

ОБЗОР

УДК 616-002

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.
ОБЗОР

М.С. Духинова*, Е.Д. Пономарёв

*School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong; Lo Kwee-Seong Integrated Biomedical Sciences building,
Area 39, CUHK, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China***e-mail: marina_dukhinova@mail.ru*

Тромбоциты участвуют в процессах воспаления и заживления ран, локально стимулируя активацию иммунного ответа и регенерацию в организме. Ряд воспалительных заболеваний центральной нервной системы, таких как травмы головного мозга, болезнь Альцгеймера и инсульт, характеризуются нарушением проницаемости гемато-энцефалического барьера, при котором клетки крови, в том числе тромбоциты, проникают в нервную ткань. Однако роль тромбоцитов в контексте нейровоспаления остается малоизученной. Недавние исследования показывают, что при патологиях центральной нервной системы активированные тромбоциты выделяют широкий спектр коагуляционных и сосудистых факторов и участвуют в развитии нейрососудистых заболеваний. Кроме того, тромбоциты стимулируют иммунный ответ и регулируют воспаление в центральной нервной системе. Трофические и ростовые факторы, содержащиеся в тромбоцитах, регулируют регенерацию нервной ткани. При активации тромбоциты выделяют нейротрансмиттеры, серотонин, допамин, гистамин и глутамат и могут влиять на работу нейронов при патологиях нервной системы. В обзоре описываются основные аспекты и механизмы участия тромбоцитов в нейровоспалении, а также терапевтическая значимость тромбоцитов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: *тромбоциты, нейровоспаление, нейрососудистые заболевания, травмы головного мозга, инсульт, болезнь Альцгеймера*

Центральная нервная система (ЦНС) в организме взрослых млекопитающих отделена от кровяного русла гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ). Образованный эндотелиальными клетками и их базальной мембраной, перicyтами и околососудистыми астроцитами, ГЭБ изолирует ЦНС от нейротоксичных агентов, в частности, ионов железа, металлопротеаз, свободных радикалов и патогенов, и регулирует транспортный обмен между ЦНС и остальным организмом.

Нарушение структуры ГЭБ является характерной чертой различных воспалительных заболеваний ЦНС (травматических повреждений, инсульта, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, инфекций), во время которых в нервную ткань проникают периферические кровяные и иммунные клетки: макрофаги, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты. Макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы вместе с резидентными иммунными клетками ЦНС, микроглией, являются основными участниками нейровоспаления. Тромбоциты регулируют гомеостаз крови и тромбообразование, воспаление и заживление ран, в то время как их роль при заболеваниях ЦНС остается менее изученной.

Тромбоциты млекопитающих являются безъядерными кровяными клетками миелодного происхождения и образуются из предшественников, мегакариоцитов, путем фрагментации. Неактивированные тромбоциты представляют собой округлые клетки

размером 2–3 мкм, циркулирующие в сосудистом русле (рис. 1А). Тромбоциты содержат гранулы трех типов: плотные гранулы, α-гранулы и лизосомы [1, 2] (таблица). Содержимое этих гранул секретируется при активации тромбоцитов под действием определенных стимулов и обеспечивает основные функции тромбоцитов, связанные с поддержанием кровяного гомеостаза, тромбообразования, а также регуляцией процессов воспаления и заживления ран [3]. Под действием сильных активационных стимулов тромбоциты распадаются на микрочастицы, также содержащие различные факторы (рис. 1Б). Тромбоцитарные микрочастицы играют важную роль в межклеточном взаимодействии и коммуникации тромбоцитов с различными типами клеток, в частности, при воспалении [4]. С помощью всех этих механизмов тромбоциты первыми отвечают на изменения в гомеостазе крови или сосудистые повреждения [5].

Тромбоциты и мозговое кровообращение

Тромбоциты играют важную роль в поддержании гомеостаза крови и тромбообразовании при различных повреждениях сосудов. Тромбоцитарные гранулы содержат ряд важнейших факторов свертывания крови: факторы V, XI, XIII, фибриноген, фибронектин, протромбин, фактор фон Виллебранда (таблица). Тромбоциты являются структурной основой тромбов и регулируют их архитектуру,

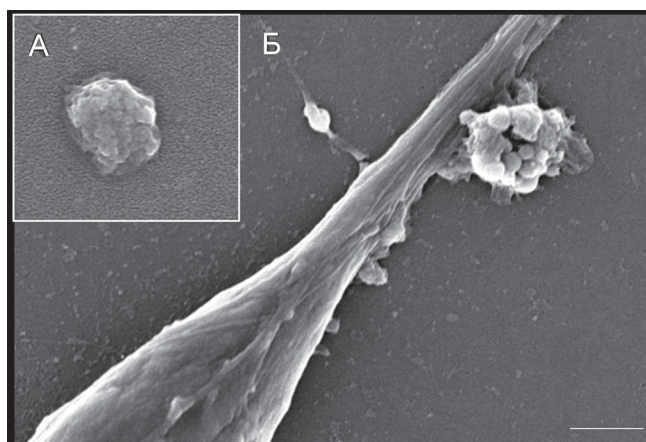


Рис. 1. Сканирующая электронная микрофотография тромбоцитов. А — покоящийся тромбоцит, Б — активированный тромбоцит, взаимодействующий с нейрональным отростком и распадающийся на микрочастицы. Шкала — 1 мкм (неопубликованные результаты)

контролируя укладку фибрина [6]. Хемокин CXCL7 (Chemokine (C-X-C motif) ligand), выделяемый тромбоцитами, привлекает предшественники эндотелиальных клеток и способствует восстановлению эндотелия и целостности сосудов при повреждении [7]. Адгезия тромбоцитов к активированному эндотелию провоцирует образование атеросклеротических бляшек [8].

Роль тромбоцитов в тромбообразовании и свертывании крови имеет непосредственное отношение к травматическому повреждению и инсульту в ЦНС.

С одной стороны, активированные тромбоциты ограничивают кровотечение в ЦНС [9]. Так, у пациентов с низким уровнем активации тромбоцитов после внутримозгового кровотечения также наблюдалось сильное кровоизлияние в желудочках головного мозга [10]. В экспериментальной модели инсульта у крыс местное применение обогащенной тромбоцитами плазмы сокращало зону ишемического повреждения головного мозга [11]. С другой стороны, активированные тромбоциты формируют агрегаты и могут способствовать блокаде микрососудистого русла и ишемическому повреждению нейронов [12]. Кроме того, прокоагулянтная активность тромбоцитарных микрочастиц, системно возрастающая после травмы головного мозга, может стать причиной посттравматического тромбоза и способствовать развитию атеросклероза сосудов головного мозга [13, 14]. Известно, что антитромбоцитарная терапия (например, применение аспирина), широко применяемая для лечения последствий инсульта, препятствует повышенному тромбообразованию, но повышает риск кровотечений. При более направленном ингибировании гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов Ib и VI у мышей удалось снизить тромбообразование после инсульта, избежав при этом усиления кровоизлияния [15]. Представляется перспективным продолжать исследования по модуляции работы тромбоцитов при травмах и инсультах, чтобы расширить применение тромбоцитов при лечении.

Таблица

Разнообразие тромбоцитарных факторов и функций тромбоцитов

Функциональная роль	Альфа-гранулы	Плотные гранулы
Гомеостаз крови Свертывание крови Тромбообразование	Альбумин Факторы V, XI, XIII [6] Фибриноген [6] Фибронектин [70] Протромбин [71] Фактор фон Виллебранда [71]	АТФ [1] АДФ [1] Полифосфат [72] Ca ²⁺ [1] Серотонин [73]
Воспаление	CD31 Цитокины [71] Интерлейкин-1α, β [71] Фактор активации тромбоцитов (PAF) [74] Фактор тромбоцитов-4 (PF4) и др. хемокины (CCL2, 4 CXCL7, 8) [7] П-селектин [71] Регулятор активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции (Regulated upon activation normal T expressed and secreted — RANTES) [20]	Серотонин [46] Гистамин [75] П-селектин [1]
Заживление ран Сосудообразование	Эндотелиальный фактор роста (EFG) Фактор роста фибробластов (FGF) Инсулиноподобный фактор роста (IGF) Трансформирующий ростовой фактор β Сосудистый эндотелиальный фактор роста Ангиопоэтины [76]	П-селектин
Регенерация в ЦНС	Нейротрофический фактор мозга (BDNF) [62] Фактор роста фибробластов (FGF) Фактор роста нервов (NGF) [63] Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Трансформирующий ростовой фактор β (TGFβ)	АТФ Допамин Гистамин Серотонин
Нейродегенерация	Белок-предшественник β-амилоида [54]	Глутамат [77]

Тромбоциты и нейровоспаление

Тромбоциты активно участвуют не только в регуляции гемостаза и свертывания крови, но и в воспалительных и иммунных процессах в организме. Субэндотелиальный матрикс и провоспалительные факторы, секретируемые лимфоцитами, а также поврежденный эндотелий активируют тромбоциты при воспалении [16]. Тромбоциты могут быть отнесены к системе врожденного иммунитета, поскольку они: а) способны узнавать патогены с помощью различных рецепторов (толл-подобных, CD14 и Fc), б) секретируют антимикробные молекулы (PF4, RANTES), в) привлекают другие иммунные клетки (нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты) к очагу воспаления, г) являются антигенпредставляющими клетками [17–22].

Основными участниками нейровоспаления являются микроглия (тканевые макрофаги ЦНС) и астроциты, а также ряд периферических кровяных и иммунных клеток (тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты) [23, 24]. Воспаление в ЦНС имеет как отрицательные, так и положительные последствия. Иммунные клетки выделяют ряд нейротоксических факторов — активные формы кислорода, металлопротеазы, интерлейкин-1 β , NO, фактор некроза опухолей- α — и могут вызывать вторичное повреждение и гибель нейронов [25]. В некоторых случаях иммунная система приобретает аутореактивность против компонентов ЦНС, например, миелина, что ведет к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз [26, 27]. С другой стороны, активация иммунных клеток в ЦНС необходима для удаления патогенов, остатков мертвых клеток и клеточного дебриса, а также запуска процессов репарации при повреждении [28, 29].

Роль тромбоцитов в нейровоспалении остается не до конца изученной. Как и на периферии, тромбоциты, активирующиеся на ранних стадиях повреждения ЦНС, являются важными регуляторами дальнейшего развития иммунного ответа. Тромбоциты содержат в своих гранулах и избирательно выделяют при активации про- и противовоспалительные факторы [30–32]. Показано, что цитокин CD40L, секретируемый тромбоцитами, активирует микроглию и астроглию в модели гипертензии [33]. Также тромбоциты привлекают периферические иммунные клетки в очаги воспаления ЦНС. В частности, важную роль при инфильтрации нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток в паренхиму мозга играют тромбоцитарные рецепторы GPIb α и β [34, 35]. Тромбоцитарные микрочастицы участвуют и в регуляции макрофагов, стимулируя их альтернативную (M2) поляризацию с нейрозащитным фенотипом [36]. Активация Т-лимфоцитов при рассеянном склерозе происходит под действием серотонина, тромбоцитарного фактора 4 и фактора активации тромбоцитов, также секретируемых тромбоцитами и являющимися терапевтическими мишенями при

борьбе с нейровоспалением [37, 38]. Одним из механизмов действия Копахсона^(C) (Coraхone^(C)), успешно применяемого для лечения рассеянного склероза, является подавление активации тромбоцитов [39]. В модели рассеянного склероза, экспериментальном аутоиммунном энцефалите, у мышей наблюдается сниженная воспалительная реакция при ингибировании активации тромбоцитов [40]. Интересно отметить, что тромбоциты способны регулировать функции иммунных клеток не только путем секреции про- и противовоспалительных факторов, но и с помощью непосредственного взаимодействия. Так, комплексы тромбоцит-моноцит обладают большей адгезией к микрососудистому эндотелию мозга и более эффективно пересекают ГЭБ, чем независимые моноциты [41]. При ишемическом инсульте тромбоциты также взаимодействуют с лейкоцитами через тромбоцитарный P-селектин и его лиганд, PSGL-1, экспрессируемый на лейкоцитах. Таким образом тромбоциты стимулируют экспрессию провоспалительных генов в лимфоцитах [42]. Фактор активации тромбоцитов дополнительно способствует проникновению периферических иммунных клеток в ЦНС, повышая проницаемость ГЭБ [43]. Таким образом, тромбоциты необходимы для инициации и регуляции воспаления в ЦНС.

Тромбоциты и патологии ЦНС

У тромбоцитов и нейронов есть ряд общих функциональных особенностей, что позволяет использовать тромбоциты в диагностических целях и как модели для исследования патологий ЦНС [44]. Тромбоцитарные гранулы содержат ряд нейротрансмиттеров: γ -аминомасляная кислота, серотонин, глутамин, гистамин, допамин. Тромбоциты экспрессируют транспортеры к некоторым нейротрансмиттерам: γ -аминомасляной кислоте, серотонину, глутамину, допамину и таурину [45–47]. Молекулярные механизмы секреции гранул и системы “нейротрансмиттер–транспортер” в тромбоцитах сходны с синаптической секрецией и выделением нейротрансмиттеров в нейронах [48]. Известны примеры заболеваний (синдром Бернара-Сулье, биполярное расстройство), при которых нарушения в развитии головного мозга, умственная отсталость и психиатрические отклонения наблюдаются наряду с дефектами тромбоцитарной секреции и усиленными кровотечениями [49, 50]. Экспрессия серотонинового транспортера снижается у пациентов после эпилептических припадков [51]. У людей с расстройствами аутистического спектра повышено содержание тромбоцитов и серотонина в крови, при этом секреторная активность плотных гранул, напротив, снижена [52]. Снижение концентрации нейротрофического фактора мозга в сыворотке крови, наблюдающееся при депрессии, также в значительной степени связано с активностью мегакариоцитов и тромбоцитов [53].

Тромбоциты попадают в центр внимания и при болезни Альцгеймера. Они являются основным источником белка-предшественника амилоида вне ЦНС. Тромбоциты могут синтезировать амилоид, однако в норме γ -секретаза и амилоидогенный путь в них практически не функционируют [54]. У больных Альцгеймером наблюдается усиленное накопление белка-предшественника β -амилоида, повышение активности γ -секретазы и образование амилоида [55]. Таким образом, тромбоциты могут быть использованы для дополнительной диагностики и изучения болезни Альцгеймера. Предшественник β -амилоида из тромбоцитов может также попадать в ЦНС при нарушении ГЭБ или участвовать в формировании околососудистых отложений [56–58].

Важно помнить, что при любых повреждениях ГЭБ, наблюдающихся при травме, инсульте и нейродегенеративных заболеваниях, тромбоциты обнаруживаются не только в сосудах, но и в тканях ЦНС, куда попадают вместе с другими клетками крови [12, 58, 59]. Таким образом, тромбоциты и секретируемые ими факторы могут проникать в паренхиму ЦНС и оказывать непосредственное влияние на нейроны, в том числе на их электрическую активность, однако этот вопрос остается малоизученным. Одним из возможных механизмов

является взаимодействие тромбоцитарных рецепторов сиглеков и П-селектина с сильнейшими агонистами тромбоцитов, мозгоспецифичными ганглиозидами, которые содержатся в нейрональных липидных рафтах [40, 60, 61].

Тромбоциты и регенерация в ЦНС

Тромбоциты содержат ряд факторов, которые играют важную роль в заживлении ран и регенерации. Например, фактор роста нервов и нейротрофический фактор мозга являются важнейшими нейротрофинами (таблица) [62]. Все это свидетельствует о возможной роли тромбоцитов в регенерации ЦНС и подтверждается рядом исследований. Выделяемые тромбоцитами тромбоцитарный фактор роста (англ., platelet-derived growth factor, PDGF) и фактор роста нервов (англ., nerve growth factor, NGF) поддерживают выживание нейронов в первичных и органотипических культурах *in vitro* [63]. Известно, что PDGF защищает нейроны от нейротоксического действия вируса иммунодефицита [64, 65].

Обогащенная тромбоцитами плазма улучшает моторные функции у крыс после инсульта [11]. Лизат тромбоцитов также обладает нейрозащитными свойствами в моделях инсульта, болезни Пар-

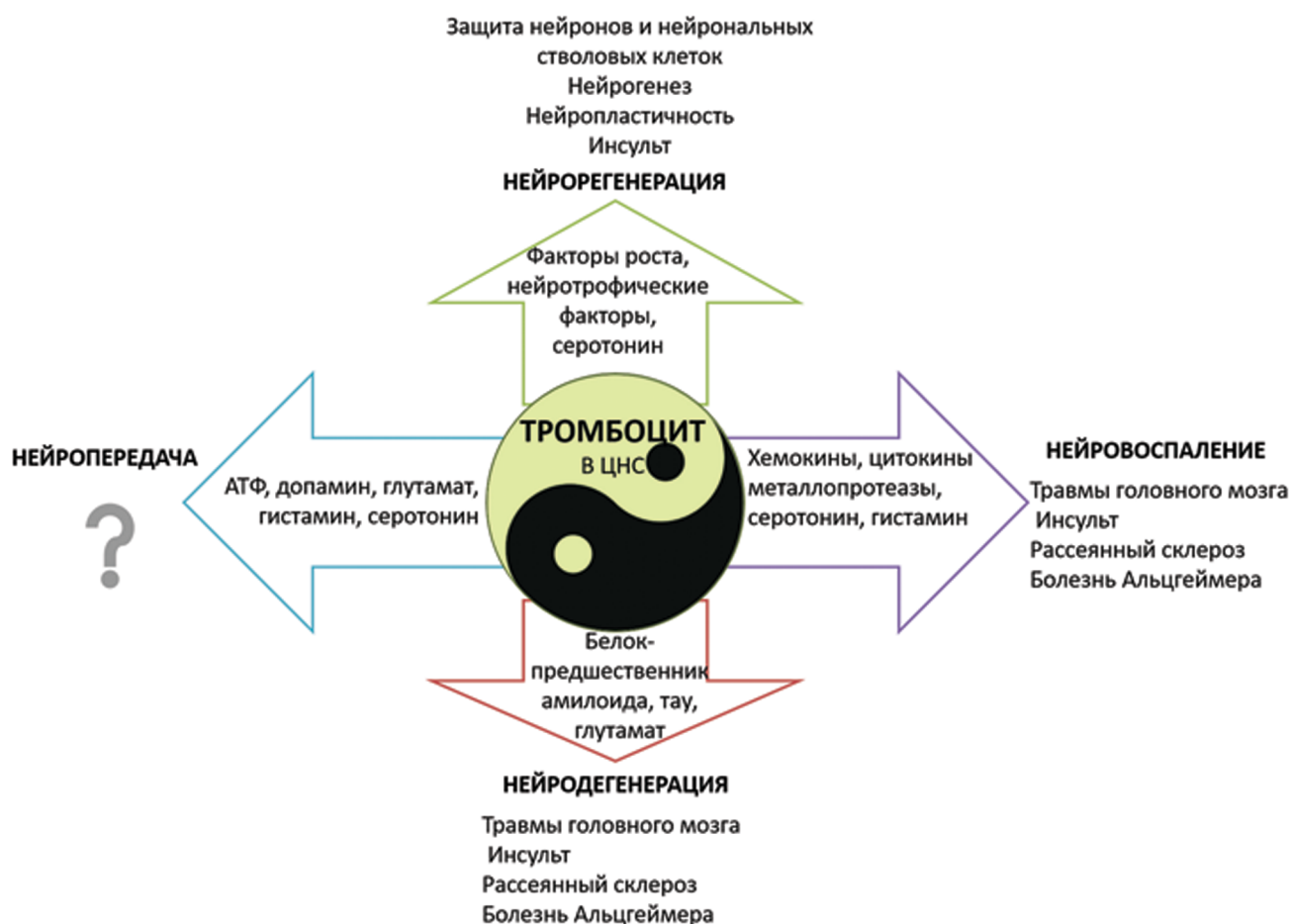


Рис. 2. Разнообразная роль тромбоцитов и секретируемых ими факторов в воспалении, дегенерации, регенерации и функциональной активности в центральной нервной системе. АТФ — аденозинтрифосфорная кислота

кинсона и бокового амиотрофического склероза [66, 67]. Накапливаясь в очагах демиелинизации в ЦНС, тромбоциты способствуют выживанию нейрональных стволовых клеток [68]. Тромбоциты также предотвращают гибель нейронов после травмы головного мозга [69].

В заключение нужно отметить, что тромбоциты участвуют в важнейших процессах при нейрово-

спалительных заболеваниях, включая повреждения сосудистого русла, иммунный ответ, регенерацию и нейрональную активность в ЦНС (рис. 2). Кроме того, эти клетки являются периферическим источником амилоида и играют важную роль при болезни Альцгеймера. Необходимы более детальные исследования механизмов функционирования тромбоцитов и их роли при патологиях ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McNicol A., Israels S. Platelet dense granules: Structure, function and implications for haemostasis // *Thromb. Res.* 1999. Vol. 95. N 1. P. 1–8.
2. Harrison P., Cramer E. Platelet α -granules // *Blood Rev.* 1993. Vol. 7. N 1. P. 52–62.
3. Reed G., Fitzgerald M.L., Polgar J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the “secrete” life of thrombocytes // *Blood.* 2000. Vol. 96. N 10. P. 3334–3342.
4. Varon D., Shai E. Platelets and their microparticles as key players in pathophysiological responses // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13. N S1. P. S40–S46.
5. Rondina M., Weyrich A., Zimmerman G. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases // *Circ. Res.* 2013. Vol. 112. N 11. P. 1506–1519.
6. Swieringa F., Baaten C., Verdoold R., Mastenbroek T., Rijnveld N., van der Laan K., Breel E., Collins P., Lancé M., Henskens Y., Cosemans J., Heemskerk J., van der Meijden P. Platelet control of fibrin distribution and microelasticity in thrombus formation under flow // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36. N 4. P. 692–699.
7. Gleissner C., von Hundelshausen P., Ley K. Platelet chemokines in vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. N 11. P. 1920–1927.
8. Massberg S., Brand K., Grüner S., Page S., Müller E., Müller I., Bergmeier W., Richter T., Lorenz M., Konrad I., Nieswandt B., Gawaz M. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. N 7. P. 887–896.
9. Martínez C., Smith P., Palma-Alvarado V. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update // *Front. Physiol.* 2015. DOI: 10.3389/fphys.2015.00290.
10. Naidech A., Bendok B., Garg R., Bernstein R., Alberts M., Bleck T., Batjer H. Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage // *Neurosurgery.* 2009. Vol. 65. N 4. P. 684–688.
11. Zhang Y., Ying G., Ren C., Jizhang Y., Brogan D., Liu Z., Li S., Ding Y., Borlongan C., Zhang J., Ji X. Administration of human platelet-rich plasma reduces infarction volume and improves motor function in adult rats with focal ischemic stroke // *Brain Res.* 2015. Vol. 1594. P. 267–273.
12. Sehba F., Mostafa G., Friedrich V.J., Bederson J. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 102. N 6. P. 1094–1100.
13. Midura E., Jernigan P., Kuethe J., Friend L., Veile R., Makley A., Caldwell C., Goodman M. Microparticles impact coagulation after traumatic brain injury // *J. Surg. Res.* 2015. Vol. 197. N 1. P. 25–31.
14. Lukasik M., Rozalski M., Luzak B., Michalak S., Kozubski W., Watala C. Platelet activation and reactivity in the convalescent phase of ischaemic stroke // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104. N 3. P. 644–650.
15. Kraft P., Schuhmann M., Fluri F., Lorenz K., Zernecke A., Stoll G., Nieswandt B., Kleinschnitz C. Efficacy and safety of platelet glycoprotein receptor blockade in aged and comorbid mice with acute experimental stroke // *Stroke.* 2015. Vol. 46. N 12. P. 3502–3506.
16. May A., Seizer P., Gawaz M. Platelets: Inflammatory firebugs of vascular walls // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. N 3. P. S5–S10.
17. Nguyen K., Hamzeh-Cognasse H., Palle S., Anselme-Bertrand I., Chavarin C.P., Pozzetto B., Garraud O., Cognasse F. Role of Siglec-7 in apoptosis in human platelets // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. N 19. e106239.
18. Nording H., Langer H. Complement links platelets to innate immunity // *Semin. Immunol.* 2018. Vol. 37. P. 43–52.
19. Li C., Li J., Li Y., Lang S., Youghare S., Zhu G., Chen P., Ni H. Crosstalk between platelets and the immune system: Old systems with new discoveries // *Adv. Hematol.* 2012. Vol. 2012. Article ID 384685.
20. Li Z., Yang F., Dunn S., Gross A., Smyth S. Platelets as immune mediators: Their role in host defense responses and sepsis // *Thromb. Res.* 2011. Vol. 127. N 3. P. 184–188.
21. Wang Z., Zhao O., Zhang D., Sun C., Bao C., Yi M., Xing L., Luo D. Essential roles for platelets during neutrophil-dependent or lymphocyte-mediated defense against bacterial pathogens // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2016. Vol. 27. N 6. P. 667–672.
22. Chapman L., Aggrey A., Field D., Srivastava K., Ture S., Yui K., Topham D., Baldwin III W., Morrell C. Platelets present antigen in the context of MHC class I // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189. N 2. P. 916–923.
23. Tian L., Ma L., Kaarela T., Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases // *J. Neuroinflammation.* 2012. Vol. 9:155.
24. O’Sullivan S., O’Sullivan C., Healy L., Dev K., Sheridan G. Sphingosine 1-phosphate receptors regulate TLR4-induced CXCL5 release from astrocytes and microglia // *J. Neurochem.* 2018. Vol. 144. N 6. P. 736–747.
25. Skaper S., Facci L., Zusso M., Giusti P. Neuroinflammation, mast cells, and glia: dangerous liaisons // *Neuroscientist.* 2017. Vol. 23. N 5. P. 478–498.
26. Amor S., Puentes F., Baker D., van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases // *Immunology.* 2010. Vol. 129. N 2. P. 154–169.
27. Veremeyko T., Yung A., Dukhinova M., Kuznetsova I., Pomytkin I., Lyundup A., Strekalova T., Barteneva N., Ponomarev E. Cyclic AMP pathway suppress autoimmune Neuroinflammation by inhibiting functions of encephalitogenic CD4 T cells and enhancing M2 macrophage polarization at the site of inflammation // *Front. Immunol.* 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00050.
28. Mracsko E., Javidi E., Na S.Y., Kahn A., Liesz A., Veltkamp R. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice // *Stroke.* 2014. Vol. 45. N 7. P. 2107–2114.
29. Almolda B., González B., Castellano B. Are microglial cells the regulators of lymphocyte responses in the CNS? // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. Vol. 9:440.

30. *Frelinger A., Torres A., Caijia A., Morton C., Berny-Lang M., Gerrits A., Carmichael S., Neculaes V., Michelson A.* Platelet-rich plasma stimulated by pulse electric fields: Platelet activation. Procoagulant markers, growth factor release and cell proliferation // *Platelets*. 2016. Vol. 27. N 2. P. 128–135.
31. *Jonnalagadda D., Izu L., Whiteheart S.* Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner // *Blood*. 2012. Vol. 120. N 26. P. 5209–5216.
32. *Dinkla S., van Cranenbroek B., van der Heijden W., He X., Wallbrecher R., Dumitriu I.E., Koenen H., Joosten I.* Platelet microparticles inhibit IL-17 production by regulatory T cells through P-selectin // *Blood*. 2016. Vol. 127. N 16. P. 1976–1986.
33. *Bhat S., Goel R., Shukla R., Hanif K.* Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension // *Brain Behav. Immun.* 2017. Vol. 59. P. 173–189.
34. *Giles J., Greenhalgh A., Denes A., Nieswandt B., Coutts G., McColl B., Allan S.* Neutrophil infiltration to the brain is platelet-dependent, and is reversed by blockade of platelet GPIIb // *Immunology*. 2018. Vol. 154. N 2. P. 322–328.
35. *Schuhmann M., Guthmann J., Stoll G., Nieswandt B., Kraft P., Kleinschnitz C.* Blocking of platelet glycoprotein receptor Ib reduces “thrombo-inflammation” in mice with acute ischemic stroke // *J. Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14:18.
36. *Vasina E., Cauwenberghs S., Feijge M., Heemskerk J., Weber C., Koenen R.* Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation // *Cell Death Dis.* 2011. Vol. 2. N 9. e210.
37. *Starossom S., Veremeyko T., Yung Y., Dukhinova M., Au C., Lau A., Weiner H., Ponomarev E.* Platelets Play Differential role during the initiation and progression of autoimmune neuroinflammation // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117. N 9. P. 779–792.
38. *Sheremata W., Jy W., Horstman L., Ahn Y., Alexander J., Minagar A.* Evidence of platelet activation in multiple sclerosis // *J. Neuroinflammation*. 2008. Vol. 5:27.
39. *Starossom S., Veremeyko T., Dukhinova M., Yung A., Ponomarev E.* Glatiramer acetate (copaxone) modulates platelet activation and inhibits thrombin-induced calcium influx: possible role of copaxone in targeting platelets during autoimmune neuroinflammation // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 5. e96256.
40. *Sotnikov I., Veremeyko T., Starossom S., Barteneva N., Weiner H., Ponomarev E.* Platelets recognize brain-specific glycolipid structures, respond to neurovascular damage and promote neuroinflammation // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 3. e58979.
41. *Singh M., Davidson D., Jackson J., Singh V., Silva J., Ramirez S., Maggirwar S.* Characterization of platelet-monocyte complexes in HIV-1-infected individuals: possible role in HIV-associated neuroinflammation // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192. N 10. P. 4674–4684.
42. *Franks Z., Campbell R., Weyrich A., Rondina M.* Platelet–leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1207. P. 11–17.
43. *Fang W., Zhang R., Sha L., Lv P., Shang E., Han D., Wei J., Geng X., Yang Q., Li Y.* Platelet activating factor induces transient blood-brain barrier opening to facilitate edaravone penetration into the brain // *J. Neurochem.* 2014. Vol. 128. N 5. P. 662–671.
44. *Barradas M., Mikhailidis D.* The use of platelets as models for neurons: possible applications to the investigation of eating disorders // *Biomed. Pharmacother.* 1993. Vol. 47. N 1. P. 11–18.
45. *Rainesalo S., Keranena T., Saransaari P., Honkanie-mi J.* GABA and glutamate transporters are expressed in human platelets // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005. Vol. 141. N 2. P. 161–165.
46. *Mercado C., Kilic F.* Molecular mechanisms of SERT in platelets: Regulation of plasma serotonin levels // *Mol. Interv.* 2010. Vol. 10. N 4. P. 231–241.
47. *Kaneez F., Saeed S.* Investigating GABA and its function in platelets as compared to neurons // *Platelets*. 2009. Vol. 20. N 5. P. 328–333.
48. *Goubau C., Buyse G., Di Michele M., Van Geet C., Freson K.* Regulated granule trafficking in platelets and neurons: A common molecular machinery // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2013. Vol. 17. N 2. P. 117–125.
49. *Bartsch I., Sandrock K., Lanza F., Nurden P., Hainmann I., Pavlova A., Greinacher A., Tacke U., Barth M., Busse A., Oldenburg J., Bommer M., Strahm B., Superti-Furga A., Zieger B.* Deletion of human GPIIb and SEPT5 is associated with Bernard-Soulier syndrome. Platelet secretion defect. Polymicrogyria, and developmental delay // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. N 3. P. 475–483.
50. *Pandey G., Ren X., Dwivedi Y., Pavuluri M.* Decreased protein kinase C (PKC) in platelets of pediatric bipolar patients: effect of treatment with mood stabilizing drugs // *J. Psychiatr. Res.* 2008. Vol. 42. N 2. P. 106–116.
51. *Cupello A., Favale E., Audenino D., Scarrone S., Gastaldi S., Albano C.* Decrease of serotonin transporters in blood platelets after epileptic seizures // *Neurochem. Res.* 2005. Vol. 30. N 4. P. 425–458.
52. *Bijl N., Thys C., Wittevrongel C., De la Marche W., Devriendt K., Peeters H., Van Geet C., Freson K.* Platelet studies in autism spectrum disorder patients and first-degree relatives // *Mol. Autism*. 2015. Vol. 6:57.
53. *Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M., Moreau T., Ghevaert C., Barde Y.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291. N 19. P. 9872–9881.
54. *Gowert N., Donner L., Chatterjee M., et al.* Blood platelets in the progression of Alzheimer’s disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 2. e90523.
55. *Vignini A., Morganti S., Salvolini E., Sartini D., Luzzi S., Fiorini R., Provinciali L., Di Primio R., Mazzanti L., Emanuelli M.* Amyloid precursor protein expression is enhanced in human platelets from subjects with Alzheimer’s disease and Frontotemporal lobar degeneration: A Real-time PCR study // *Exp. Gerontol.* 2013. Vol. 48. N 12. P. 1505–1508.
56. *Kokjohn T., Van Vickle G., Maarouf C., Kalback W., Hunter J., Daus G., Luehrs D., Lopez J., Brune D., Sue L., Beach T., Castaño E., Roher A.* Chemical characterization of pro-inflammatory amyloid-beta peptides in human atherosclerotic lesions and platelets // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1812. N 11. P. 1508–1514.
57. *Kucheryavykh L., Dávila-Rodríguez J., Rivera-Aponte D., Zueva L., Washington A., Sanabria P., Inyushin M.* Platelets are responsible for the accumulation of β -amyloid in blood clots inside and around blood vessels in mouse brain after thrombosis // *Brain Res. Bull.* 2017. Vol. 128. P. 98–105.
58. *Friedrich V., Flores R., Muller A., Sehba F.* Escape of intraluminal platelets into brain parenchyma after subarachnoid hemorrhage // *Neuroscience*. 2010. Vol. 165. N 3. P. 968–975.
59. *Langer H., Choi E., Zhou H. et al.* Platelets contribute to the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Circ. Res.* 2012. Vol. 110. N 9. P. 1202–1210.
60. *Cognasse F., Nguyen K., Damien P., McNicol A., Pozzetto B., Hamzeh-Cognasse H., Garraud O.* The inflammatory role of platelets via their TLRs and siglec receptors // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6:83.
61. *Schnaar R., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H.* Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration // *Physiol. Rev.* 2014. Vol. 94. N 2. P. 461–518.

62. Yamamoto H., Gurney M. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor // *J. Neurosci.* 1990. Vol. 10. N 11. P. 3469–3478.
63. Kniewallner, K., Grimm N., Humpel N. Platelet-derived nerve growth factor supports the survival of cholinergic neurons in organotypic rat brain slices // *Neurosci. Lett.* 2014. Vol. 574. P. 64–69.
64. Peng F., Dhillon N., Callen S., Yao H., Bokhari S., Zhu X., Baydoun H., Buch S. Platelet-derived growth factor protects neurons against gp120-mediated toxicity // *J. Neurovirol.* 2008. Vol. 14. N 1. P. 62–72.
65. Peng F., Yao H., Akturk H., Buch S. Platelet-derived growth factor CC-mediated neuroprotection against HIV Tat involves TRPC-mediated inactivation of GSK 3beta // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 10. e47572.
66. Gouel F., Do Van B., Chou M., Jonneaux A., Moreau C., Bordet R., Burnouf T., Devedjian J., Devos D. The protective effect of human platelet lysate in models of neurodegenerative disease: involvement of the Akt and MEK pathways // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2017. Vol. 11. N 11. P. 3236–3240.
67. Hayon Y., Dashevsky O., Shai E., Varon D., Leker R. Platelet lysates stimulate angiogenesis, neurogenesis and neuroprotection after stroke // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. N 2. P. 323–330.
68. Kazanis I., Feichtner M., Lange S., Rotheneichner P., Hainzl S., Öller M., Schallmoser K., Rohde E., Reitsamer H., Couillard-Despres S., Bauer H., Franklin R., Aigner L., Rivera F. Lesion-induced accumulation of platelets promotes survival of adult neural stem / progenitor cells // *Exp. Neurol.* 2015. Vol. 269. P. 75–89.
69. Au A. E.-L., Sashindranath M., Borg R., Kleifeld O., Andrews R., Gardiner E., Medcalf R., Samson A. Activated platelets rescue apoptotic cells via paracrine activation of EGFR and DNA-dependent protein kinase // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5. N 9. e1410.
70. Wang Y., Reheman A., Spring C., Kalantari K., Marshall A., Wolberg A., Gross P., Weitz J., Rand M., Mosher D., Freedman J., Ni H. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. N 10. P. 4281–4293.
71. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates // *Blood Rev.* 2009. Vol. 23. N 4. P. 177–189.
72. Morrissey J. Polyphosphate: a link between platelets, coagulation and inflammation // *Expert. Rev. Hematol.* 2012. Vol. 95. N 4. P. 346–352.
73. Ziu E., Mercado C., Li Y., Singh P., Ahmed B., Freyaldenhoven S., Lensing S., Ware J., Kilic F. Down-regulation of the serotonin transporter in hyperreactive platelets counteracts the pro-thrombotic effect of serotonin // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012. Vol. 52. N 5. P. 1112–1121.
74. Mitsios J., Vini M., Stengel D., Ninio E., Tselepis A. Human platelets secrete the plasma type of platelet-activating factor acetylhydrolase primarily associated with microparticles // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. N 8. P. 1907–1913.
75. Ge S., Wittenberg N., Haynes C. Quantitative and real-time detection of secretion of chemical messengers from individual platelets // *Biochemistry.* 2008. Vol. 47. N 27. P. 7020–7024.
76. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. N S6. P. S13–S33.
77. Bell J., Thomas T., Lass E., Ai J., Wan H., Lifshitz J., Baker A., Macdonald R. Platelet-mediated changes to neuronal glutamate receptor expression at sites of microthrombosis following experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* 2014. Vol. 121. N 6. P. 1424–1431.

Поступила в редакцию
17.03.2018

Принята к печати
05.06.2018

REVIEW

ROLE OF PLATELETS IN NEUROINFLAMMATORY DISORDERS. A REVIEW

M.S. Dukhinova*, E.D. Ponomarev

School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong; Lo Kwee-Seong Integrated Biomedical Sciences building, Area 39, CUHK, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China
*e-mail: marina_dukhinova@mail.ru

Platelets are important players in inflammation, wound healing, initiation of immune response and regeneration in peripheral tissues. Disruption of the blood-brain barrier occurs during certain neurological disorders, such as brain trauma, Alzheimer's disease or stroke, when blood cells including platelets can invade nervous tissue. However, the role of platelets in the context of neuroinflammation remains understudied. Recent works have showed that in activated platelets release a wide set of coagulative and vascular factors during neurovascular pathologies in the central nervous system. Moreover, platelets stimulate immunity and regulate inflammation in the central nervous system. Platelet-derived trophic and growth factors may play a role in neuronal regeneration. Activated platelets release neurotransmitters, serotonin, dopamine, histamine, and glutamate, and can modify neuronal cell activity in neuropathologies. This review focuses on the major aspects and mechanisms of platelet functions in neuroinflammation, and therapeutic potential of platelets for treatment of neurodegeneration.

Keywords: platelets, neuroinflammation, neurovascular disorders, brain injury, stroke, Alzheimer's disease

Сведения об авторах

Духинова Марина Сергеевна — канд. биомед. наук, науч. сотр. лаборатории нейроиммунологии Школы биомедицинских наук, Китайский университет Гонконга. Тел.: +852-3943-9620; e-mail: marina_dukhinova@mail.ru

Пonomarev Евгений Дмитриевич — канд. биол. наук, зав. лабораторией нейроиммунологии Школы биомедицинских наук, Китайский университет Гонконга. Тел.: +852-3943-9620; e-mail: eponomarev@cuhk.edu.hk