22. Попадинець І. Р. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму з супутньою гастроезофагальною рефлексною хворобою / І. Р. Попадинець, Р. І. Яцишин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – №3. – С. 229–233.
23. Фадєєва Г.А. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням / Г.А. Фадєєва // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. — 2009. — №2, Т.1. — С. 162-167.
24. Lamson D. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. / D. Lamson, M. Brignall. // Alternative Medicine Review. – 2000. – №5. – С. 196–204.

Реферат

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И КВАРЦЕТИН: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗНА К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ

Недоборенко В.М.

Ключові слова: хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин, ядерный транскрипционный фактор кВ

Последнее десятилетие в терапевтических науках определяется ведущая роль хронического воспаления низкой интенсивности как патофизиологической основы заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, и терапия их не всегда эффективна, несмотря на арсенал противовоспалительных лекарственных средств. В данной обзорной статье описан противовоспалительный эффект влияния кверцетина от молекулярного механизма к клиническому применению препарата, с акцентом действия через составляющие каскада воспалительной реакций, связанных с ядерным транскрипционным фактором кВ.

Summary

CHRONIC INFLAMMATION OF LOW INTENSITY AND QUERCETIN: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Nedoborenko V.M.

Key words: low-grade chronic systemic inflammationб quercetin, nuclear transcription factor NF-кB

Over the last decade internal medicine has determed the leading role of low-grade chronic systemic inflammation as a pathophysiological basis of diseases associated with metabolic disorders. Their treatment is not always effective despite the range of anti-inflammatory drugs. This review article describes an anti-inflammatory effect of quercetin from the molecular mechanism to its the clinical application focusing the attention on the constituents of the cascade of inflammatory reactions associated with nuclear transcription factor NF-кB.

УДК: 612.115:616.24-001

Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.

РОЛЬ ТРОМБОЦИТІВ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЛЕГЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Стаття присвячена актуальній проблемі фізіології – вивченню впливу тромбоцитів на дихальну систему. Проведено аналіз сучасної літератури вітчизняних та закордонних авторів та представлені основні ефекти тромбоцитів у легенях. Тромбоцити – головні ефекторні клітини в гемостазі, які мають додаткові функції, наприклад, забезпечують цілісність та репарацію судин. Вони відіграють важливу роль у запаленні та можуть впливати на імунні реакції. Нещодавні відкриття встановили нові дані щодо впливу тромбоцитів на біологію легень. Легені є резервуаром для мегакаріоцитів, клітин-попередників тромбоцитопоезу. Тромбоцити роблять внесок в патогенез багатьох захворювань легень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонію, легеневу гіпертензію та рак легень. Цей огляд висвітлює їх потенційну роль в розвитку захворювань дихальної системи.

Ключові слова: легені, тромбоцити, ендотелій, запалення, адгезія

Щохвилини через легеневий кровотік проходить велика кількість тромбоцитів. Хоча основною функцією тромбоцитів є гемостатична, в літературі з'являється все більше даних про їх участь у різних фізіологічних процесах, які не пов'язані із запобіганням кровотеч. Тромбоцити в легенях підтримують функціонування аерогематичного бар'єру, впливають на вазореактивність, ангіогенез та репарацію ендотелію судин [16,28,34]. Водночас, тромбоцити відіграють важливу роль у розвитку патологічних змін в легенях при гострому респіраторному дистрес-синдромі, легеневій гіпертензії, бронхіальній астмі, легеневому фіброзі, пневмонії тощо [3,7,15,37]. Доведено, що тромбоцити беруть участь у розвитку легеневого запалення та імунної відповіді, виділяючи як прозапальні, так і протизапальні фактори [24,31]. Клінічні та експериментальні дослідження вказують на пошкодження тромбоцитів при деяких легеневих хворобах. Існують дані, які свідчать про тромбопоез та руйнування тромбоцитів у легенях [5,22]. Цей огляд присвячено новим дослідженням про внесок тромбоцитів у розвиток легеневих захворювань та їх роль у фізіології легень.

В нормі тромбоцити циркулюють через легені в неактивній формі і демонструють незначну взаємодію з легеневим мікроциркуляторним ру-

слом. Але після активації тромбоцити стають каталітичною поверхнею для коагуляції та виділяють прокоагулянтні, вазоактивні та мітогенні медіатори, що впливають на судинну стінку, нейтрофіли, фібробласти [9]. Взаємодія цих клітин може підтримати нормальну функцію легень, або призведе до їх пошкодження. Зокрема, показано зростання активації тромбоцитів при гострому респіраторному дистрес-синдромі (РДС) [36] та хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). Активація тромбоцитів переважно здійснюється колагеном, фактором фон Віллебранда, тромбіном, тромбоксаном A_2, фактором активації тромбоцитів, АДФ та адреналіном [13, 16, 18].

Фактор фон Віллебранда (vWF) – це глікопротеїн, що відіграє важливу роль в судинно-тромбоцитарному гемостазі. vWF синтезується судинним ендотелієм та мегакаріоцитами. Він відповідає за адгезію тромбоцитів до субендотеліального матриксу та виступає носієм фактора зсідання крові VIII. Виділення vWF відбувається із ендотеліальних клітин, які запасають його в тільцях Вейбеля-Паладе у вигляді про-vWF полімерів, та з б-гранул тромбоцитів [19]. В молекулі vWF розрізняють 4 домени: домен А1 взаємодіє з рецептором тромбоцитів GPIb та зв'язує VI тип колагену; домен А2 містить послідовність для руйнування vWF-полімеру протеазою ADAMTS 13 (синтезується ендотелієм та тромбоцитами); домен А3 зв'язує колагени артеріального субендотелію I та III типу. Інші домени vWF також важливі для гемостазу, домен С2 взаємодіє з тромбоцитарним інтегриновим рецептором $б_{IIb}в_3$ (при активації зв'язує фібриноген, фібрин та інші ліганди, що підвищують адгезію та агрегацію) [34]. А домен D зв'язує фактор зсідання крові VIII [7]. Фактор фон Віллебранда взаємодіє з тромбоцитарним комплексом GPIb/IX/V та забезпечує зв'язування тромбоцитів з субендотеліальним колагеновим матриксом пошкодженої судини. При дефекті комплексу GPIb/IX/V виникає синдром Бернара-Сульє, що характеризується порушенням розвитку агрегації та проявляється крововиливами у шкіру, слизові оболонки, а також у легені [18]. Дослідження показують зростання рівня vWF в плазмі та бронхоальвеолярній рідині при гострому ураженні легень. Також вміст vWF в судинній стінці підвищується при легеневій гіпертензії, але супроводжується появою незвичних форм vWF за рахунок деградації його головної субодиниці. Дефектні форми vWF можуть спричинити зниження адгезії тромбоцитів у хворих з легеневою гіпертензією [10].

Тромбоксан A_2 – представник родини ейкозаноїдів, що синтезується із арахідонової кислоти за допомогою ферментів циклооксигенази (ЦОГ) та тромбоксансинтази в тромбоцитах, а також альвеолярних макрофагах [2]. Він викликає вазоконстрикцію, бронхоконстрикцію, знижує синтез лейкотрієнів, а також бере участь в активації тромбоцитів (активуючи фосфоліпазу С, викликає мобілізацію Ca^{2+}, дегрануляцію та зміну форми), стимулює їх агрегацію. Надлишкове утворення тромбоксану A_2 може призвести до виникнення легеневої гіпертензії та тромбозу легеневих судин. Тому для зменшення його продукції використовують інгібітори ЦОГ, зокрема, низькі дози аспірину, щоб не заблокувати синтез простацикліну (пригнічує агрегацію тромбоцитів) [12,18].

Тромбін перетворює фібриноген на фібрин, активує тромбоцити. Тромбін також бере участь у активації V, VIII та XIII факторів зсідання крові. Крім того, тромбін стимулює секрецію муцину та викликає диференціацію легеневих фібробластів у міофібробласти, збільшуючи продукцію колагену, що має значення для розвитку легеневого фіброзу [28].

Фактор активації тромбоцитів (PAF) також сприяє розвитку агрегації, посилює синтез тромбоксану A_2. Це прозапальний медіатор, який активує макрофаги та нейтрофіли. Фактор активації тромбоцитів – це похідне фосфатидилхоліну мембран, що синтезується тромбоцитами, базофілами [13].

Дія тромбоксану A_2, тромбіну, АДФ, vWF, PAF на рецептори тромбоцитів запускає каскад реакцій. У відповідь на ці стимули активується фосфоліпаза С, яка розщеплює фосфатидилінозитол на інозитол-1,4,5-трифосфат (підвищує внутрішньоклітинний рівень кальцію) та діацилгліцерол (активує протеїнкіназу С). Активація фосфоліпази A_2 призводить до вивільнення арахідонової кислоти із фосфатидилхоліну, яка перетворюється тромбоцитарною циклооксигеназою (ЦОГ-1) на тромбоксан A_2, що посилює агрегацію та викликає вазоконстрикцію. Також до сигнального апарату мембран тромбоцитів відносять тирозинкіназу, G-білки, тирозинові та серинові фосфатази, кальцій-залежні протеїнази, структурні елементи цитоскелету. Ці трансмембранні сигнальні системи відповідають за реакцію дегрануляції та активацію інтегрину бIIbв3, що зумовлює агрегацію [34].

В результаті активації тромбоцитів виникає їх дегрануляція, виділяється велика кількість медіаторів та цитокінів (CD40L, IL-1в, CCL5, CXCL4, CXCL7 та TGF-в) з б-гранул та щільних гранул [20]. Недавні дослідження показують, що тромбоцити також виділяють деякі похідні фосфоліпідів, які впливають на функцію ендотелію. Один із них, сфінгозин-1-фосфат, діючи на SIP рецептори, регулює проникність ендотелію. Під час активації тромбоцити змінюють форму з гладеньких дисків на сферичну з псевдоподіями [37].

Активовані тромбоцити взаємодіють за допомогою Р-селектину, якій транслокується із б-гранул на поверхню мембрани, з рецепторами (PSGL-1) на лейкоцитах, що веде до їх рекрутингу, трансміграції, утворення активних форм кисню, посилення фагоцитозу та ініціації запалення [17]. Також беруть участь у такій міжклітинній

взаємодії GPIb та $б_{IIb}в_3$ на тромбоцитах та $а_m в_2$ (MAC-1, CD11b/CD18) на лейкоцитах. В результаті утворюються тромбоцит-нейтрофільні комплекси, які роблять значний внесок в розвиток гострого пошкодження легень [9]. Активовані тромбоцити також взаємодіють з Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, NK-клітинами, дендритними клітинами та макрофагами. Взаємодія тромбоцитів з лейкоцитами збільшує продукцію прозапальних цитокінів, наприклад, IL-1, IL-8, TNFб, які посилюють запалення та впливають на імунні реакції [7,20,24].

Пригнічення активації тромбоцитів полягає в синтезі простацикліну та монооксиду азоту (NO), що констуітивно виділяються ендотелієм та підтримують кров у рідкому стані [18]. Простациклін зв'язується з рецептором на поверхні тромбоциту та активує аденілатциклазу, що підвищує внутрішньоклітинний рівень цАМФ [13]. Це викликає легеневу вазодилятацію, бронходилятацію та інгібує агрегацію тромбоцитів. Тому для лікування легеневої артеріальної гіпертензії використовують лікарські засоби, які є аналогами простацикліну (ілопрост, епопростенол) [8]. NO дифундує через мембрану тромбоцита та активує гуанілатциклазу. Таким чином, відбувається активація цАМФ- та цГМФ-залежних протеїнкіназ, що призводить до пригнічення активації тромбоцитів. Пригнічують активацію тромбоцитів також антитромбін та інгібітор тромбопластину (TFPI), який секретується судинним ендотелієм та вільно циркулює в плазмі і може зв'язуватися з тромбоцитами [14].

Окрім участі тромбоцитів в реакціях судинно-тромбоцитарного гемостазу (вазоконстрикція, адгезія, агрегація та ретракція тромбу), вони мають також важливе значення для коагуляційного гемостазу. Тромбоцити критично важливі для утворення тромбу та його стабілізації. На поверхні тромбоцитів відбувається каскад реакцій завдяки взаємодії тканинного тромбопластину та фактору VIIa (зовнішній шлях). Носіями тканинного тромбопластину є мікрочастинки, що утворюються з активованих тромбоцитів та інших клітин, які залучені у формування тромбу. Наприклад, мікрочастинки, що походять із моноцитів, зв'язуються з активованими тромбоцитами завдяки Р-селектинам [17,30]. Тромбоцити – головні попередники мікрочастинок, які мають протромботичну та прозапальну активність (через активацію Toll-подібних рецепторів). Відрізнити мікрочастинки тромбоцитарного походження можна за наявністю на мембрані CD41 або CD42b – тромбоцит-специфічних антигенів [6]. Ці мікрочастинки беруть участь у пошкодженні ендотелію капілярів легень, що призводить до легеневої деструкції.

Отже, здійснюючи гемостатичні та прозапальні впливи, тромбоцити можуть відіграти важливу роль у розвитку багатьох захворювань дихальної системи [28,31,37].

Тромбоцити беруть участь у патогенезі легеневої гіпертензії. Вони виділяють при активації потужний вазоконстриктор тромбоксан A_2, рівень якого підвищений при легеневий гіпертензії [2]. Також виділяється фактор росту тромбоцитів (PDGF), трансформувальний фактор росту в (TGF в), основний фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію, які здійснюють значний мітогенний вплив на гладеньку мускулатуру судин, фібробласти та ендотелій [10,14,29]. Введення PDGF та TGF в експериментальним тваринам викликає розвиток легеневого фіброзу [4]. Серотонін, що запасається в тромбоцитах виступає слабким легеневим вазоконстриктором та має мітогенний ефект, а також потенціює інші фактори росту [33]. Таким чином, всі ці фактори спричиняють ремоделювання легеневих судин і важку легеневу гіпертензію. Тому виправданим для лікування легеневої гіпертензії є застосування простацикліну, який є потужним вазодилятатором, а також інгібує агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладенької мускулатури судин легень [2].

Тромбоцити мають велике значення у виникненні гострого респіраторного дистрес-синдрому [36]. При РДС підвищується експресія Р-селектину на тромбоцитах, в легеневому мікроциркуляторному руслі утворюються мікротромби [6, 17]. Тромбоцити продукують хемокіни CCL5, CXCL4, які викликають міграцію нейтрофілів, підвищення проникності ендотелію та розвиток легеневого набряку [14,29]. Утворення тромбоцитарно-нейтрофільних комплексів та їх акумуляція в легенях призводять до пошкодження легеневої тканини [9]. Застосування антиагрегантів показує значно нижчий відсоток розвитку ускладнень (набряк легень, легенева гіпертензія) та покращує прогноз при РДС [8,12]. У хворих з важкою формою РДС часто виникає тромбоцитопенія, що підвищує ризик легеневої кровотечі [35].

Тромбоцити посідають важливе місце у розвитку бронхіальної астми. У пацієнтів з атопічною астмою підвищується їх активація, зростає вміст в крові тромбоцитарно-нейтрофільних комплексів [27]. Р-селектини на поверхні тромбоцитів активують еозинофіли, викликаючи розвиток еозинофільної інфільтрації легень [15,17,32]. При алергічному запаленні відбувається діапедез тромбоцитів у альвеолярний простір і тканини бронхів, що підтверджує їх участь у запальних процесах в легенях [26]. Міграцію тромбоцитів викликає пряма активація їх IgE рецепторів (FceRI). Основний фактор росту фібробластів, PDGF та TGF в, які виділяють тромбоцити під дією алергенів, спричиняють проліферацію фібробластів та розвиток фіброзу у хворих на астму. Такі медіатори тромбоцитів, як тромбоксан A_2, серотонін, PAF, викликають бронхоконстрикцію [2,33]. У хворих на важку форму астми може спостерігатися подовження часу кровотечі, збільшується споживання тромбоцитів, ці зміни корегуються застосуванням глюко-

кортикоїдів [27]. Отже, роль тромбоцитів в розвитку астми, а також можливість його корекції, потребує подальшого вивчення.

Внесок тромбоцитів у розвиток ХОЗЛ менше досліджений, ніж їх залучення при астмі. Однак, було показано підвищення активації тромбоцитів, зростання синтезу тромбоксану A_2, а застосування його антагоністів демонструє покращання показників дихання у пацієнтів з емфіземою легень [1,21].

Легенева інфекція може ускладнюватися агрегацією тромбоцитів та активацією коагуляційного гемостазу. Дослідження показують кореляційний зв'язок між виникненням тромбоцитозу та підвищенням тривалості лікування та смертністю від нозокоміальної пневмонії [37]. Взаємодія тромбоцитів з грамнегативними та грампозитивними бактеріями відбувається непрямо, за допомогою білків плазми крові, або прямим чином, коли ліпополісахариди бактеріальної стінки зв'язуються з рецепторами на поверхні тромбоцитів, що призводить до їх активації та агрегації. При цьому зростає вміст тканинного тромбопластину та знижується активація протеїну С [11]. У відповідь на активацію ліпополісахаридами грамнегативних бактерій, тромбоцити більше зв'язують фібріноген за допомогою Toll-подібного рецептору-4 (TLR4). Експериментально показано, що у мишей з дефіцитом TLR4 не спостерігається накопичення тромбоцитів у легенях. У разі вірусної пневмонії, вірус грипу H1N1 утворює імунні комплекси з IgG, які можуть активувати тромбоцити через рецептори FcrRIIA на їх поверхні [24]. Надмірна активація тромбоцитів при пневмонії спричиняє тромбоз в легенях та веде до розвитку тромбоцитопенії. Активація тромбоцитів та утворення тромбів ускладнює лікування пневмонії [25]. Тому для профілактики та лікування таких ускладнень застосовують низькі дози аспірину, тиклопідин, клопідогрель [8,12].

Приблизно у третини хворих на рак легень спостерігається підвищення кількості тромбоцитів та посилюється їх активація, водночас, у 10% хворих відмічається тромбоцитопенія [23]. Клітини пухлини можуть активувати тромбоцити, спричиняючи розвиток тромбозу. Крім того вони викликають пошкодження судинної стінки, що зменшує синтез медіаторів, які мають антиагрегантну, антикоагулянтну та вазодилятаційну дію. Пухлина спричиняє активацію макрофагів та Т-лімфоцитів, які виділяють прозапальні медіатори, такі як інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин б (TNF- б) [31]. Ці цитокіни можуть посилити експресію тканинного фактору, активувати тромбоцити та зменшити продукцію тромбомодуліну [20].

Тромбоцити можуть утворюватися прямо в легеневому мікроциркуляційному руслі із легеневих мегакаріоцитів [5,7]. Такі мегакаріоцити через стінку синусів виходять із червоного кісткового мозку, потрапляючи до кровотоку, а потім, після циркуляції в крові, надходять у вузькі легеневі судини. Там в результаті активного тромбоцитопоезу з'являється приблизно одна п'ята частина всієї тромбоцитарної маси крові [34]. Крім легень, мегакаріоцити можуть функціонувати і в інших органах, наприклад, нирках, печінці, селезінці. Але найбільший внесок в тромбоцитопоез поза червоним кістковим мозком роблять легені [22]. Вважається, щохвилини в легені потрапляють тисячі мегакаріоцитів, а кожний зрілий мегакаріоцит утворює кілька тисяч тромбоцитів. Завдяки цьому вміст тромбоцитів у крові з легеневих вен суттєво вищий, ніж в крові з легеневих артерій. Існують дані про зростання міграції мегакаріоцитів до легеневих судин при бронхіальній астмі та внаслідок застосування тромбопоетичних лікарських засобів [38]. Водночас, при запальних хворобах легень тромбоцитопоез в легенях може бути порушений. Продукція тромбоцитів в легенях важлива для підтримки гемостазу в судинах, оскільки при тромбоцитопеніях часто виникають легеневі кровотечі [35].

Отже, аналіз літератури останніх років свідчить про високий інтерес до проблеми впливу судинно-тромбоцитарного гемостазу на фізіологію легень. Це можна пояснити важливим внеском тромбоцитів у розвиток легеневої патології та змінами системи гемостазу при захворюваннях дихальної системи.

Література

1. Костюк И.Ф. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, Ю.Н. Ильяшенко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 1, Т.16. – С. 134-140.
2. Нетюхайло Л.Г. Ефекти метаболітів арахідонової кислоти в легенях / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин, А.А. Сухомлин // Молодий вчений. – 2016. – Т.36, № 9. – С. 136-140.
3. Чурляев Ю.А. Роль тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в развитии легочных осложнений при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю.А. Чурляев, Л.Ю. Редкокаша // Общая реаниматология. – 2006. – Т.2, № 4. – С. 22-25.
4. Abdollahi A. Inhibition of platelet derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis / A. Abdollahi, M. Li, G. Ping, C. Plathow [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 925-35.
5. Aliberti G. The lungs and platelet production / G. Aliberti, M. Proietta, I. Pulignano, L. Tritapepe [et al.] // Clin Lab Haem. – 2002. – Vol. 24. – P. 161-4.
6. Andonegui G. Platelets express functional Toll-like receptor-4 / G. Andonegui, S.M. Kerfoot, K. McNagny, K.V. Ebbert // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 2417-2423.
7. Bastarache J.A. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome / J.A. Bastarache, R.D. Fremont, J.A. Kropski, F.R. Bossert [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 6. – P. 1035-1041.
8. Bozza F.A. Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation / F.A. Bozza, A.M. Shah, A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 123-34.
9. Brass L.F. Novel therapeutic targets at the platelet vascular interface / L.F. Brass, L. Zhu, T.J. Stalker // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 43-50.
10. Caudrillier A. Platelet-neutrophil interactions as a target for prevention and treatment of transfusion-related acute lung injury / A. Caudrillier, M.R. Looney // Curr Pharm Des. – 2012. – Vol. 18, № 22. – P. 3260-3266.
11. Dixon J.T. Platelet-mediated vascular dysfunction during acute lung injury / J.T. Dixon, E. Gozal, A.M. Roberts // Arch Physiol Biochem. – 2012. – Vol. 118, № 2. – P. 72-82.
12. Fitzgerald J.R. The interaction of bacterial pathogens with platelets / J.R. Fitzgerald, T.J. Foster, D. Cox // Nat Rev Microbiol. – 2006. – Vol. 4. – P. 445-457.

13. Harr J.N. Antiplatelet therapy is associated with decreased transfusion-associated risk of lung dysfunction, multiple organ failure, and mortality in trauma patients / J.N. Harr, E.E. Moore, J. Johnson, T.L. Chin [et al.] // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 399-404.
14. Jurk K. Platelets: physiology and biochemistry / K. Jurk, B.E. Kehrel // Semin Thromb Hemost. – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 381-92.
15. Kiefmann R. Platelet-endothelial cell interaction in pulmonary microcirculation: the role of PARS / R. Kiefmann, K. Heckel, S. Schenkat // Thrombo Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 761-770.
16. Kornerup K.N. The role of platelets in the pathophysiology of asthma / K.N. Kornerup, C.P. Page // Platelets. – 2007. – Vol. 18, № 5. – P. 319-328.
17. Kroll M.H. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology / M.H. Kroll, V. Afshar-Kharghan // Pulm Circ. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 291-308.
18. Kuebler W.M. Selectins revisited: the emerging role of platelets in inflammatory lung disease / W.M. Kuebler // J Clin Invest. – 2006. – Vol. 116, № 12. – P. 3106-3108.
19. Le V.B. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis / V.B. Le, J.G. Schneider, Y. Boergeling, F. Berri [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 191. – P. 804-819.
20. Lenting P.J. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown / P.J. Lenting, Casari C., O.D. Christophe, C.V. Denis [et al.] // The Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – Vol. 10, № 12. – P. 2428-2437.
21. Li Z. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis / Z. Li, F. Yang, S. Dunn, A.K. Gross [et al.] // Thromb Res. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. 184-188.
22. Maclay J.D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD / J.D. Maclay, D.A. McAllister, S. Johnston // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 769-774.
23. Mandal R.V. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage / R.V. Mandal, E.J. Mark, R.L. Kradin // Exp Mol Pathol. – 2007. – Vol. 83. – P. 327-331.
24. Marinho F.C. Hypercoagulability and lung cancer / F.C. Marinho, T.Y. Takagaki // J Bras Pneumol. – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 312-322.
25. Middleton E.A. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases / E.A. Middleton, A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 1211-1259.
26. Mirsaeidi M. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community acquired pneumonia / M. Mirsaeidi, P. Peyrani, S. Aliberti, G. Filardo [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 416-420.
27. Page C. Platelets and allergic inflammation / C. Page, S. Pitchford // Clin Exp Allergy. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 901-913.
28. Pitchford S.C. Allergen induces the migration of platelets to lung tissue in allergic asthma / S.C. Pitchford, S. Momi, S. Baglioni // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 177, № 6. – P. 604-12.
29. Smyth S.S. Platelet functions beyond hemostasis / S.S. Smyth, R.P. McEver, A.S. Weyrich, C.N. Morrell [et al.] // J Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1759-1766.
30. Tabuchi A Endothelium-platelet interactions in inflammatory lung disease / A. Tabuchi, W.M. Kuebler // Vascul Pharmacol. – 2008. – Vol. 49, № 4-6. – P. 141-150.
31. Takahashi T. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease / T. Takahashi, H. Kubo // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – № 9. – P. 303-314.
32. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective / J. Thachil // Semin Thromb Hemost. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 572-581.
33. Ulfman L.H. Platelets promote eosinophil adhesion of patients with asthma to endothelium under flow conditions / L.H. Ulfman, D.P.H. Joosten, C.W. Van Aalst // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2003. – Vol. 28, № 4. – P. 512-519.
34. Ulrich S. Platelet serotonin content and transpulmonary platelet serotonin gradient in patients with pulmonary hypertension / S. Ulrich, L.C. Huber, M. Fischler, U. Treder [et al.] // Respiration. – 2011. – Vol. 81. – P. 211-216.
35. Weyrich A.S. Platelets in lung biology / A.S. Weyrich, G.A. Zimmerman // Annu Rev Physiol. – 2013. – Vol. 75. – P. 569-591.
36. Xiao W. Lung damage may induce thrombocytopenia / W. Xiao, M. Yang, J. Yang, K.L. Hon [et al.] // Platelets. – 2006. – Vol. 17. – P. 347-349.
37. Yadav H. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / H. Yadav, D.J. Kor // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2015. – Vol. 309, № 9. – P. 915-923.
38. Zarbock A. The role of platelets in acute lung injury / A. Zarbock, K. Ley // Front Biosci (Landmark Ed). – 2009. – № 14. – P. 150-158.
39. Zucker-Franklin D. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept / D. Zucker-Franklin, C.S. Philipp // Am J Pathol. – 2000. – Vol. 157. – P. 69-74.

Реферат

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ
Павленко Г.П., Сухомлин Т.А., Петренко Р.В.
Ключевые слова: легкие, тромбоциты, эндотелий, воспаление, адгезия

Статья посвящена актуальной проблеме физиологии – изучению влияния тромбоцитов на дыхательную систему. Проведен анализ современной литературы отечественных и зарубежных авторов и представлены основные эффекты тромбоцитов в легких. Тромбоциты – главные эффекторные клетки гемостаза, которые выполняют дополнительные функции, например, обеспечивают целостность и репарацию сосудов. Они играют важную роль в воспалении и могут влиять на иммунные реакции. Недавние открытия установили новые данные относительно влияния тромбоцитов на биологию легких. Легкие являются резервуаром для мегакариоцитов, клеток-предшественников тромбоцитопоэза. Тромбоциты вносят вклад в патогенез многих заболеваний легких, включая острый респираторный дистресс-синдром, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, пневмонию, легочную гипертензию и рак легких. Этот обзор освещает их потенциальную роль в развитии заболеваний дыхательной системы.

Summary

ROLE OF PLATELETS IN PULMONARY PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
Pavlenko G.P., Sukhomlyn T.A., Petrenko R.V.
Key words: lungs, platelets, endothelial cells, inflammation, adhesion

The article is devoted to an important problem of physiology as studying the influence of platelets on the respiratory system. The analysis of current literature published in Ukraine and abroad enables us to sum up the main effects of platelets in lungs. Platelets are known as the chief effector cells in haemostasis and have additional functions in vascular integrity and repair. They play an important role in inflammation and can influence immune responses. Recent discoveries have established new findings relevant to influences of platelets on lung biology. The lungs are reservoirs for megakaryocytes, the precursor cells in thrombopoesis Platelets contribute to the pathogenesis of lung diseases, including acute respiratory distress syndrome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, pneumonia and lung cancer. This review highlights potential role of platelets in respiratory tract disorders.