

ВЛИЯНИЕ ДЕГРАДУЛЯЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

*А.В. Соломенников**, *А.И. Тюкавин***, *Н.А. Арсениев***

*Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
(Санкт-Петербург)

**Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
(Санкт-Петербург)

Изучена динамика структурных изменений панели соотношений показателей лейкограммы у 18 пациентов, имевших высокие показатели тромбоцитов, с использованием авторского метода обработки и анализа данных в рамках стратегии «Data Mining». Авторы делают общий вывод, что отличительные признаки деформации панели соотношений показателей лейкоцитов на фоне роста и дегрануляции тромбоцитов могут соответствовать как провоспалительной, так и противовоспалительной активности выделяемого секрета гранул. В первом случае нарастание числа и усиление дегрануляции тромбоцитов происходили вместе с увеличением активности С-реактивного белка, числа нейтрофилов на фоне лейкоцит-ассоциированного роста сосудистой проницаемости и усиления цитокиновой активности последних; во втором случае – с уменьшением числа нейтрофилов, активности С-реактивного белка на фоне стабилизации сосудистой проницаемости и снижения провоспалительной цитокиновой активности, способствуя ремоделированию ранее экспрессированных на эндотелии адгезивных молекул. Эти результаты согласуются с последними литературными данными, в которых предполагается, что высвобождение содержимого плотных и α -гранул соответствует активации провоспалительной реакции лейкоцитов, в то время как секреция содержимого γ -гранул (лизосом) такими свойствами не обладает. Среди пациентов, имевших высокие показатели тромбоцитов, репаративные тромбоцит-ассоциированные изменения в структуре лейкограммы проявлялись либо как ведущие, либо как высокозначимые, в то время как провоспалительные – не оказывали на нее статистически значимого влияния. Последнее указывает на важную самостоятельную роль высвобождения γ -гранул тромбоцитов в реализации местных репаративных процессов, в то время как на пике воспаления биологические эффекты высвобождения плотных и α -гранул осуществляются в комплексе с другими провоспалительными факторами (например, высокой активностью отдельных субпопуляций лейкоцитов, системы комплемента и т. д.).

Ключевые слова: дегрануляция тромбоцитов, структура лейкограммы, воспалительный процесс.

Ответственный за переписку: Соломенников Александр Васильевич, адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: Solomen33@mail.ru

Для цитирования: Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Влияние дегрануляции тромбоцитов на формирование местного воспалительного процесса // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 3. С. 280–289. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.280

Помимо участия в формировании тромба, тромбоциты задействованы и в других процессах, например в опосредованном рекрутировании лейкоцитов в пораженные ткани [1]. Осуществляя экзоцитоз гранул, содержащих факторы с отличающимися между собой биологическими свойствами, тромбоциты могут оказывать тонко сбалансированный эффект на участке повреждения [2]. Подробное изучение отдельных факторов и возможных механизмов участия тромбоцитов в воспалительном процессе привело к открытию различных путей их активации, отличающихся характеристиками достигаемого конечного эффекта. Так, сравнительно недавно в стендовых экспериментах было показано, что содержимое γ -гранул тромбоцитов (лизосом), в отличие от секрета α - и β -гранул, проявляет противовоспалительные свойства и способствует инициации местных репаративных процессов [3]. Исходя из этого, становится понятной необходимость изучения отличительных особенностей роста активности тромбоцитов и влияния их дифференцированной дегрануляции на состояние и адгезивные свойства лейкоцитов и эндотелия.

Цель исследования – определение комплексных связей структурных изменений лейкограммы (с использованием авторского метода обработки и анализа данных в рамках стратегии «Data Mining») на фоне дегрануляции тромбоцитов и их патофизиологическое обоснование на основе литературных данных.

Материалы и методы. Проведенный анализ основан на выявлении статистически значимых совпадений «трансформации» панели соотношений показателей лейкограммы (ПСПЛ) на фоне снижения среднего объема (MPV) циркулирующих тромбоцитов (как признака дегрануляции) и высоких значений их числа (PLT). Для достижения поставленной цели из всего массива архивных данных ($n = 221$) были выделены и проанализированы наблюдения ($n = 18$), в которых PLT превышало $400 \cdot 10^9/\text{л}$ (соответствовало превышению значений среднего (M) в общем массиве более чем на $2G$: $M = 244,5 \cdot 10^9/\text{л}$, $G = 77,3$). Среди этих

наблюдений в 16 случаях рост PLT статистически значимо коррелировал с уменьшением MPV (коэффициент корреляции ККр от $-0,87$ до $-0,51$) и анизоцитозом (PDW) (ККр от $-0,94$ до $-0,54$), что косвенно могло свидетельствовать о дегрануляции тромбоцитов [4]. В двух наблюдениях ККр между структурными изменениями в ПСПЛ на фоне роста PLT и снижения MPV не превышал [0,39].

Базовый массив данных ($n = 221$) включал в себя результаты лабораторного обследования пациентов обоего пола различных отделений с отличающейся патологией и на разных этапах течения и лечения основного заболевания, что предполагало более широкий охват возможных вариантов изменения структуры лабораторных показателей [5]. Средний возраст обследованных составил 51 год (22–81 лет). Каждое наблюдение имело свое порядковое обозначение (номер по порядку) в общем массиве данных.

Показатели гемограммы определяли на автоматическом гемоанализаторе KX-21 (Sysmex, Япония). Подсчет формулы крови осуществляли после стандартной окраски под микроскопом. Из общих биохимических показателей использовали уровни альбумина (Alb) и С-реактивного белка (СРБ), которые определяли на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Япония) стандартными наборами Biosystems (Испания).

Обработку лабораторных данных осуществляли в рамках стратегии «Data Mining» [6] с использованием авторского метода кластеризации и построения матричной таблицы [5]. Алгоритм предлагаемого математического метода обработки индивидуальных лабораторных данных позволяет устанавливать скрытые связи между динамикой отдельных показателей в формировании «комплекса», определяющего структурную организацию ПСПЛ, и заключается в поиске и выделении в отдельную группу из общего массива наблюдений, демонстрирующих положительное значение совпадения структуры ПСПЛ, с последующим построением персонифицированной матрицы. Матрица фиксировала степень совпадения (ККр) отли-

чительных особенностей изменения структуры ПСПЛ с динамикой каждого определявшегося показателя [5]. При этом предполагалось, что наличие статистически значимого совпадения между сопоставляемыми панелями свидетельствует как о значении (выраженности) влияния динамики отдельных показателей на «интегральную» структуру ПСПЛ, так и совпадения особенностей этого влияния между ними [5].

В настоящем исследовании использовали для анализа ПСПЛ, которая включала в себя последовательный расчет соотношений лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYMPH), базофилов (BASO), эозинофилов (EO), моноцитов (MONO), нейтрофилов (NEUT), палочкоядерных (Нпя) и сегментоядерных (Нся) (число соотношений: $n = 21$). При $n = 21$ статистически значимое совпадение сопоставляемых панелей может считаться достоверным ($p < 0,05$) при $KKp > [0,5]$. Также степень совпадения может быть «градуирована» по абсолютной величине KKp : как слабой силы ($KKp < [0,3]$); средней силы ($KKp > [0,3]$ и $< [0,7]$); высокой силы ($KKp > [0,7]$). В последнем случае (при $KKp > [0,7]$) комплекс изменений является ведущим (доминантным) в обоих сравниваемых рядах (коэффициент сопряженности ($r^2 \cdot 100$) между сопоставляемыми рядами превышает 50 %) [7].

Все расчеты осуществляли в среде Excel на персональном компьютере. При изложении и обсуждении полученных результатов каждого наблюдения в качестве индивидуальной маркировки использовали порядковый номер данного пациента в общем массиве данных (№ 1–221).

Результаты. Наиболее значимое влияние роста PLT и снижения MPV на «интегральную» структуру ПСПЛ зарегистрировано в *наблюдении № 127* (KKp : +0,84 и –0,73 соответственно). В этом случае отличительные особенности трансформации ПСПЛ на фоне динамики PLT и MPV статистически значимо совпадали с ее

характерными изменениями на фоне динамики WBC (KKp : –0,57 и –0,88), NEUT (KKp : –0,63 и –0,90), Нпя (KKp : –0,53 и –0,78), Нся (KKp : –0,56 и –0,84), LYMPH% (KKp : +0,62 и +0,90), LYMPH (KKp : +0,63 и +0,86)¹ (см. таблицу).

Для оценки динамики активности отдельных субпопуляций клеток использовали показатели совпадения влияния роста их числа на трансформацию ПСПЛ с отличительными особенностями влияния на нее роста Alb и гемоглобина (HGB). Значение совпадения структурных изменений ПСПЛ на фоне динамики отдельных субпопуляций лейкоцитов и Alb могло косвенно свидетельствовать о динамике сосудистой проницаемости [8], а на фоне динамики HGB – о провоспалительной цитокиновой активности отдельных подмножеств лейкоцитов [9].

Как свидетельствовали результаты расчетов, трансформация ПСПЛ на фоне роста PLT и снижения MPV в показателях пациента № 127 статистически значимо совпадала с ее изменениями при росте Alb (KKp : +0,74 и +0,82) и HGB (KKp : +0,54 и +0,87), тем самым демонстрируя динамику общего снижения активности воспалительных реакций (см. таблицу).

При этом комплекс положительной динамики Alb и HGB статистически значимо поддерживался противовоспалительными свойствами лимфоцитов (KKp : +0,77 и +0,91). Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы сохраняли свою высокую провоспалительную активность (KKp по Alb и HGB: –0,73 и –0,75; –0,82 и –0,84 соответственно), однако в целом снижали общее влияние за счет уменьшения их количества. Отметим, что эозинофилы также проявляли противовоспалительную активность (KKp по Alb и HGB: +0,65 и +0,55), но их количественное влияние уменьшалось. Все эти «события» являлись противоположными влиянию на ПСПЛ роста СРБ (KKp по PLT: –0,61; по MPV: –0,87).

¹При расчетах KKp всегда демонстрируются связи роста оцениваемого показателя, поэтому положительные значения KKp на фоне снижения показателя в анализируемых комплексных изменениях, соответственно, носят противоположный характер (см., например, показатель MPV).

СОВПАДЕНИЯ (ККр) СТРУКТУРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПСПЛ С РОСТОМ
ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОРМУЛЫ КРОВИ

Показатель ПСПЛ	Показатели формулы крови															
	Пациент № 127				Пациент № 20				Пациент № 92				Пациент № 69			
	PLT	MPV	Alb	HGB	PLT	MPV	Alb	HGB	PLT	MPV	Alb	HGB	PLT	MPV	Alb	HGB
PLT	1,00	-0,77	0,74	0,54	1,00	-0,77	-0,53	-0,67	1,00	-0,38	-0,60	-0,21	1,00	-0,69	0,18	0,04
MPV	-0,77	1,00	-0,82	-0,87	-0,77	1,00	0,10	0,42	-0,38	1,00	0,73	-0,03	-0,69	1,00	-0,48	-0,55
PCT	0,39	-0,10	-0,25	0,08	0,70	0,17	-0,27	0,01	0,00	0,73	0,00	0,00	0,31	-0,06	-0,07	0,04
PDW	-0,67	0,80	-0,77	-0,72	-0,94	0,86	0,36	0,75	-0,39	0,95	0,58	-0,20	-0,78	0,55	-0,09	0,33
WBC	-0,57	0,88	-0,82	-0,87	0,78	-0,49	-0,50	-0,80	0,13	-0,10	-0,28	-0,83	0,47	0,05	-0,64	-0,53
NEUT	-0,63	0,90	-0,77	-0,86	0,78	-0,51	-0,54	-0,78	0,18	-0,15	-0,21	-0,68	0,21	0,30	-0,72	-0,71
NEUT%	-0,62	0,90	-0,78	-0,90	0,80	-0,53	-0,57	-0,77	0,24	-0,16	-0,37	-0,87	0,14	0,38	-0,83	-0,73
LYMPH	0,63	-0,86	0,77	0,91	-0,60	0,33	0,58	0,55	-0,36	-0,07	0,26	0,84	0,07	-0,58	0,76	0,64
LYMPH%	0,62	-0,90	0,82	0,95	-0,75	0,40	0,71	0,69	-0,25	-0,05	0,28	0,91	-0,08	-0,51	0,77	0,78
MONO	0,18	-0,27	0,41	0,21	-0,21	0,09	0,52	-0,32	0,33	0,00	-0,24	-0,72	-0,27	0,35	0,19	-0,53
MONO%	0,26	-0,44	0,53	0,38	-0,42	0,22	0,61	-0,12	0,43	0,24	0,01	-0,16	-0,37	0,30	0,30	-0,37
EO	0,32	-0,30	0,65	0,55	-0,03	-0,14	0,64	-0,17	-0,07	0,61	0,15	-0,79	0,49	-0,39	0,57	0,39
EO%	0,37	-0,43	0,72	0,65	-0,21	-0,04	0,73	0,04	-0,15	0,81	0,34	-0,49	0,34	-0,40	0,69	0,56
BASO	0,25	-0,21	0,16	-0,01	0,03	0,14	0,18	-0,44	0,56	-0,41	-0,58	-0,23	-0,25	0,59	-0,25	-0,41
BASO%	0,27	-0,32	0,25	0,13	-0,11	0,27	0,22	-0,29	0,55	-0,39	-0,52	-0,02	-0,38	0,58	-0,10	-0,22
Нпя	-0,53	0,78	-0,73	-0,75	0,55	-0,39	-0,17	-0,91	0,34	-0,19	-0,52	-0,90	0,54	-0,20	-0,40	-0,36
Нпя%	-0,52	0,77	-0,72	-0,75	0,48	-0,38	-0,04	-0,88	0,34	-0,16	-0,55	-0,88	0,54	-0,14	-0,30	-0,52
Нся	-0,56	0,84	-0,82	-0,84	0,66	-0,15	-0,89	-0,46	0,03	-0,03	-0,14	-0,71	0,41	-0,15	-0,60	-0,19
Нся%	-0,24	0,28	-0,45	-0,39	0,37	0,05	-0,79	-0,01	-0,27	0,19	0,36	0,02	0,12	0,10	-0,70	0,02
СОЭ	-0,46	0,75	-0,69	-0,90	0,68	-0,20	-0,63	-0,81	-0,04	0,20	-0,27	-0,67	0,27	0,27	-0,40	-0,74
СРБ	-0,61	0,87	-0,69	-0,78	0,69	-0,26	-0,44	-0,73	0,34	-0,10	-0,45	-0,92	0,20	0,47	-0,39	-0,68

Примечание. Полуужирным шрифтом выделены значения ККр при $p < 0,05$.

Таким образом, в наблюдении № 127 дегрануляция тромбоцитов в крови сопровождалась общим снижением провоспалительной активности крови на фоне роста числа лимфоцитов и снижения числа активных нейтрофилов и эозинофилов.

Сходство изменений структуры ПСПЛ на фоне роста PLT и динамики MPV и распределения Alb- и HGB-связей по отдельным группам лейкоцитов у пациента № 127 и в других случаях высоких значений PLT (ККр > +0,70; сопряжение > 50 %) по всем четырем «позициям» зафиксировано в 6 наблюдениях, что предполагает развертывание идентичных реакций, связанных с дегрануляцией тромбоцитов, поэтому данные наблюдения исключались из последующего анализа.

Следующим для подробного анализа было выбрано *наблюдение № 20*. Его показатели совпадения изменений структуры ПСПЛ на фоне роста PLT и снижения MPV с пациентом № 127 составляли ККр: -0,18 и -0,13, т. е. сходства между ними не имелось. Совпадение между влиянием на ПСПЛ роста PLT и снижения MPV достигало ККр: +0,77, что также свидетельствует о преимущественном накоплении в крови дегранулированных форм тромбоцитов.

При этом как увеличение PLT, так и уменьшение MPV значимо совпадало по ПСПЛ с влиянием на нее WBC (ККр: +0,78 и +0,49) и NEUT (ККр: +0,78 и +0,51). Вместе с тем комплекс влияния роста PLT также избирательно совпадал по ПСПЛ с падением влияния LYMPH (ККр: -0,60) на фоне отсутствия значимых связей динамики LYMPH с MPV.

Таким образом, в наблюдении № 20 дегрануляция тромбоцитов совпадала с нарастанием остроты процесса и была сопряжена с ростом числа и активности нейтрофилов (ККр NEUT по Alb и HGB: -0,54 и -0,78) (см. *таблицу*). Отметим, что рост влияния PLT на ПСПЛ статистически значимо совпадал с влиянием роста СРБ (ККр: +0,69), а влияние дегрануляции не превышало ККр = 0,26.

Последующее сопоставление изменений структуры ПСПЛ на фоне роста PLT и сниже-

ния MPV и распределения Alb- и HGB-связей по отдельным группам лейкоцитов у пациента № 20 с ее изменениями в других выделенных случаях (у других обследуемых) выявило высокие значения изменений ПСПЛ на фоне роста PLT и дегрануляции тромбоцитов (MPV) (ККр > +0,70; сопряжение > 50 %) по всем четырем «позициям» еще в 4 наблюдениях с повышенным PLT.

Признаки «трансформации» ПСПЛ на фоне роста PLT и снижения MPV в *случае № 92* не имели совпадений с наблюдением № 127 (ККр: +0,30 и +0,17), однако достоверно приближались (ККр: +0,53 и +0,59) к наблюдению № 20.

При этом в показателях пациента № 92 влияние на ПСПЛ роста PLT и MPV не имело статистически значимого совпадения (ККр: -0,38). Если изменения в ПСПЛ на фоне роста PLT совпадали с ростом влияния BASO% и BASO (ККр: +0,55 и +0,56), сопровождающегося усилением их сосудистой активности (ККр BASO и Alb: -0,58), то динамика MPV – со снижением числа эозинофилов (ККр: +0,61) и их провоспалительной активности по HGB (ККр: -0,79). На этом фоне снижение MPV по ПСПЛ высокозначимо совпадало с падением влияния на последнюю Alb (ККр: -0,73) (см. *таблицу*). Следует отметить, что в этом наблюдении влияние роста СРБ на структуру ПСПЛ не совпадало ни с динамикой PLT (ККр: +0,34), ни с динамикой MPV (ККр: -0,10).

Последующее сравнение влияния выбранных для анализа показателей (PLT, MPV, Alb и HGB) на структурные изменения ПСПЛ у пациента № 92 и в других случаях, демонстрировавших высокие значения PLT, выявило сходство еще с 3 наблюдениями (ККр > +0,70; сопряжение > 50 %) по всем четырем «позициям».

В отличие от предыдущего наблюдения, в *случае № 69* динамика структурных деформаций ПСПЛ на фоне роста PLT и снижения MPV совпадала (ККр: -0,69). При этом основными совпадениями изменений структуры ПСПЛ на фоне роста PLT являлись совпадения с влиянием роста WBC (ККр: +0,47) (преимущественно с ростом Нпя (ККр: +0,54) и ЕО (ККр: +0,49)),

а динамика изменения ПСПЛ на фоне роста MPV – со снижением BASO (ККр: +0,59) и ростом противовоспалительной активности лимфоцитов (ККр LYMPH по Alb и HGB: +0,76 и +0,64) (см. таблицу). Необходимо отметить, что признаки дегрануляции тромбоцитов в этом наблюдении соответствовали снижению потерь Alb и HGB (ККр: –0,48 и –0,55) и влияния СРБ (ККр: +0,47).

Случай № 69 завершал возможную «палитру» трансформации ПСПЛ на фоне высоких значений PLT и динамики MPV в выделенном ряду наблюдений ($n = 18$).

Обсуждение. В современной литературе, посвященной подробному изучению того или иного цитокина и его биологического действия, можно найти описание продуцента этого цитокина (или группы цитокинов) и оказываемых им биологических эффектов. В соответствии с этим описанием, в персонализированной матрице можно определить характер комплексных связей роста числа и активности продуцента (в настоящей работе – тромбоцитов) и соответствующие им «результативные» признаки достигаемого на этом фоне биологического эффекта, т. е. косвенно опознать по спектру «палитры» функциональных эффектов действие выделенных и описанных ранее цитокинов.

Так, тромбоциты содержат три основных типа гранул: плотные гранулы, α -гранулы и лизосомы, хотя сообщалось о выделении и других типов. Плотные гранулы в основном содержат биоактивные амины (например, серотонин и гистамин), адениновые нуклеотиды, полифосфаты и пирофосфаты, а также высокие концентрации катионов, особенно кальция; α -гранулы содержат такие белки, как мембранно-ассоциированные рецепторы (например, $\text{Pb}\beta 3$ и Р-селектин) и растворимые молекулы (например, тромбоцитарный фактор 4 (PF4) и фибриноген); лизосомы содержат гидролитические ферменты. Гранулы сохраняются в циркулирующих тромбоцитах, пока активация тромбоцитов не вызывает экзоцитоз их содержимого [1, 10].

Экзоцитоз плотной гранулы является самым быстрым и наиболее чувствительным к агони-

стам, тогда как экзоцитоз лизосом медленный и требует большей стимуляции; α -гранулярный экзоцитоз считается промежуточным.

Поскольку плотные гранулы тромбоцитов содержат большое количество биогенных аминов, играющих важную роль в регуляции проницаемости сосудов, то их дегрануляция ожидаемо должна сопровождаться ростом сосудистой проницаемости. Среди выделенных наблюдений максимально высоко этому условию (ККр MPV и Alb: +0,73) соответствовали данные пациента № 92. При этом нарастание дегрануляции тромбоцитов сопровождалось снижением числа эозинофилов на фоне роста их активности, а влияние числа тромбоцитов коррелировало с ростом влияния активированных базофилов. Из данных литературы известно, что тромбоциты способны увеличивать прилипание эозинофилов к сосудистому эндотелию, демонстрируя четкое взаимодействие между этими типами клеток. Показано, что такое взаимодействие осуществляется с участием Р-селектина и $\beta 1$ -интегрина эозинофила [11]. Таким образом, наблюдение № 92 демонстрирует, предположительно, преимущественный экзоцитоз содержимого плотных гранул тромбоцитов, сопровождающийся активацией эозинофилов и протекающий совместно (но независимо) с активацией базофилов, что позволяет предположить в данном случае развертывание экссудативного компонента воспалительной реакции [11].

Известно, что базофилы, тучные клетки, и эозинофилы могут осуществлять хемотаксис под влиянием специфических аллергенов. Показано, что хемотаксис тромбоцитов непосредственно в сторону аллергена *in vitro* и их миграции через легочную ткань *in vivo* осуществляются с участием IgE-/FcRI-зависимого механизма [12]. Полагаем, что в наблюдении № 92 имеет место совместная активация базофилов и тромбоцитов с участием IgE. Вместе с тем у пациента № 69 можно наблюдать противоположную картину. В данном случае дегрануляция тромбоцитов сопровождалась снижением активности базофилов при отсут-

ствии динамики их числа в крови и статистически незначимо коррелировала с динамикой сосудистой проницаемости. При этом отмечены MPV-ассоциированные изменения противовоспалительной активности и связи изменений сосудистой проницаемости с ростом LYMPH.

Еще более высокая степень связи дегрануляции тромбоцитов и роста числа и противовоспалительных свойств лимфоцитов отмечалась в наблюдении № 127: MPV-ассоциированные изменения по ПСПЛ высокозначимо совпадали со снижением в крови числа активных нейтрофилов на фоне снижения внутрисосудистых потерь Alb и HGB.

В многочисленных работах последних лет показана важная регуляторная роль специфических рецепторов тромбоцитов в адгезии и миграции нейтрофилов (например, молекулы адгезии тромбоцитарных клеток-1 – PECAM-1) [2]. Также с участием P-селектина тромбоциты способны в кровотоке образовывать гетеротипические агрегаты с участием лейкоцитарного PSGL-1 [10]. Эти агрегаты затем связываются с VWF на поверхности активированных эндотелиальных клеток. В то же время P-селектин накапливается и секретируется в составе α -гранул. Сопоставляя эти факты, можно сделать вывод, что в наблюдении № 127 основным продуктом секреции тромбоцитов является содержимое лизосом, действие которого существенно отличается от действия α -гранул. При этом выделяемые гидролазы способны восстанавливать проходимость сосудов [3]. Предполагаем, что активные гидролазы тромбоцитов в этом наблюдении также способствуют освобождению клеток эндотелия от ранее экспрессированных молекул адгезии на фоне разрешения воспалительного процесса. К этой категории можно отнести и ранее описанное наблюдение № 69, но по своей структуре соответствующее завершению аллергического компонента воспалительной реакции.

Противоположные связи трансформации ПСПЛ на фоне роста PLT и динамики MPV по отношению к наблюдению № 127 демонстри-

ровали данные пациента № 20. В этом случае уменьшение MPV совпадало с увеличением числа нейтрофилов, их связывания на эндотелии и провоспалительной активности.

Таким образом, можно полагать, что в наблюдении № 20 дегрануляция тромбоцитов сопровождалась преимущественным сочетанным экзоцитозом содержимого плотных и α -гранул, причем в комплекс MPV-ассоциированных связей активации и связывания нейтрофилов также входил числовой рост последних (активация колониостимулирующих факторов). Важно отметить, что в данных крови пациента № 20, судя по трансформации ПСПЛ, также присутствовали связи роста PLT (но не динамики MPV) с ростом уровня СРБ, что могло подтверждать в этом наблюдении отличительные особенности реакции тромбоцитов на острое воспаление. Ведущими «инициаторами» подобной реакции тромбоцитов могут являться рецепторы Toll-like R4 (TLR4) [10, 11].

Подводя итог изложенному выше, можно сделать общее заключение, что отличительные признаки деформации ПСПЛ на фоне роста и дегрануляции тромбоцитов, согласно литературным данным, могут соответствовать как провоспалительной, так и противовоспалительной активности выделяемого секрета гранул. При этом секрет плотных и α -гранул за счет постоянного «притока» новых тромбоцитов поддерживает местную провоспалительную реакцию эндотелия, в то время как преобладание отсроченного выброса содержимого γ -гранул (лизосом) на фоне снижения адгезии «свежих» тромбоцитов соответствует репаративным противовоспалительным реакциям и, предположительно, «стиранию» ранее экспрессированных на эндотелии адгезивных молекул. Здесь следует отметить, что в группе обследованных пациентов репаративные тромбоцит-ассоциированные изменения в интегральной ПСПЛ проявлялись либо как ведущие, либо как высокозначимые, в то время как провоспалительные – не оказывали на нее статистически значимого влияния. Последнее, по

нашему мнению, указывает в данных случаях на ведущее значение в деформации структуры лейкограммы других факторов, не связанных с тромбоцитами (например, высокой активности субпопуляций лейкоцитов, СРБ, системы комплемента и т. д.).

Вместе с тем мы далеки от мысли, что выделенные в этой работе «образы» деформации соотношений панели лейкоцитов исчерпывают все варианты взаимовлияния активации тромбоцитов и лейкоцитов. Это может быть связано как с ограниченностью массива данных и нозологий, так и с возможными отличительными особенностями преимущественной фиксации и активации тромбоцитов *in situ*, которая не предполагает накопления тромбоцитов в крови. Так, например, провоспалительная трансформация ПСПЛ у пациентов № 127 или 20, помимо указанных выше высокозначимо совпадающих с ними наблюдений (ККр > +0,70), совпала еще с 6 наблюдениями из общего массива наблюдений, в которых

число тромбоцитов было ниже среднего. Также возможна дифференциация биологических свойств дегранулята тромбоцитов и экспрессии адгезивных молекул неравномерно вдоль сосудистого дерева по мере удаления от очага поражения [2], что, в конечном счете, может давать смешанную картину в общих анализах крови.

И наконец, разработка алгоритма и создание стандартных регламентов «опознания» типовых патологических расстройств и реакций на основе компьютерных технологий, по нашему мнению, после теоретического научного обоснования возможных механизмов формирования достоверных связей в рамках комплекса конкретного «образа» позволит, по крайней мере, в режиме экспресс-метода, опознавать их в персонализированных результатах рутинных лабораторных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Rainger G.E., Chimen M., Harrison M.J., Yates C.M., Harrison P., Watson S.P., Lordkipanidzé M., Nash G.B. The Role of Platelets in the Recruitment of Leukocytes During Vascular Disease // *Platelets*. 2015. Vol. 26, № 6. P. 507–520. DOI: 10.3109/09537104.2015.1064881
2. Ho-Tin-Noé B., Demers M., Wagner D.D. Platelets Safeguard Vascular Integrity // *J. Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 9, Suppl. 1. P. 56–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04317.x
3. Estevez B., Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signal // *Physiology (Bethesda)*. 2017. Vol. 32, № 2. P. 162–177. DOI: 10.1152/physiol.00020.2016
4. Sharda A., Flaumenhaft R. The Life Cycle of Platelet Granules // *F1000Res*. 2018. Vol. 7. Art. № 236. DOI: 10.12688/f1000research.13283.1
5. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных // *Мед. совет*. 2019. № 6. С. 164–168. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168
6. Pushpan A., Ali Akbar N. Data Mining Applications in Healthcare // *IOSR-JCE*. 2017. P. 4–7.
7. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. 432 с.
8. Lo S.K., Burhop K.E., Kaplan J.E., Malik A.B. Role of Platelets in Maintenance of Pulmonary Vascular Permeability to Protein // *Am. J. Physiol.* 1988. Vol. 254, № 4, pt. 2. P. H763–H771.
9. Adamson J.W. The Anemia of Inflammation/Malignancy: Mechanisms and Management // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2008. P. 159–165. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.159
10. Марковчин А.А. Физиологические особенности тромбоцитов // *Соврем. проблемы науки и образования*. 2014. № 6.

11. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Delezay O., Pozzetto B., McNicol A., Garraud O. Toll-Like Receptor 4 Ligand Can Differentially Modulate the Release of Cytokines by Human Platelets // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141, № 1. P 84–91.

12. Shah S.A., Page C.P., Pitchford S.C. Platelet–Eosinophil Interactions as a Potential Therapeutic Target in Allergic Inflammation and Asthma // *Front. Med. (Lausanne)*. 2017. Vol. 4. Art. № 129. DOI: 10.3389/fmed.2017.00129

References

1. Rainger G.E., Chimen M., Harrison M.J., Yates C.M., Harrison P., Watson S.P., Lordkipanidzé M., Nash G.B. The Role of Platelets in the Recruitment of Leukocytes During Vascular Disease. *Platelets*, 2015, vol. 26, no. 6, pp. 507–520. DOI: 10.3109/09537104.2015.1064881

2. Ho-Tin-Noé B., Demers M., Wagner D.D. How Platelets Safeguard Vascular Integrity. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, vol. 9, suppl. 1, pp. 56–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04317.x

3. Estevez B., Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signal. *Physiology (Bethesda)*, 2017, vol. 32, no. 2, pp. 162–177. DOI: 10.1152/physiol.00020.2016

4. Sharda A., Flaumenhaft R. The Life Cycle of Platelet Granules. *F1000Res.*, 2018, vol. 7, Art. no. 236. DOI: 10.12688/f1000research.13283.1

5. Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. A New Approach to the Development of Methods for Personalized Expert Analysis of Laboratory Data. *Meditinskiy sovet*, 2019, no. 6, pp. 164–168. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-164-168

6. Pushpan A., Ali Akbar N. Data Mining Applications in Healthcare. *IOSR-JCE*, 2017, pp. 4–7.

7. Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika* [Applied Medical Statistics]. St. Petersburg, 2006. 432 p.

8. Lo S.K., Burhop K.E., Kaplan J.E., Malik A.B. Role of Platelets in Maintenance of Pulmonary Vascular Permeability to Protein. *Am. J. Physiol.*, 1988, vol. 254, no. 4, pt. 2, pp. H763–H771.

9. Adamson J.W. The Anemia of Inflammation/Malignancy: Mechanisms and Management. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2008, pp. 159–165. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.159

10. Markovchin A.A. Fiziologicheskie osobennosti trombotsitov [Physiological Characteristics of Platelets]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no. 6.

11. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Delezay O., Pozzetto B., McNicol A., Garraud O. Toll-Like Receptor 4 Ligand Can Differentially Modulate the Release of Cytokines by Human Platelets. *Br. J. Haematol.*, 2008, vol. 141, no. 1, pp. 84–91.

12. Shah S.A., Page C.P., Pitchford S.C. Platelet–Eosinophil Interactions as a Potential Therapeutic Target in Allergic Inflammation and Asthma. *Front. Med. (Lausanne)*, 2017, vol. 4. Art. no. 129. DOI: 10.3389/fmed.2017.00129

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.280

*Aleksandr V. Solomennikov**, *Aleksandr I. Tyukavin***, *Nikolay A. Arseniev***

*Almazov National Medical Research Centre
(St. Petersburg, Russian Federation)

**Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
(St. Petersburg, Russian Federation)

THE EFFECT OF PLATELET DEGRANULATION ON THE FORMATION OF LOCAL INFLAMMATORY PROCESS

This paper studied the dynamics of structural changes in leukogram ratio panels of 18 patients with high platelet counts using the author's method of data processing and analysis within the framework of

the data mining strategy. The authors make a general conclusion that distinctive signs of deformation of the leukocyte ratio panel against the background of platelet growth and degranulation may indicate both pro-inflammatory and anti-inflammatory activity of granule secretion. In the first case, the increase in platelet number and degranulation were accompanied by greater activity of C-reactive protein, growing number of neutrophils against the background of leukocyte-associated increase in vascular permeability and greater cytokine activity of neutrophils; in the second case, they were accompanied by a decline in the number of neutrophils, lower activity of C-reactive protein against the background of stabilization of vascular permeability and a decrease in cytokine activity, which, presumably, contributes to the “erasure” and remodelling of adhesive molecules earlier expressed on the endothelium. These results are consistent with the latest literature data suggesting that degranulation of the secretion of dense and α -granules corresponds to the activation of pro-inflammatory response in leukocytes, while the secretion of γ -granules (lysosomes) has no such properties. In the surveyed patients, “reparative” platelet-associated changes in the leukogram structure were manifested as either leading or highly important, while pro-inflammatory changes produced no statistically significant effect on the leukogram structure. The latter finding indicates an important independent role of γ -granule degranulation in local reparative processes, while at the peak of inflammation the biological effects of degranulation of dense and α -granules are realized in combination with other pro-inflammatory factors (e.g. high activity of individual leukocyte subpopulations and of the complement system, etc.).

Keywords: *platelet degranulation, leukogram structure, inflammatory process.*

Поступила 14.01.2019

Принята 22.05.2019

Received 14 January 2019

Accepted 22 May 2019

Corresponding author: Aleksandr Solomennikov, *address:* ul. Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation; *e-mail:* Solomen33@mail.ru

For citation: Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. The Effect of Platelet Degranulation on the Formation of Local Inflammatory Process. *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 280–289. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.280