Обзор литературы
УДК 616-092.18
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-17

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СЕПСИСЕ

Максим Сергеевич Макаров[1]✉, Наталья Валерьевна Боровкова[2], Майя Викторовна Сторожева[3], Аслан Курбанович Шабанов[4], Сергей Сергеевич Петриков[5]

[1-5]НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
[1]✉mcsimmc@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-2184-2982
[2]borovkovanv@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-8897-7523
[3]mayya.storozheva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1927-2404
[4]shabanovAK@sklif.mos.ru, https://orcid.org/0000-0002-3417-2682
[5]petrikovss@sklif.mos.ru, https://orcid.org/0000-0003-3292-8789

Аннотация. В статье приводится обзор данных о патофизиологическом действии тромбоцитов человека в условиях сепсиса. Развитие сепсиса создает риск спонтанной активации и гиперактивации тромбоцитов без воздействия стандартных индукторов агрегации. Тромбоциты активируются при контакте с бактериальной флорой, поврежденным эндотелием, лейкоцитами. На фоне септических осложнений заметно усиливается медиаторная активность тромбоцитов, которая может вызывать апоптоз клеток солидных органов. Выраженным патофизиологическим действием при сепсисе обладают тромбоцитарные микрочастицы (ТМч), способные длительно циркулировать в крови. Апоптоз может быть индуцирован при непосредственном контакте тромбоцитов, их апоптотических телец или ТМч с клетками организма. Высокое содержание в тромбоцитах биологически активных веществ потенциально создает проапоптотического действия тромбоцитов.

Ключевые слова: сепсис, апоптоз, тромбоциты, гранулы, тромбоцитарные микрочастицы

Для цитирования: Патофизиологические особенности тромбоцитов при сепсисе / М.С. Макаров, Н.В. Боровкова, М.В. Сторожева и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 99-108. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-17.

PATHOPHYSIOLOGICAL PLATELET ROLE DURING SEPSIS

Maksim S. Makarov[1]✉, Natalya V. Borovkova[2], Maja V. Storozheva[3], Aslan K. Shabanov[4], Sergey S. Petrikov[5]

[1-5]N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia
[1]✉mcsimmc@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-2184-2982
[2]borovkovanv@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-8897-7523
[3]mayya.storozheva@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1927-2404
[4]shabanovAK@sklif.mos.ru, https://orcid.org/0000-0002-3417-2682
[5]petrikovss@sklif.mos.ru, https://orcid.org/0000-0003-3292-8789

Abstract. The review presents data about human platelets' influence during sepsis. Sepsis severity induces risk of platelet spontaneous activation and hyperactivation on absence of standard agonists. Platelets could be activated during contact with bacteria, damaged endothelium and leucocytes. Enhanced platelets′ mediator activity could stimulate cell apoptosis in solid organs. Platelet microparticles (PM) have prominent pathophysiological effects due to their long-term circulation. Close cell contact with platelets, their apoptotic particles and PM is another reason of apoptosis. High value of biologically active components in platelets may be key role for apoptotic processes.

Keywords: sepsis, apoptosis, platelets, granules, platelet microparticles

For citation: Pathophysiological platelet role during sepsis / M.S. Makarov, N.V. Borovkova, M.V. Storozheva, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 1. – P. 99-108. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-1-17.

Воспалительный процесс при сепсисе во многом обусловлен дисфункцией и гиперактивацией клеток сосудистого эндотелия, полиморфоядерных лейкоцитов, лимфоцитов [8, 15, 35]. Вместе с тем, есть все основания считать, что большую роль в развитии септических осложнений играют тромбоциты чело-

века. Не вызывает сомнений, что физиологическое содержание биологически полноценных тромбоцитов в крови является необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Однако при патологии, тромбоциты человека могут стимулировать многие патофизиологические реакции [22, 26, 37, 51], в том числе индуцировать апоптоз клеток, что в условиях генерализованного воспаления приводит к развитию недостаточности систем органов [1, 6, 16, 53]. Целью данного обзора литературы является описание особенностей патофизиологического действия тромбоцитов в условиях сепсиса.

Взаимодействие тромбоцитов с патогенами

Тромбоциты обладают способностью распознавать патогенные микроорганизмы благодаря наличию на плазматической мембране рецепторов определенного типа. К ним относятся Toll-подобные рецепторы, FcγRII, рецепторы комплемента [10, 32, 53]. Кроме того, возможно взаимодействие стандартных тромбоцитарных рецепторов адгезии с бактериями, покрытыми белками плазмы [51, 57]. В большинстве случаев взаимодействие с патогенами вызывает физиологическую активацию тромбоцитов, направленную на связывание патогенных микроорганизмов и сопровождающуюся выбросом провоспалительных факторов, а также активных форм кислорода, которые в норме стимулируют защитные анти-бактериальные процессы [7, 13, 55]. Однако тесный контакт с патогенными микроорганизмами или их эндотоксинами может вызывать избыточную и неконтролируемую активацию тромбоцитов. Установлено, что при инкубировании in vitro тромбоцитов человека с клетками Escherichia coli и Staphylococcus aureus бактериальный гемолизин С вызывает образование пор в тромбоцитарных мембранах, через которые в цитоплазму тромбоцитов проникает α-токсин – блокатор анти-апоптотических белков [56]. Это приводит к деградации внутриклеточного актинового скелета, вакуолизации цитоплазмы, нарушению работы митохондрий, что в конечном итоге запускает апоптоз во всей популяции тромбоцитов [57]. Вместе с тем, действие бактериального гемолизина способно вызывать спонтанную дегрануляцию тромбоцитов в отсутствии явного индуктора активации [13, 55]. Этот эффект также выражен при контакте тромбоцитов in vitro и in vivo с липополисахаридами, входящими в состав мембран патогенных бактерий и грибов [47, 55]; примечательно, что липополисахариды патогенных микроорганизмов (ЛПСМ) взаимодействуют главным образом с Toll-подобными рецепторами тромбоцитов (TLR 4), которые в норме не вызывают активацию тромбоцитов [48]. При контакте с патогенными микроорганизмами в тромбоцитах не наблюдается изменений, характерных при действии стандартных индукторов активации, в частности не происходит выраженной быстрой агрегации тромбоцитов, а процесс полной дегрануляции может занимать несколько часов [17]. С другой стороны, связывание ЛПСМ с TLR4 стимулирует сплайсинг мРНК интерлейкина-1β в цитоплазме тромбоцитов, с последующим синтезом этого белка de novo [10, 33]. Экспрессия интерлейкина-1β на мембране тромбоцита играет важную роль в индукции острофазного ответа на инфекцию, стимулирует экзоцитоз тромбоцитарных гранул аутокринным путем, а также активирует другие тромбоциты. В результате у септических пациентов на фоне эндотоксемии резко возрастает риск микрососудистых тромбозов. С учетом того, что тромбоциты содержат уже готовые мРНК, ЛПСМ-индуцированная экспрессия этими клетками интерлейкина-1β не может быть блокирована с помощью стандартных антибактериальных препаратов, ингибирующих синтез РНК; снизить ЛПСМ-индуцированную агрегацию тромбоцитов in vitro можно путем использования блокаторов рецепторов к интерлейкину-1β [7], однако даже в этом случае сохраняется риск спонтанной активации клеток. Есть данные, что у мышей с летальной дозой ЛПСМ (20 мг на кг веса) внутривенное введение тромбоцитарного фактора активации (PAF) в концентрации от 1 до 5 мг значительно снижает уровень всех основных про-воспалительных факторов, а также уменьшает риск развития апоптоза лимфоцитов в солидных органах (печень, легкие, селезенка) [11-14]. Это наблюдение весьма любопытно, поскольку в норме PAF обладает чрезвычайно сильным про-агрегантным действием [22] даже при очень низких концентрациях, что должно лишь усиливать воспалительный ответ. По всей видимости, в условиях сепсиса метаболическая роль PAF меняется и направлена на предотвращение эндотоксического шока, в частности, путем резкого усиления продукции анти-воспалительного интерлейкина-10, который подавляет активность воспалительных цитокинов [30, 54], снижает риск апоптоза лимфоцитов и значительно способствует выживаемости в условиях летальной дозы ЛПСМ. Необходимо подчеркнуть, что у лабораторных животных анти-воспалительный эффект проявляется лишь в том случае, если введение PAF проводилось непосредственно после введения ЛПСМ или в первые 3 часа [54]; более позднее введение PAF гораздо менее эффективно и само по себе способно вызывать гиперактивацию тромбоцитов. Для устранения риска ЛПСМ-индуцированной активации тромбоцитов необходима полная элиминация патогенной флоры из кровотока.

Контакт тромбоцитов с клетками эндотелия и клетками крови

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих патогенетических механизмов развития сепсиса и септического шока. Повреждение гликокаликса на поверхности клеток эндотелия способствует синтезу молекул адгезии, таких как Р-селектин, Е-селектин и ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1), что в свою очередь приводит к активации тромбоцитов крови [25, 45]. Активация Toll-подобных рецепторов эндотелиоцитов запускает высвобождение тканевого фактора свертывания крови и ингибитора

активатора плазминогена 1, стимулируя гиперкоагуляцию [7, 32]. При определенных полиморфизмах Toll-подобных рецепторов дополнительно увеличивается риск спонтанной активации тромбоцитов и тромботических осложнений [4].

Массовая активация тромбоцитов при сепсисе развивается также при межклеточном взаимодействии с нейтрофилами и моноцитами крови. Тромбоциты обладают высокой способностью к адгезии на различных субстратах, однако в норме напрямую не контактируют с клетками, за исключением лейкоцитов. При контакте с Р-селектином на поверхности активированных и апоптотических тромбоцитов происходит активация лейкоцитарного рецептора MAC-1, который стимулирует адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности тромбоцитарного агрегата, а также выработку моноцитами провоспалительных цитокинов, прежде всего IL6 [7-9]. С другой стороны, лейкоциты содержат ряд рецепторов (CD40, CCR и др.), способных фиксировать интактные тромбоциты на плазматической мембране, с последующей их активацией и дегрануляцией [13, 20]. Известна способность нейтрофилов формировать так называемые внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NET). В образовании NET важную роль играет индукция связывания нейтрофилов с активированными тромбоцитами посредством TLR4 и его лиганда. В состав NET входят нуклеосомные фрагменты хроматина и протеолитические ферменты, действие которых вызывает разрушение мембран микроорганизмов и их гибель. При этом компоненты NET индуцируют спонтанную активацию тромбоцитов и повышают риск тромбообразования [34]. В условиях сепсиса и выраженной бактериемии выброс NET нейтрофилами резко усиливается, что стимулирует развитие гиперкоагуляции. Широко описана CD40-опосредованная активация тромбоцитов: интенсивное взаимодействие тромбоцитов с CD40 наблюдается при острых воспалительных реакциях, включая сепсис [15]. С другой стороны, в условиях оксидативного стресса сами тромбоциты начинают интенсивно экспрессировать на своей поверхности лиганды к CD40, что дополнительно усиливает гиперактивацию лейкоцитов и образование лейкоцит-тромбоцитных агрегатов [20]. В условиях сепсиса тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия не только запускают развитие системной воспалительной реакции, но также инициируют апоптотическую гибель клеток солидных органов. Установлено, что при сепсисе лейкоциты избирательно связываются с поврежденными клетками печени (гепатоцитами и эндотелиоцитами синусов), запуская в них апоптотические изменения, и привлекают в эту область тромбоциты [17, 27]. Кроме того, тромбоциты сами по себе также способны адгезировать на патологических гепатоцитах; именно конгломераты из тромбоцитов и лейкоцитов дают в результате наибольший уровень апоптоза клеток печени. В основе такого контакта тромбоцитов и лейкоцитов может лежать действие лейкоцитарного хемоаттрактанта CCL-5, локализованного в α-гранулах тромбоцитов [15, 17]. Тромбоцит-лейкоцитарная индукция апоптоза в клетках печени может происходить даже при отсутствии септических осложнений, например, подобный эффект наблюдается в изолированной печени крыс при холодовой реперфузии [42]. Поэтому не исключено, что дисфункция трансплантата печени человека в раннем постоперационном периоде обусловлена, в том числе, совместным патофизиологическим действием тромбоцитов и лейкоцитов.

При сепсисе в макрофагах и циркулирующих тромбоцитах удается выявить проапоптотический белок гранзим В, в норме характерный только для Т-киллеров и NK-клеток [19, 21, 44]. В опытах с хирургической индукцией сепсиса у мышей показано, что тромбоциты вызывают массовый апоптоз изолированных спленоцитов с фенотипом CD4+. Примечательно, что в данном случае проникновение гранзима В в клетки не связано с действием вспомогательного белка перфорина (выделяемого в норме Т-киллерами и NK-клетками), поскольку даже у перфорин-нулевых (не способных синтезировать перфорин) мышей также наблюдался выраженный гранзим В-индуцированный апоптоз спленоцитов [44]. По данным гистохимического анализа, у мышей при сепсисе число тромбоцитов, депонированных в селезенке и легких, возрастает в десятки раз и одновременно с этим наблюдается очень высокий уровень апоптоза в этих органах; при этом у гранзим В дефицитных животных апоптоз клеток селезенки остается неизменным и практически отсутствует в легких [19]. Механизм действия тромбоцитарного гранзима В, а также причины его экспрессии в мегакариоцитах при сепсисе остаются невыясненными, хотя установлено, что содержащие гранзим В тромбоциты или ТМч наиболее интенсивно запускают апоптоз после непосредственного контакта с клеткой или с прилегающим к ней субстратом. Показано, что блокировка α2β3-рецептора адгезии тромбоцитов с помощью препаратов-антиагрегантов в 2-2,5 раза снижает уровень гранзим В индуцированного апоптоза [44], однако не прекращает его полностью. Весьма важно то, что адгезивная активность тромбоцитов может быть запущена при контакте с неканоническими рецепторами адгезии, например, такими как белок Wnt5a, который экспрессируется на поверхности клеток меланомы и вызывает хемотаксис тромбоцитов, стимулируя их адгезию, агрегацию и дегрануляцию [23]. В то же время есть данные, что в условиях сепсисоподобного синдрома (вызванного инъекцией высоких доз TNF-α) рост меланомы и ее метастазирование тормозится [24]. Вероятно, избыточная активность тромбоцитов оказывает на клетки меланомы такое же проапоптотическое действие, как и на нетрансформированные клетки. Не исключено, что при определенных условиях сепсисоподобная гиперактивация тромбоцитов может быть использована при терапии опухолевых заболеваний.

Тромбоцитарные микрочастицы

При активации тромбоцитов часть гранул секретируется в виде цельных одномембранных везикул (микрочастиц) диаметром от 0,1 до 1 мкм с фенотипом CD31+CD41+/CD42+ [39]. Тромбоцитарные микрочастицы (ТМч) могут циркулировать в крови в течение нескольких часов и реализовывать свой биологический потенциал далеко за пределами зоны дегрануляции тромбоцитов. В норме ТМч необходимы для усиления процессов свертывания крови в зоне повреждения сосудов, с последующим запуском процессов репарации и регенерации, а также для передачи межклеточных сигналов [36, 37, 49]. У септических пациентов концентрация циркулирующих ТМч в крови многократно возрастает, что не только дополнительно усугубляет развитие генерализованной воспалительной реакции, но также способствует запуску апоптоза во многих клетках, в первую очередь, образующих сосуды [28]. Во многом проапоптотическое действие ТМч обусловлено наличием в их мембране NADPH-оксигеназы, которая осуществляет расщепление NADPH с образованием супероксид радикала кислорода; в норме активность NADPH-оксигеназы направлена на уничтожение адгезировавших или фагоцитированных бактерий [3]. При сепсисе ТМч создают избыточную активность NADPH-оксигеназы, в результате чего в крови резко возрастает концентрация активных форм кислорода. Это неизбежно приводит к окислительному стрессу и апоптозу лейкоцитов и эндотелиальных клеток, к которым ТМч имеют высокое сродство [29]. Помимо этого, существует еще ряд факторов запуска апоптоза эндотелия через ТМч. К ним относятся: неконтролируемое увеличение содержания оксида азота – у септических пациентов его концентрация может превышать норму в 5 раз из-за действия NO-синтазы на поверхности ТМч [21]; активность секретируемой фосфолипазы А2, которая расщепляет фосфолипиды плазматической мембраны эндотелия, снижая ее общий отрицательный заряд [32, 45]; разрушение гликокаликса лизосомальными ферментами ТМч, что облегчает возможность последующей адгезии на эндотелии тромбоцитов, лейкоцитов и самих ТМч [29, 35]. Все это создает угрозу массовой гибели эндотелиальных клеток и дополнительно увеличивает риск коагулопатий; высокая способность ТМч к образованию активных форм кислорода также повышает риск развития апоптоза в клетках солидных органов, а также в миокарде [46, 48-50]. Предотвратить про-апоптотическое действие ТМч можно с помощью блокаторов NO-синтазы или с помощью аналогов супер-оксид дисмутазы, при этом необходимо помнить, что избыточное образование ТМч является лишь следствием исходной гиперактивации тромбоцитов.

Цитокиновый состав как фактор патофизиологического действия тромбоцитов

Гранулы тромбоцитов содержат большое количество цитокинов, обладающих выраженным провоспалительным действием. К ним относятся фактор некроза опухолей альфа (TNF-α), интерлейкины-1, -6, -8, хемокины CXCL7, CCL5 [22]. В норме эти факторы участвуют в активации клеток иммунной системы, в регуляции процессов репарации и регенерации тканей [12, 36], однако в условиях резкого избытка они способствуют развитию медиаторно-воспалительной агрессии, которая неизбежно вызывает апоптоз клеток крови, в первую очередь, лейкоцитов [34, 35, 51, 53]. Кроме того, в опытах in vitro показано, что высокие концентрации TNF-α, IL1 и IL6 стимулируют рецепторно-зависимый запуск апоптоза (через регуляторную каспазу-8) в клетках самых разных типов, что в условиях целого организма сопровождает развитие органной дисфункции [6,24]. С другой стороны, стимуляцию апоптоза in vitro также вызывают избыточно высокие дозы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β1), которые также секретируются тромбоцитами и считаются необходимыми для стимуляции пролиферативной активности клеток [5, 23, 40]. Многие компоненты тромбоцитов могут обладать как физиологическим, так и патофизиологическим действием [22], что затрудняет прогнозирование биологического эффекта тромбоцитов в условиях тяжелых патологий. Неоднократно показано, что для эффективной стимуляции репаративных и регенеративных процессах в тканях необходимо синергетическое действие провоспалительных цитокинов и факторов роста, секретируемых тромбоцитами [38, 40]. В составе тромбоцитов некоторые провоспалительные цитокины, в частности TNF-α, могут быть ко-локализованы с ангиогенными факторами и TGF-β1 [2], поэтому при активации тромбоцитов высвобождение факторов роста идет параллельно с выбросом TNF-α, что может стимулировать как репаративные, так и воспалительные процессы. В составе ТМч тромбоцитарные компоненты способны циркулировать в крови в течение и осуществлять медиаторную деятельность независимо от активности самих тромбоцитов. Есть данные, что в малых концентрациях некоторые тромбоцитарные цитокины постоянно присутствуют в плазме [2, 49]. Резкий рост свободных цитокинов, секретируемых тромбоцитами, указывает не только на дисрегуляцию тромбоцитарного звена гемостаза, но также на нарушение морфофункционального статуса тромбоцитов в целом. В связи с этим актуальным представляется мониторинг качества тромбоцитов у пациентов с септическими осложнениями.

Участие тромбоцитов человека в патогенезе сепсиса в значительной степени обусловлено их повышенной секреторной и медиаторной активностью, которая может быть запущена многими, в том числе неканоническими путями. Взаимодействие тромбоцитов с клетками при сепсисе приводит к развитию гиперкоагуляции, образованию микротромбов, чрезмерному увеличению концентрации некоторых провоспалительных цитокинов

и факторов роста, индукции апоптотической гибели как иммунокомпетентных клеток, так и клеток органов, что лежит в основе недостаточности органов и систем. Поэтому разработка адекватных подходов к снижению гиперреактивности тромбоцитов у септических пациентов является актуальной медико-биологической задачей.

Список источников

1. Боровкова Н.В., Хватов В.Б., Александрова И.В., Рей С.И., Ильинский М.Е., Абакумов М.М. Апоптоз мононуклеаров и содержание погибших лейкоцитов в венозной крови больных с сепсисом // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 8. – С. 33-36.
2. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Оценка цитокинового состава сыворотки крови и препаратов на основе тромбоцитов человека // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 51-57. https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-08.
3. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией // Иммунология. – 2013. – № 4. – С. 227-232.
4. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 15-23. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.01.15-23.
5. Макаров М.С., Сторожева М.В., Конюшко О.И., Боровкова Н.В., Хватов В.Б. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. –2013. – № 2. – С. 111-115.
6. Фомин А.М., Кошелев Р.В., Ватазин А.В., Василенко И.А., Волгина Ю.Д., Метелин В.Б. Морфометрические критерии эффективности гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных хирургическим сепсисом // Альманах клинической медицины. – 2009. – № 21. – С. 52-57.
7. Aslam R., Speck E.R., Kim M., Crow A.R., Bang K.W., Nestel F.P., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 637-641. https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2202.
8. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1687. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01687eCollection 2019.
9. Azevedo L.C., Janiszewski M., Soriano F.G., Laurindo F.R. Redox mechanisms of vascular cell dysfunction in sepsis // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 159-164. https://doi.org/10.2174/187153006777442431.
10. Brown G.T., Narayanan P., Li W., Silverstein R.L., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide stimulates platelets through an IL-1β autocrine loop // J. Immunol. – 2013. – Vol. 191, № 10. – P. 5196-5203. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300354.
11. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate shedding of proinflammatory IL-1β rich microparticles // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 5489-5496. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001623.
12. Civinini R., Macera A., Nistri L., Redl B., Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration // Clin. Cases Miner. Bone Metab. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 25-31.
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 1097-1107. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x.
14. Delabranche X., Boisramé-Helms J., Asfar P., Berger A., Mootien Y., Lavigne T., et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 10. – P. 1695-1703. https://doi.org/10.1007/s00134-013-2993-x.
15. Delogue G., Famulako G., Tellan G., Mandozola M., Antomecci F., Signore M., et al. Lymphocyte apoptosis, caspase activation and inflammatory response in septic shock // Infection. –2008. –Vol. 36, № 5. – P. 485-487. https://doi.org/10.1007/s15010-008-7070-y.
16. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections // Vaccine. – 2003. – Vol. 21, Suppl. 2. –S24-S34. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00196-8.
17. Eipel C., Bordel R., Nickels R.M., Menger M.D., Vollmar B. Impact of leukocytes and platelets in mediating hepatocyte apoptosis in a rat model of systemic endotoxemia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 5. – P. 769-776. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00275.2003.
18. Emmanuel C., Foo E., Medbury H.J., Matthews J., Comis A., Zoellner H. Synergistic induction of apoptosis in human endothelial cells by tumour necrosis factor-α and transforming growth factor-β // Cytokine. – 2002. – Vol. 18, № 5. – P. 237-241. https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1042.

19. Freishtat R.J., Natale J., Benton A.S., Cohen J., Sharron M., Wiles A.A., et al. Sepsis alters the megakaryocyte-platelet transcriptional axis resulting in granzyme B-mediated lymphotoxicity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179, № 6. – P. 467-473. https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1085OC.
20. Fu G., Deng M., Neal M.D., Billiar T.R., Scott M.J. Platelet-Monocyte Aggregates: Understanding Mechanisms and Functions in Sepsis // Shock. –2021. – Vol. 55, N. 2. –P. 156-166. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001619.
21. Gambim M.H., do Carmo A.O., Marti L., Verissimo-Filho S., Lopes L.R., Janiszewski M. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. R107. https://doi.org/10.1186/cc6133.
22. Golebiewska E.M., Poole A.W. Secrets of platelet exocytosis – what do we really know about platelet secretion mechanisms? // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 204-216. https://doi.org/10.1111/bjh.12682.
23. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // Cell. – 2006. – Vol. 127, № 4. – P. 679-695. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.001.
24. Hendriks D., He Y., Koopmans I., Wiersma V.R., van Ginkel R.J., Samplonius D.F., et al. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-targeted TRAIL combines PD-L1-mediated checkpoint inhibition with TRAIL-mediated apoptosis induction // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, № 8. – P. e1202390. https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1202390 eCollection 2016 Aug.
25. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis // J. Thromb. Haemost. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 283-294. https://doi.org/10.1111/jth.14371.
26. Icli A., Aksoy F., Turker Y., Uysal B.A., Alpay M.F., Dogan A., et al. Relationship between mean platelet volume and pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis // Heart Lung Circ. – 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 1081-1086. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.04.170.
27. Isik S., Tuncyurek P., Zengin N.I., Demirbag A.E., Atalay F., Yilmaz S., et al. Antithrombin prevents apoptosis by regulating inflammation in the liver in a model of cold ischemia/warm reperfusion injury // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59, № 114. – P. 453-457. https://doi.org/10.5754/hge11317.
28. Italiano J.E., Mairuhu A.T., Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes // Curr. Opin. Hematol. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 578-584. https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32833e77ee.
29. Janiszewski M., do Carmo A.O., Pedro M.A., Silva E., Knobel E., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity: a novel vascular redox pathway // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 818-825. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114829.17746.19.
30. Jeong Y.I., Jung I.D., Lee C.M., Chang J.H., Chun S.H., Noh K.T., et al. The novel role of platelet-activating factor in protecting mice against lipopolysaccharide-induced endotoxic shock // PLoS One. –2009. – Vol. 4, № 8. – P. e6503. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006503.
31. Jiao Y., Li W., Wang W., Tong X., Xia R., Fan J., et al. Platelet-derived exosomes promote neutrophil extracellular trap formation during septic shock // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 380. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03082-3.
32. Khakpour S., Wilhelmsen K., Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis // Innate Immun. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 827-846. doi: 10.1177/1753425915606525.
33. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Franks Z.G., Vieira de Abreu A., Grundler K., et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets // Blood. – 2012. – Vol. 120, № 25. – P. 5014-5020. https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-420661.
34. Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E. Platelets and their interactions with other immune cells // Compr. Physiol. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1265-1280. https://doi.org/10.1002/cphy.c140074.
35. Lannan K.L., Richard P.P., White R.J. Thrombosis, platelets, microparticles, and PAH: More than clot // Drug Discov. Today. – 2014. – Vol. 19, № 8. – P. 1230-1235. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.001.
36. Malhotra A., Pelletier M., Oliver R., Christou C., Walsh W.R. Platelet-rich plasma and bone defect healing // Tissue Eng. Part A. – 2014. – Vol. 20, № 19-20. – P. 2614-2633. https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0737.
37. Nomura S., Ozaki Y., Ikeda Y. Function and role of microparticles in various clinical settings // Thromb. Res. – 2008. – Vol. 123, № 1. – P. 8-23. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.06.006.
38. Popugaev K.A., Bakharev S.A., Kiselev K.V., Samoylov A.S., Kruglykov N.M., Abudeev S.A., Zhuravel S.V., Shabanov A.K, Mueller T., Mayer S.A., Petrikov S.S. Clinical and pathophysiologic aspects of ECMO-associated hemorrhagic complications // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0240117. doi: 10.1371/journal.pone.0240117.
39. Perez-Pujol S., Marker P.H., Key N.S. Platelet microparticles are heterogeneous and highly dependent on the activation mechanism: Studies using a new digital flow cytometer // Cytometry Part A. – 2007. –Vol. 71, № 1. – P. 38-45. https://doi.org/10.1002/cyto.a.20354.
40. Ranly A.M., McMillan J., Keller T. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation: a study of immunocompromised mice // J. Bone Joint Surg. A. – 2005. – Vol. 87, № 9. – P. 2052-2964. https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02752.

41. Rayes J., Lax S., Wichaiyo S., Watson S.K., Di Y., Lombard S., et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 2239. https://doi.org/10.1038/s41467-017-02402-6.
42. Schleicher R.I., Reichenbach F., Kraft P., Kumar A., Lescan M., Todt F., et al. Platelets induce apoptosis via membrane-bound FasL // Blood. – 2015. – Vol. 126, № 12. – P. 1483-1493. https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-544445.
43. Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2358-2368. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x.
44. Sharron M., Hoptay C.E., Wiles A.A., Garvin L.M., Geha M., Benton A.S., et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41549. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041549.
45. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis // J. Leukoc. Biol. –2008. – Vol. 83, № 3. – P. 536-545. https://doi.org/10.1189/jlb.0607373.
46. Spencer S.L., Gaudet S., Albeck J.G., Burke J.M., Sorger P.K. Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis // Nature. – 2009. – Vol. 459, № 7245. – P. 428-432. https://doi.org/10.1038/nature08012.
47. Stahl A.L., Svensson M., Morgelin M., Svanborg C., Tarr P.I., Mooney J.C., et al. Lipopolysaccharide from enterohemorrhagic Escherichia coli binds to platelets through TLR4 and CD62 and is detected on circulating platelets in patients with hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 167-176. https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3219.
48. Stark R.J., Aghakasiri N., Rumbaut R.E. Platelet-derived toll-like receptor 4 (tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia // PloS One. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41254. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041254.
49. Torreggiani E., Perut F., Roncuzzi L., Zini N., Baglìo S.R., Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity // Eur. Cell. Mater. – 2014. – Vol. 28. – P. 137-151; discussion 151. https://doi.org/10.22203/ecm.v028a11.
50. Van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92, № 6. – P. 592-594. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000065917.53950.75
51. Vardon-Bounes F., Ruiz S, Gratacap M.P., Garcia C., Payrastre B., Minville V. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3494. https://doi.org/10.3390/ijms20143494.
52. Vasina E.M., Cauwenberghs S., Feijge M.A., Heemskerk J.W., Weber C, Koenen R.R. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation // Cell. Death. Dis. – 2011. – Vol. 2, № 9. – P. e211. https://doi.org/10.1038/cddis.2011.94.
53. Ware J., Post S.R. Platelets: balancing the septic triad // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 25. – P. 3670-3672. https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606640.
54. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y., Hamacher J., Kohl M., Deigner H.P., et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms // Platelets. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 50-57. https://doi.org/10.1080/09537100802503368.
55. Woth G., Tőkés-Füzesi M., Magyarlaki T., Kovács G.L., Vermes I., Mühl D. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis // Ann. Clin. Biochem. – 2012. – Vol. 49, Pt. 6. – P. 554-560. https://doi.org/10.1258/acb.2012.011215.
56. Yamakawa K., Ogura H., Koh T., Ogawa Y., Matsumoto N., Kuwagata Y., et al. Platelet mitochondrial membrane potential correlates with severity in patients with systemic inflammatory response syndrome // J. Trauma Acute Care Surg. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 411-417; discussion 418. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827a34cf.
57. Zielinski T., Wachowicz B., Saluk-Juszczak J., Kaca W. Polysaccharide part of Proteus mirabilis lipopolysaccharide may be responsible for the stimulation of platelet adhesion to collagen // Platelets. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 419-424. https://doi.org/10.1080/0953710021000024385.

References

1. Borovkova N.V., Khvatov V.B., Alexandrova I.V., Rey S.I., Il'insky M.E., Abakumov M.M. Mononuclear cell apoptosis and dead leukocyte rate in venous blood of septic patients // Vestnik rossijskoy akademii medicinckych nauk. – 2009. – № 8. – P. 33-36 (In Russian).
2. Borovkova N.V., Makarov M.S., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Comparing of cytokine content in serum and platelet soluble preparations, produced in different ways // Molekularnaya medicina. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 51-57. (in Russian).
3. Vorobjeva N.V. NADPH oxidase of neutrophils and diseases associated with its disfunction // Immunologia. – 2013. – № 4. – P. 227-232. (In Russian).

4. Krokhaleva Yu.A., Stambovskaya N.N., Kuznik B.I. Platelet aggregation activity in patients with ischemic stroke, carriers of a genetic polymorphism of some toll – like receptors // Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal. – 2019. – Vol. 63, № 1. – P. 15-23. (In Russian).
5. Makarov M.S., Storozheva M.V., Konyushko O.I., Borovkova N.V., Khvatov V.B. Effect of concentration of platelet-derived growth factor on proliferative activity of human fibroblasts // Bull Exp Biol Med. –2013. – Vol. 155, № 4. – P. 576-580. (In Russian).
6. Fomin A.M., Koshelev R.V., Vatazin A.V., Vasilenko I.A., Volgina Yu.D., Metelin V.B. Morphometric criteria of hemofiltration efficacy in surgical sepsis patients with multiple organ insufficiency. Almanac klinicheskoj mediciny. – 2009. – № 21. – P. 52-57 (In Russian).
7. Aslam R., Speck E.R., Kim M., Crow A.R., Bang K.W., Nestel F.P., et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 637-641. https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2202.
8. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1687. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01687eCollection 2019.
9. Azevedo L.C., Janiszewski M., Soriano F.G., Laurindo F.R. Redox mechanisms of vascular cell dysfunction in sepsis // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 159-164. https://doi.org/10.2174/187153006777442431.
10. Brown G.T., Narayanan P., Li W., Silverstein R.L., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide stimulates platelets through an IL-1β autocrine loop // J. Immunol. – 2013. – Vol.191, № 10. – P. 5196-5203. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300354.
11. Brown G.T., McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate shedding of proinflammatory IL-1β rich microparticles // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 5489-5496. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001623.
12. Civinini R., Macera A., Nistri L., Redl B., Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration // Clin. Cases Miner. Bone Metab. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 25-31.
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation // J. Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 1097-1107. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x.
14. Delabranche X., Boisramé-Helms J., Asfar P., Berger A., Mootien Y., Lavigne T., et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 10. – P. 1695-1703. https://doi.org/10.1007/s00134-013-2993-x.
15. Delogue G., Famulako G., Tellan G., Mandozola M., Antomecci F., Signore M., et al. Lymphocyte apoptosis, caspase activation and inflammatory response in septic shock // Infection. –2008. –Vol. 36, № 5. – P. 485-487. https://doi.org/10.1007/s15010-008-7070-y.
16. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections // Vaccine. – 2003. – Vol. 21, Suppl. 2. –S24-S34. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00196-8.
17. Eipel C., Bordel R., Nickels R.M., Menger M.D., Vollmar B. Impact of leukocytes and platelets in mediating hepatocyte apoptosis in a rat model of systemic endotoxemia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 5. – P. 769-776. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00275.2003.
18. Emmanuel C., Foo E., Medbury H.J., Matthews J., Comis A., Zoellner H. Synergistic induction of apoptosis in human endothelial cells by tumour necrosis factor-α and transforming growth factor-β // Cytokine. –2002. – Vol. 18, № 5. – P. 237-241. https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1042.
19. Freishtat R.J., Natale J., Benton A.S., Cohen J., Sharron M., Wiles A.A., et al. Sepsis alters the megakaryocyte-platelet transcriptional axis resulting in granzyme B-mediated lymphotoxicity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179, № 6. – P. 467-473. https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1085OC.
20. Fu G., Deng M., Neal M.D., Billiar T.R., Scott M.J. Platelet-Monocyte Aggregates: Understanding Mechanisms and Functions in Sepsis // Shock. –2021. –Vol. 55, N. 2. –P. 156-166. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001619.
21. Gambim M.H., do Carmo A.O., Marti L., Verissimo-Filho S., Lopes L.R., Janiszewski M. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. R107. https://doi.org/10.1186/cc6133.
22. Golebiewska E.M., Poole A.W. Secrets of platelet exocytosis – what do we really know about platelet secretion mechanisms? // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 204-216. https://doi.org/10.1111/bjh.12682.
23. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // Cell. – 2006. – Vol. 127, № 4. – P. 679-695. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.001.
24. Hendriks D., He Y., Koopmans I., Wiersma V.R., van Ginkel R.J., Samplonius D.F., et al. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-targeted TRAIL combines PD-L1-mediated checkpoint inhibition with TRAIL-mediated

apoptosis induction // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, № 8. – P. e1202390. https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1202390 eCollection 2016 Aug.
25. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis // J. Thromb. Haemost. –2019. – Vol. 17, № 2. – P. 283-294. https://doi.org/10.1111/jth.14371.
26. Icli A., Aksoy F., Turker Y., Uysal B.A., Alpay M.F., Dogan A., et al. Relationship between mean platelet volume and pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis // Heart Lung Circ. – 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 1081-1086. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.04.170.
27. Isik S., Tuncyurek P., Zengin N.I., Demirbag A.E., Atalay F., Yilmaz S., et al. Antithrombin prevents apoptosis by regulating inflammation in the liver in a model of cold ischemia/warm reperfusion injury // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59, № 114. – P. 453-457. https://doi.org/10.5754/hge11317.
28. Italiano J.E., Mairuhu A.T., Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes // Curr. Opin. Hematol. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 578-584. https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32833e77ee.
29. Janiszewski M., do Carmo A.O., Pedro M.A., Silva E., Knobel E., Laurindo F.R. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity: a novel vascular redox pathway // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 818-825. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114829.17746.19.
30. Jeong Y.I., Jung I.D., Lee C.M., Chang J.H., Chun S.H., Noh K.T., et al. The novel role of platelet-activating factor in protecting mice against lipopolysaccharide-induced endotoxic shock // PLoS One. –2009. – Vol. 4, № 8. – P. e6503. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006503.
31. Jiao Y., Li W., Wang W., Tong X., Xia R., Fan J., et al. Platelet-derived exosomes promote neutrophil extracellular trap formation during septic shock // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, №. 1. – P. 380. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03082-3.
32. Khakpour S., Wilhelmsen K., Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis // Innate Immun. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 827-846. doi: 10.1177/1753425915606525.
33. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Franks Z.G., Vieira de Abreu A., Grundler K., et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets // Blood. –2012. – Vol. 120, № 25. – P. 5014-5020. https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-420661.
34. Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E. Platelets and their interactions with other immune cells // Compr. Physiol. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1265-1280. https://doi.org/10.1002/cphy.c140074.
35. Lannan K.L., Richard P.P., White R.J. Thrombosis, platelets, microparticles, and PAH: More than clot // Drug Discov. Today. – 2014. – Vol. 19, № 8. – P. 1230-1235. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.001.
36. Malhotra A., Pelletier M., Oliver R., Christou C., Walsh W.R. Platelet-rich plasma and bone defect healing // Tissue Eng. Part A. – 2014. – Vol. 20, № 19-20. – P. 2614-2633. https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0737.
37. Nomura S., Ozaki Y., Ikeda Y. Function and role of microparticles in various clinical settings // Thromb. Res. – 2008. – Vol. 123, № 1. – P. 8-23. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.06.006.
38. Popugaev K.A., Bakharev S.A., Kiselev K.V., Samoylov A.S., Kruglykov N.M., Abudeev S.A., Zhuravel S.V., Shabanov A.K, Mueller T., Mayer S.A., Petrikov S.S. Clinical and pathophysiologic aspects of ECMO-associated hemorrhagic complications // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0240117. doi: 10.1371/journal.pone.0240117.
39. Perez-Pujol S., Marker P.H., Key N.S. Platelet microparticles are heterogeneous and highly dependent on the activation mechanism: Studies using a new digital flow cytometer // Cytometry Part A. – 2007. –Vol. 71, № 1. – P. 38-45. https://doi.org/10.1002/cyto.a.20354.
40. Ranly A.M., McMillan J., Keller T. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation: a study of immunocompromised mice // J. Bone Joint Surg. A. – 2005. – Vol. 87, № 9. – P. 2052-2964. https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02752.
41. Rayes J., Lax S., Wichaiyo S., Watson S.K., Di Y., Lombard S., et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 2239. https://doi.org/10.1038/s41467-017-02402-6.
42. Schleicher R.I., Reichenbach F., Kraft P., Kumar A., Lescan M., Todt F., et al. Platelets induce apoptosis via membrane-bound FasL // Blood. – 2015. – Vol. 126, № 12. – P. 1483-1493. https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-544445.
43. Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2358-2368. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04007.x.
44. Sharron M., Hoptay C.E., Wiles A.A., Garvin L.M., Geha M., Benton A.S., et al. Platelets induce apoptosis during sepsis in a contact-dependent manner that is inhibited by GPIIb/IIIa blockade // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41549. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041549.
45. Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis // J. Leukoc. Biol. –2008. – Vol. 83, № 3. – P. 536-545. https://doi.org/10.1189/jlb.0607373.
46. Spencer S.L., Gaudet S., Albeck J.G., Burke J.M., Sorger P.K. Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis // Nature. – 2009. – Vol. 459, № 7245. – P. 428-432. https://doi.org/10.1038/nature08012.

47. Stahl A.L., Svensson M., Morgelin M., Svanborg C., Tarr P.I., Mooney J.C., et al. Lipopolysaccharide from enterohemorrhagic Escherichia coli binds to platelets through TLR4 and CD62 and is detected on circulating platelets in patients with hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 167-176. https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3219.
48. Stark R.J., Aghakasiri N., Rumbaut R.E. Platelet-derived toll-like receptor 4 (tlr-4) is sufficient to promote microvascular thrombosis in endotoxemia // PloS One. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e41254. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041254.
49. Torreggiani E., Perut F., Roncuzzi L., Zini N., Baglìo S.R., Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity // Eur. Cell. Mater. – 2014. – Vol. 28. – P. 137-151; discussion 151. https://doi.org/10.22203/ecm.v028a11.
50. van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92, № 6. – P. 592-594. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000065917.53950.75.
51. Vardon-Bounes F., Ruiz S, Gratacap M.P., Garcia C., Payrastre B., Minville V. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3494. https://doi.org/10.3390/ijms20143494.
52. Vasina E.M., Cauwenberghs S., Feijge M.A., Heemskerk J.W., Weber C, Koenen R.R. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation // Cell. Death. Dis. – 2011. – Vol. 2, № 9. – P. e211. https://doi.org/10.1038/cddis.2011.94.
53. Ware J., Post S.R. Platelets: balancing the septic triad // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 25. – P. 3670-3672. https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606640.
54. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y., Hamacher J., Kohl M., Deigner H.P., et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms // Platelets. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 50-57. https://doi.org/10.1080/09537100802503368.
55. Woth G., Tőkés-Füzesi M., Magyarlaki T., Kovács G.L., Vermes I., Mühl D. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis // Ann. Clin. Biochem. – 2012. – Vol. 49, Pt. 6. – P. 554-560. https://doi.org/10.1258/acb.2012.011215.
56. Yamakawa K., Ogura H., Koh T., Ogawa Y., Matsumoto N., Kuwagata Y., et al. Platelet mitochondrial membrane potential correlates with severity in patients with systemic inflammatory response syndrome // J. Trauma Acute Care Surg. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 411-417; discussion 418. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827a34cf.
57. Zielinski T., Wachowicz B., Saluk-Juszczak J., Kaca W. Polysaccharide part of Proteus mirabilis lipopolysaccharide may be responsible for the stimulation of platelet adhesion to collagen // Platelets. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 419-424. https://doi.org/10.1080/0953710021000024385.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.12.2022.
The article was accepted for publication 10.12.2022.