием Круппель-подобного фактора 4 и окисленных ЛПНП (или при добавлении гидроперекиси в опытах *in vitro*) эти ГМК превращаются в остеобласт-подобные и усиленно кальцинируют поверхность бляшки благодаря секреции остеокальцина [31, 44]. Это коррелирует с ролью кальция как буфера ацидоза. Продолжая поглощать ЛПНП, они превращаются в пенистые ГМК, которые, накапливаясь, увеличивают размеры бляшки и подвергаются некрозу. Это вызывает секрецию IL-1α, активирующего фагоцитарную активность ГМКс, которые превращаются в популяцию макрофаг-подобных, секретирующих цитокины клеток. Стареющие ГМКс наблюдаются на конечном этапе трансформации. Их отличает повышенная секреция мембранных металлопротеиназ, цито- и хемокинов [55, 56]. Последние, как и секретируемые тромбоцитами биологически активные вещества, дополнительно рекрутируют из сосудистого русла макрофаги и нейтрофилы, фагоцитирующие старые ГМКс, продукты апоптоза и некроза с образованием некротического центра бляшки [13, 16], которая постепенно становится неустойчивой. Очевидно, что тромбоциты на всех стадиях процесса развития атеросклероза оказывают потенцирующее влияние на реализацию функций всех клеток-участников и на процесс в целом.

## Заключение

Анализ особенностей контактного (при адгезии) и дистантного взаимодействия тромбоцитов с эндотелиоцитами, нейтрофилами и моноцитами/макрофагами, а также с ГМКс в процессе развития атеросклероза позволяет говорить об их ключевой роли в формировании направленности самого процесса, возможности переключения функций клеток-участников с одной защитной реакции (гемостаза) на другую — воспаление. Игрная роль «дирижера» оркестра всех участников процесса атеросклероза, тромбоциты поддерживают «солистов» каждого «акта»-стадии процесса через образование структурных и/или функциональных модулей. Благодаря этому тромбоцит может сменить фенотип нейтрофила или макрофага, ГМКс на соответствующей стадии процесса, ограничив или сменив паттерн секретируемых клеткой биологически активных веществ и/или экспрессируемых рецепторов и реализуемых функций. Такой взгляд на функции тромбоцитов позволяет рассматривать уровень тромбоцитопозеза как мишень терапии не только при атеросклерозе, но и при других патологиях, обусловленных воспалением или фиброзом.

## Список литературы

1. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis // *Immunity*. 2017. Vol. 47, No. 4. P. 621–634. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.008
2. Парфенова Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // *Медицинский академический журнал*. 2020. Т. 20, № 1. С. 23–36. DOI: 10.17816/MAJ25755
3. Fung K.Y.Y., Fairn G.D., Lee W.L. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities // *Traffic*. 2018. Vol. 19, No. 1. P. 5–18. DOI: 10.1111/tra.12533
4. Parton R.G., Tillu V.A., Collins B.M. Caveolae // *Curr. Biol*. 2018. Vol. 28, No. 8. P. R402–R405. DOI: 10.1016/j.cub.2017.11.075
5. Badrnya S., Schrottmaier W.C., Kral J.B. et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014. Vol. 34, No. 3. P. 571–580. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302919
6. Chatterjee M., Gawaz M. Platelets in atherosclerosis // *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders*. Springer, 2017. P. 993–1013. DOI: 10.1007/978-3-319-47462-5\_66
7. Farmer D.G.S., Kennedy S. RAGE, vascular tone and vascular disease // *Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 124, No. 2. P. 185–194. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.013
8. Fuentes E., Rojas A., Palomo I. Role of multiligand/RAGE axis in platelet activation // *Thromb. Res*. 2014. Vol. 133, No. 3. P. 308–314. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.007
9. Wang J.H., Zhang Y.W., Zhang P. et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability // *Neurol. Res*. 2013. Vol. 35, No. 7. P. 693–700. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190
10. Pereira-da-Silva T., Napolero P., Pinheiro T. et al. The Pro-inflammatory soluble CD40 ligand is associated with the systemic extent of stable atherosclerosis // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, No. 1. P. 39. DOI: 10.3390/medicina57010039
11. Ashino T., Yamamoto M., Yoshida T., Numazawa S. Redox-sensitive transcription factor Nrf2 regulates vascular smooth muscle cell migration and neointimal hyperplasia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2013. Vol. 33, No. 4. P. 760–768. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300614
12. Sorokin V., Vickneson K., Kofidis T. et al. Role of vascular smooth muscle cell plasticity and interactions in vessel wall inflammation // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 599415. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599415
13. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis // *Cardiovasc. Res*. 2018. Vol. 114, No. 4. P. 622–634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007
14. Gistera A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis // *Nat. Rev. Nephrol*. 2017. Vol. 13, No. 6. P. 368–380. DOI: 10.1038/nrneph.2017.51
15. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of platelets in leukocyte recruitment and resolution of inflammation // *Rev. Front. Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2712. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02712
16. Lim G.B. Pro-inflammatory atherogenic role of platelets // *Nat. Rev. Cardiol*. 2020. Vol. 17, No. 1. P. 6–7. DOI: 10.1038/s41569-019-0312-0
17. Frostegerd J., Ulfgren A.-K., Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 145, No. 1. P. 33–43. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00011-8
18. Duchon J., von Hundelshausen P. Platelet-derived chemokines in atherosclerosis // *Hamostaseologie*. 2015. Vol. 35, No. 2. P. 137–141. DOI: 10.5482/HAMO-14-11-0058
19. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis // *Circ. Res*. 2018. Vol. 122, No. 2. P. 337–351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
20. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20, № 6. С. 785–796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
21. Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation // *J. Cell. Biol*. 2013. Vol. 201, No. 6. P. 785–796. DOI: 10.1083/jcb.201304054
22. Cunin P., Bouslama R., Machlus K.R. et al. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets // *Elife*. 2019. Vol. 8. P. e44031. DOI: 10.7554/eLife.44031



23. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E. et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 24. P. 100434. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
24. Liu Y., Sun W., Guo Y. et al. Association between platelet's parametrs and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study // *Platelets*. 2020. Vol. 31, No. 4. P. 490–496. DOI: 10.1080/09537104.2020.1754383
25. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann. Hematol.* 2020. Vol. 99, No. 6. P. 1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
26. Takahashi A., Tsujino T., Yamaguchi S. et al. Distribution of platelets, transforming growth factor-beta1, platelet-derived growth factor-BB, vascular endothelial growth factor and matrix metalloprotease-9 in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factor matrices // *J. Investig. Clin. Dent.* 2019. Vol. 10, No. 4. P. e12458. DOI: 101111/jicd.12458
27. Corbett B.F., Luz S., Arner J. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 in the medial prefrontal cortex promotes stress resilience by reducing inflammatory processes // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, No. 1. P. 3146. DOI: 10.1038/s41467-019-10904-8
28. Awojoodu A.O., Ogle M.E., Sefcik L.S. et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, No. 34. P. 13785–13790. DOI: 10.1073/pnas.1221309110
29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M. et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice // *Blood*. 2013. Vol. 121, No. 6. P. 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hansen C.E., Qiu Y., McCarty O.J.T., Lam W.A. Platelet mechanotransduction // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2018. Vol. 20. P. 253–275. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121215
31. Dehghani T., Panitch A. Endothelial cells, neutrophils and platelets: getting to the bottom of an inflammatory triangle // *Open Biol.* 2020. Vol. 10, No. 10. P. 200161. DOI: 10.1098/rsob.200161
32. Kuravi S.J., Harrison P., Rainger G.E., Nash G.B. Ability of platelet-derived extracellular vesicles to promote neutrophil-endothelial cell interactions // *Inflammation*. 2019. Vol. 42, No. 1. P. 290–305. DOI: 10.1007/s10753-018-0893-5
33. Kojok K., El-Kadiry A.E., Merhi Y. Role of NF- $\kappa$ B in platelet function // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 17. P. 4185. DOI: 10.3390/ijms20174185
34. Gaertner F., Ahmad Z., Rosenberger G. et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria // *Cell*. 2017. Vol. 171, No. 6. P. 1368–1382.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.001
35. Gros A., Ollivier V., Ho-Tin-Noe B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 5. P. 678. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00678
36. Müller J.P., Mielke S., Löf A. et al. Force sensing by the vascular protein von Willebrand factor is tuned by a strong intermono-mer interaction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113, No. 5. P. 1208–1213. DOI: 10.1073/pnas.1516214113
37. Nikolai L., Schiefelbein K., Lipsky M. et al. Vascular surveillance by haptotactic blood platelets in inflammation and infection // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 5778. DOI: 10.1038/s41467-020-19515-0
38. Zuchtriegel G., Uhl B., Puhr-Westerheide D. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation // *PLoS Biol.* 2016. Vol. 14, No. 5. P. e1002459. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002459
39. Hillgruber C., Pöppelmann B., Weishaupt C. et al. Blocking neutrophil diapedesis prevents hemorrhage during thrombocytopenia // *J. Exp. Med.* 2015. Vol. 212, No. 8. P. 1255–1266. DOI: 10.1084/jem.20142076
40. Ho-Tin-Noé B., Boulaftali Y., Camerer E. Platelets and vascular integrity: how platelets prevent bleeding in inflammation // *Blood*. 2018. Vol. 131, No. 3. P. 277–288. DOI: 10.1182/blood-2017-06-742676
41. Masselli E., Pozzi G., Vaccarezza M. et al. ROS in platelet biology: functional aspects and methodological insights // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 14. P. 4866. DOI: 10.3390/ijms21144866
42. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease // *Cell. Tissue Res.* 2018. Vol. 371, No. 3. P. 567–576. DOI: 10.1007/s00441-017-2727-4
43. Warnatsch A., Ioannou M., Wang Q., Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis // *Science*. 2015. Vol. 349, No. 6245. P. 316–320. DOI: 10.1126/science.aaa8064
44. Barrett T.J., Schlegel M., Zhou F. et al. Platelet regulation of myeloid suppressor of cytokine signaling 3 accelerates atherosclerosis // *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11, No. 517. P. eaax0481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax0481
45. Polasky C., Wendt F., Pries R., Wollenberg B. Platelet induced functional alteration of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in HNSCC // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 20. P. 7507. DOI: 10.3390/ijms21207507
46. Collin J., Gussl M., Matsuo Y. et al. Osteogenic monocytes within the coronary circulation and their association with plaque vulnerability in patients with early atherosclerosis // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 181. P. 57–64. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.156
47. Cochain C., Vafadarnejad E., Arampatzis P. et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis // *Circ. Res.* 2018. Vol. 122, No. 12. P. 1661–1674. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312509
48. Kapellos T.S., Bonaguro L., Gemünd I. et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035
49. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // *Immunity*. 2018. Vol. 49, No. 4. P. 595–613. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.005
50. Loguinova M., Pinagina N., Kogan K. et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with

- myocardial infarction // *Thromb. Haemost.* 2018. Vol. 118, No. 11. P. 1969–1981. DOI: 10.1055/s-0038-1673342
51. Tsuji T., Nagata K., Koike J. et al. Induction of superoxide anion production from monocytes and neutrophils by activated platelets through the P-selectin-sialyl Lewis X interaction // *J. Leukoc. Biol.* 1994. Vol. 56, No. 5. P. 583–587. DOI: 10.1002/jlb.56.5.583
  52. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13, No. 4. P. 463–469. DOI: 10.1038/nm1565
  53. Carestia A., Kaufman T., Rivadeneyra L. et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol. 99, No. 1. P. 153–162. DOI: 10.1189/jlb.3A0415-161R
  54. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, No. 36. P. 15880–15885. DOI: 10.1073/pnas.1005743107
  55. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, No. 4. P. 692–702. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
  56. Durham A.L., Speer M.Y., Scatena M. et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness // *Cardiovasc. Res.* 2018. Vol. 114, No. 4. P. 590–600. DOI: 10.1093/cvr/cvy010
  9. Wang JH, Zhang YW, Zhang P, et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neuro Res.* 2013;35(7):693–700. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190
  10. Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Pinheiro T, et al. The Pro-inflammatory Soluble CD40 Ligand is associated with the systemic extent of stable atherosclerosis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1):39. DOI: 10.3390/medicina57010039
  11. Ashino T, Yamamoto M, Yoshida T, Numazawa S. Redox-sensitive transcription factor Nrf2 regulates vascular smooth muscle cell migration and neointimal hyperplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(4):760–768. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300614
  12. Sorokin V, Vickneson K, Kofidis T, et al. Role of vascular smooth muscle cell plasticity and interactions in vessel wall inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:599415. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599415
  13. Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):622–634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007
  14. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368–380. DOI: 10.1038/nrneph.2017.51
  15. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of platelets in leukocyte recruitment and resolution of inflammation. *Rev Front Immunol.* 2018;9:2712. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02712
  16. Lim GB. Pro-inflammatory atherogenic role of platelets. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):6–7. DOI: 10.1038/s41569-019-0312-0
  17. Frostegard J, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145(1):33–43. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00011-8
  18. Duchon J, von Hundelshausen P. Platelet-derived chemokines in atherosclerosis. *Hamostaseologie.* 2015;35(2):137–141. DOI: 10.5482/HAMO-14-11-0058
  19. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ Res.* 2018;122(2):337–351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
  20. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology (Russia).* 2018;20(6):785–796. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
  21. Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 2013;201(6):785–796. DOI: 10.1083/jcb.201304054
  22. Cunin P, Bousslama R, Machlus KR, et al. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. *Elife.* 2019;8:e44031. DOI: 10.7554/eLife.44031
  23. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100434. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100434

## References

1. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621–634. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.09.008
2. Parfenova NS. The role of endothelium in atherogenesis: dependence of atherosclerosis development on the properties of vessel endothelium. *Medical Academic Journal.* 2020;20(1):23–36. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ25755
3. Fung KYY, Fairn GD, Lee WL. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities. *Traffic.* 2018;19(1):5–18. DOI: 10.1111/tra.12533
4. Parton RG, Tillu VA, Collins BM. Caveolae. *Curr Biol.* 2018;28(8):R402–R405. DOI: 10.1016/j.cub.2017.11.075
5. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):571–580. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302919
6. Chatterjee M, Gawaz M. Platelets in atherosclerosis. In: *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders.* Springer; 2017. P. 993–1013. DOI: 10.1007/978-3-319-47462-5\_66
7. Farmer DGS, Kennedy S. RAGE, vascular tone and vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2009;124(2):185–194. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.013
8. Fuentes E, Rojas A, Palomo I. Role of multiligand/RAGE axis in platelet activation. *Thromb Res.* 2014;133(3):308–314. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.007

24. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet's parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31(4):490–496. DOI: 10.1080/09537104.2020.1754383
25. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0
26. Takahashi A, Tsujino T, Yamaguchi S, et al. Distribution of platelets, transforming growth factor-beta1, platelet-derived growth factor-BB, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factor matrices. *J Investig Clin Dent*. 2019;10(4):e12458. DOI: 10.1111/jicd.12458
27. Corbett BF, Luz S, Arner J, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 in the medial prefrontal cortex promotes stress resilience by reducing inflammatory processes. *Nat Commun*. 2019;10(1):3146. DOI: 10.1038/s41467-019-10904-8
28. Awojodu AO, Ogle ME, Sefcik LS, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(34):13785–13790. DOI: 10.1073/pnas.1221309110
29. Duerschmied D, Suidan GL, Demers M, et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood*. 2013;121(6):1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hansen CE, Qiu Y, McCarty OJT, Lam WA. Platelet mechanotransduction. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018;20:253–275. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121215
31. Dehghani T, Panitch A. Endothelial cells, neutrophils and platelets: getting to the bottom of an inflammatory triangle. *Open Biol*. 2020;10(10):200161. DOI: 10.1098/rsob.200161
32. Kuravi SJ, Harrison P, Rainger GE, Nash GB. Ability of platelet-derived extracellular vesicles to promote neutrophil-endothelial cell interactions. *Inflammation*. 2019;42(1):290–305. DOI: 10.1007/s10753-018-0893-5
33. Kojok K, El-Kadiry AE, Merhi Y. Role of NF-κB in platelet function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4185. DOI: 10.3390/ijms20174185
34. Gaertner F, Ahmad Z, Rosenberger G, et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. *Cell*. 2017;171(6):1368–1382.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.001
35. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noe B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol*. 2015;5:678. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00678
36. Müller JP, Mielke S, Löf A, et al. Force sensing by the vascular protein von Willebrand factor is tuned by a strong intermonomer interaction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(5):1208–1213. DOI: 10.1073/pnas.1516214113
37. Nikolai L, Schiefelbein K, Lipsky M, et al. Vascular surveillance by haptotactic blood platelets in inflammation and infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):5778. DOI: 10.1038/s41467-020-19515-0
38. Zuchtriegel G, Uhl B, Pühr-Westerheide D. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation. *PLoS Biol*. 2016;14(5):e1002459. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002459
39. Hillgruber C, Pöppelmann B, Weishaupt C, et al. Blocking neutrophil diapedesis prevents hemorrhage during thrombocytopenia. *J Exp Med*. 2015;212(8):1255–1266. DOI: 10.1084/jem.20142076
40. Ho-Tin-Noé B, Boulaftali Y, Camerer E. Platelets and vascular integrity: how platelets prevent bleeding in inflammation. *Blood*. 2018;131(3):277–288. DOI: 10.1182/blood-2017-06-742676
41. Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, et al. ROS in platelet biology: functional aspects and methodological insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4866. DOI: 10.3390/ijms21144866
42. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res*. 2018;371(3):567–576. DOI: 10.1007/s00441-017-2727-4
43. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):316–320. DOI: 10.1126/science.aaa8064
44. Barrett TJ, Schlegel M, Zhou F, et al. Platelet regulation of myeloid suppressor of cytokine signaling 3 accelerates atherosclerosis. *Sci Transl Med*. 2019;11(517):eaax0481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax0481
45. Polasky C, Wendt F, Pries R, Wollenberg B. Platelet induced functional alteration of CD4+ and CD8+ T cells in HNSCC. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7507. DOI: 10.3390/ijms21207507
46. Collin J, Gussl M, Matsuo Y, et al. Osteogenic monocytes within the coronary circulation and their association with plaque vulnerability in patients with early atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2015;181:57–64. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.156
47. Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzis P, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;122(12):1661–1674. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312509
48. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035
49. Guillemins M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*. 2018;49(4):595–613. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.005
50. Loguinova M, Pinegina N, Kogan K, et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1969–1981. DOI: 10.1055/s-0038-1673342
51. Tsuji T, Nagata K, Koike J, et al. Induction of superoxide anion production from monocytes and neutrophils by activated platelets through the P-selectin-sialyl Lewis X interaction. *J Leukoc Biol*. 1994;56(5):583–587. DOI: 10.1002/jlb.56.5.583
52. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*. 2007;13(4):463–469. DOI: 10.1038/nm1565
53. Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of

- neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol.* 2016;99(1):153–162. DOI: 10.1189/jlb.3A0415-161R
54. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(36):15880–15885. DOI: 10.1073/pnas.1005743107
55. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692–702. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
56. Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):590–600. DOI: 10.1093/cvr/cvy010

#### Информация об авторе / Information about the author

*Нина Соломоновна Парфенова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории липопротеинов отдела биохимии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Scopus Author ID: 7003709364; eLibrary SPIN: 9415-0241; ResearcherId: E-66722014; e-mail: nina.parf@mail.ru

*Nina S. Parfenova* — MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate. Institute of Experimental Medicine. Address: 12 Academician Pavlov Str., Saint Petersburg, 197376, Russia. Scopus Author ID: 7003709364; eLibrary SPIN: 9415-0241; ResearcherId: E-66722014; e-mail: nina.parf@mail.ru