

Макарчук Н.А., Хворова А.Д., Лончакова А.Ф., Солпов А.В., Таскина Е.С.
**ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИНТЕРФЕРОНА- α НА ЛИМФОЦИТАРНУЮ АГРЕГАЦИЮ
И ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ КЛАСТЕРООБРАЗОВАНИЕ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Цель исследования: изучить прямую и опосредованную тромбоцитами межклеточную адгезию лимфоцитов, выделенных из крови, а также влияние на нее интерлейкина-2 и интерферона- α .

Материалы и методы. Цельную кровь 34-х практически здоровых лиц забирали с помощью вакуумных пробирок с цитратом Na. Лимфоцитарно-тромбоцитарную взвесь выделяли на градиенте фиколюрографин. С помощью световой микроскопии определяли процент лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Влияние цитокинов изучали добавлением человеческих рекомбинантных интерлейкина-2 и интерферона- α в цельную кровь, которую затем инкубировали в термостате при 37 °C в течение 4 часов. После инкубации подсчитывали искомые показатели по вышеописанной методике. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Колмогорова (Statistica 10), достоверными отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено, что в общем пуле лимфоцитов помимо лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов ($11 \pm 3,6\%$) присутствуют межклеточные агрегаты лимфоцитов ($3 \pm 3,8$ на 100 клеток) и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры ($2 \pm 0,6$ на 100 клеток). Выявлено, что внесение интерлейкина-2 (IL-2) увеличивало число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) в 1,8 раза ($p < 0,001$), а лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров – в 3,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Напротив, инкубация образцов крови с интерфероном- α (INF- α) снижала количество ЛТА (в 5,5 раз versus контроль, $p < 0,001$) и практически устраняла способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры. Наличие исследуемых цитокинов в инкубируемой крови никак не повлияло на способность лимфоцитов образовывать лимфоцитарно-лимфоцитарные агрегаты.

Заключение. Выявлено, что IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры, а INF- α практически ее устраняет и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА. По нашему мнению, интересен тот факт, что эффект этих цитокинов проявился лишь в том случае, когда лимфоциты находились в контакте с тромбоцитами.

Ключевые слова: лимфоцитарный агрегат, лимфоцитарно-тромбоцитарный агрегат, лимфоцитарно-тромбоцитарный кластер, интерлейкин-2, интерферон- α , цитокины

Makarchuk N.A., Khvorova A.D., Lonchakova A.F., Solpov A.V., Taskina E.S.
**INFLUENCE OF INTERLEUKIN-2 AND INTERFERON- α ON LYMPHOCYTE AGGREGATION
AND LYMPHOCYTE-PLATELET CLUSTER FORMATION**
Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

The aim of the research was to study the direct and platelet-mediated intercellular adhesion of blood-derived lymphocytes, as well as the influence of interleukin-2 and interferon- α on it.

Materials and methods. Whole blood samples from 34 apparently healthy individuals were collected using vacuum tubes containing sodium citrate (3,8%). A suspension of lymphocytes and platelets was isolated on a Ficoll-Urografin gradient. Light microscopy was used to determine the percentage of lymphocyte-platelet aggregates. The effect of cytokines was studied by adding human recombinant interleukin-2 and interferon- α to whole blood, and incubating for 4 hours in a thermostat at 37 °C. After incubation the necessary parameters were counted using the method described above. The results were expressed as mean values and standard deviations ($\pm$ SD). Statistical processing of the data was performed using the Mann-Whitney U-test and the

Kolmogorov criterion (Statistica 10), with differences considered significant at $p < 0.05$.

Results. *The study showed that in addition to lymphocyte-platelet aggregates ($11 \pm 3.6\%$), the total pool of lymphocytes also contained intercellular aggregates of lymphocytes (3 ± 3.8 per 100 cells) and lymphocyte-platelet clusters (2 ± 0.6 per 100 cells). It was found that the addition of interleukin-2 (IL-2) led to an increase in lymphocyte-platelet aggregates (LPA) and lymphocyte-platelet clusters by 1.8 times ($p < 0.001$) and 3.3 times ($p < 0.001$), respectively, compared to the control group. In contrast, incubation of blood samples with interferon- α (IFN- α) led to a decrease in the number of LPA (by 5.5 times compared to the control, $p < 0.001$) and almost prevented the ability of lymphocytes and platelets to form clusters. The presence of the above-mentioned cytokines in the incubated blood did not affect the ability of lymphocytes to form aggregates with each other.*

Conclusion. *It was found that IL-2 increases the ability of lymphocytes and platelets to form clusters, while IFN- α significantly reduces this ability and has an inhibitory effect on the ability of these cells to form LPA. In our opinion, it is important that the effects of these cytokines were manifested only upon contact of lymphocytes with platelets.*

Keywords: *lymphocyte-lymphocyte aggregate, lymphocyte-platelet aggregate, lymphocyte-platelet cluster; interleukin-2, interferon- α , cytokines*

Межклеточные адгезионные взаимодействия лежат в основе активации и последующей миграции лейкоцитов в толщу сосудистой стенки и в тканевое пространство в условиях нормы и патологии. Известно, что тромбоциты помимо участия в системе гемостаза оказывают влияние на клетки иммунной системы с помощью растворимых молекул и при непосредственном адгезионном контакте [1]. Широко изучено адгезионное взаимодействие тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, которое обеспечивает активацию лейкоцитов, модулирует процессы тромбообразования, обеспечивает миграцию клеток в зону поврежденного сосуда [2].

Доказано, что тромбоциты образуют коагрегаты с лимфоцитами и обеспечивают их прикрепление к субэндотелиальному матриксу в условиях потока [3]. Профессор Ю.А. Витковский ранее описал явление лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии [4]. Он определил, что Т-лимфоциты способны прикреплять тромбоциты на своей поверхности. Изучены также механизмы цитокиновой регуляции этого взаимодействия [5].

Изучены молекулярные мосты тромбоцитарно-лимфоцитарной адгезии, и доказана роль тромбоцитов в миграции лимфоцитов к поврежденной сосудистой стенке [6]. А.В. Солпов и соавторы [7] обнаружили способность тромбоцитов и лимфоцитов образовывать крупные кластерные скопления локально на поверхности поврежденной сосудистой стенки. При этом на поверхности экстрацеллюлярного матрикса активированные лимфоциты и тромбоциты формируют крупные клеточно-тромбоцитарные кластеры. Описанное ранее нами явление мы обозначили как лимфоцитарно-тромбоцитарная кластеризация. Именно на поверхности целостного внеклеточного матрикса в присутствии лимфоцитов тромбоциты способны к кластеризации. По нашему мнению, кластеризация тромбоцитов и лимфоцитов – важный триггерный фактор для лимфоцитарной адгезии к поврежденной сосудистой поверхности, где присутствует целостный субэндотелиальный матрикс, в условиях, соответствующих кровотоку [8, 9].

Известно, что интерлейкин-2, является цитокином, регулирующим функции лимфоцитов. Он продуцируется активированными Т-хелперами и способен связываться со специфическим клеточным рецептором IL-2R. Интерлейкин-2 оказывает пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-лимфоциты и В-клетки, а также на натуральные киллеры. Интерлейкин-2 (IL-2) также принимает участие во всех воспалительных, аллергических реакциях и противоопухолевом иммунитете [10].

Рекомбинантный интерферон-альфа — водорастворимый белок, оказывающий иммуномодулирующее и противовирусное действие. Иммуномодулирующее действие интерферона-альфа проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, усилении специфического цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, изменении количественного и качественного состава секретируемых цитокинов. Кроме того, известно, что этот цитокин подавляет функцию лимфоцитов и тромбоцитов, тем самым модулируя иммунный ответ ингибирующим образом [11]. Одним из таких

эффектов является угнетение пролиферации стимулированных *in vitro* Т-лимфоцитов и регуляция Т-клеточного иммунного ответа *in vivo* [12]. Свое действие на тромбоциты интерферон-альфа (INF- α) оказывает путем снижения их количества [13].

Однако в литературе отсутствуют сведения о формировании лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов в цельной крови, а также не изучен факт влияния цитокинов на этот процесс.

Целью исследования явилось исследование прямой и опосредованной тромбоцитами межклеточной адгезии лимфоцитов, выделенных из крови, а также изучение влияния на нее интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона- α (INF- α).

Материалы и методы. Цельную кровь 34-х практически здоровых лиц (мужчины и женщины 18–20 лет) забирали с помощью вакуумных пробирок с цитратом-Na (3,8%). Лимфоцитарно-тромбоцитарную взвесь выделяли на градиенте фиколл-урографин (плотность 1,076). С помощью световой микроскопии определяли количество лимфоцитарно-лимфоцитарных агрегатов на сто свободнолежащих лимфоцитов. За лимфоцитарно-лимфоцитарные агрегаты принимали несколько лимфоцитов, находящихся в адгезионном контакте, при этом в клеточном скоплении отсутствовали тромбоциты. Также оценивали число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые представляют собой единичные лимфоциты, вступившие в адгезионный контакт с тромбоцитами [4]. Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов выражали в процентах относительно ста свободно лежащих клеток. Кроме того, проводили подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, которые представляли собой скопления лимфоцитов и кровяных пластинок. Подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров в поле зрения осуществляли также на сто свободнолежащих клеток. Под относительной единицей (отн. ед.) лимфоцитарно-лимфоцитарных агрегатов (ЛЛА) и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров (ЛТК) подразумевали среднее количество лимфоцитов в одном клеточном агрегате или скоплении. Относительные единицы отражали степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК. В свою очередь, количество вовлеченных в контакт лимфоцитов характеризовало размеры клеточных агрегатов и кластеров. В начале исследования подсчет искомых параметров проводили в пуле свежeweделенных лимфоцитов доноров. Влияние цитокинов изучали в краткосрочных культурах путем добавления человеческих рекомбинантных IL-2 (конечная концентрация 20 нг/мл) и INF- α (конечная концентрация 50 МЕ/мл) в цельную кровь, которую затем инкубировали в термостате при 37 °C в течение 4-х часов. После инкубации выделяли лимфоциты и тромбоциты и подсчитывали изучаемые показатели по вышеописанной методике.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием Statistica 10 для Windows. Часть исследований подчинялись нормальному закону распределения, в этом случае рассчитывали t-критерий Стьюдента и стандартное отклонение ($\pm$ SD). В случае, если изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна–Уитни и Вилкоксона для парных признаков, а также с помощью критерия Колмогорова, описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

Результаты исследования. Обнаружено, что в общем пуле свежeweделенных лимфоцитов доноров помимо лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) (единичных клеток с тромбоцитами на поверхности в количестве $11 \pm 3,6\%$) (рис. 1) присутствуют межклеточные агрегаты лимфоцитов ($3 \pm 3,8$ на 100 кл.) и лимфоцитарно-тромбоцитарные скопления-кластеры ($2 \pm 0,6$ на 100 кл.) (рис. 2). Количество лимфоцитов в агрегатах и кластерах составило $2 \pm 0,6$ отн. ед. и $3 \pm 0,6$ отн. ед. соответственно.

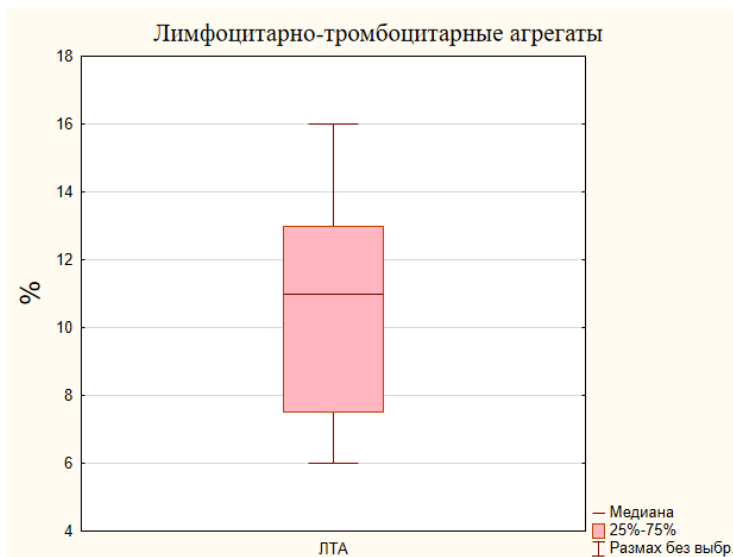


Рисунок 1. Содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, выделенных из крови практически здоровых доноров

Примечание: % – относительное содержание ЛТА в общем пуле свежевыделенных лимфоцитов.

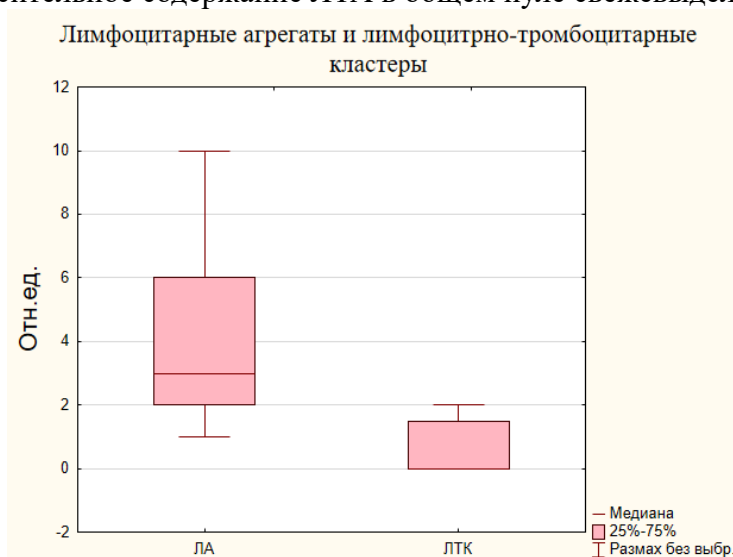


Рисунок 2. Содержание лимфоцитарных агрегатов и лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, выделенных из крови практически здоровых доноров

Примечание: Отн. ед. – степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК.

Выявлено, что внесение IL-2 увеличивало число ЛТА в 1,8 раза ($p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных нами исследований (рис. 3) [3]. Также присутствие этого интерлейкина в инкубируемой крови увеличивало содержание ЛТК в 3,3 раза ($p < 0,001$) в сравнении с контролем (рис. 4). Напротив, инкубация образцов крови с INF- α снижала количество ЛТА (в 5,5 раз versus контроль, $p < 0,001$) (рис. 3) и практически устраняла способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры (рис. 4).

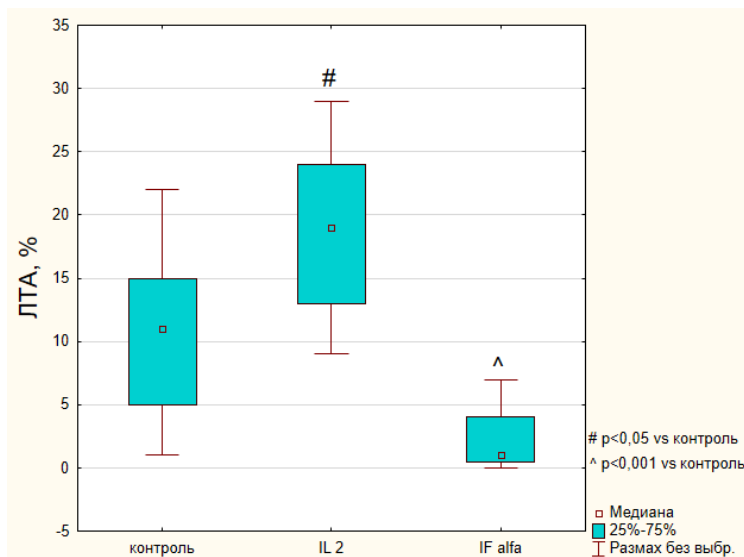


Рисунок 3. Влияние IL-2 и INF-α на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию в сравнении с группой контроля

Примечание: ЛТА, % – относительное содержание ЛТА после инкубации с IL-2 и INF-α.

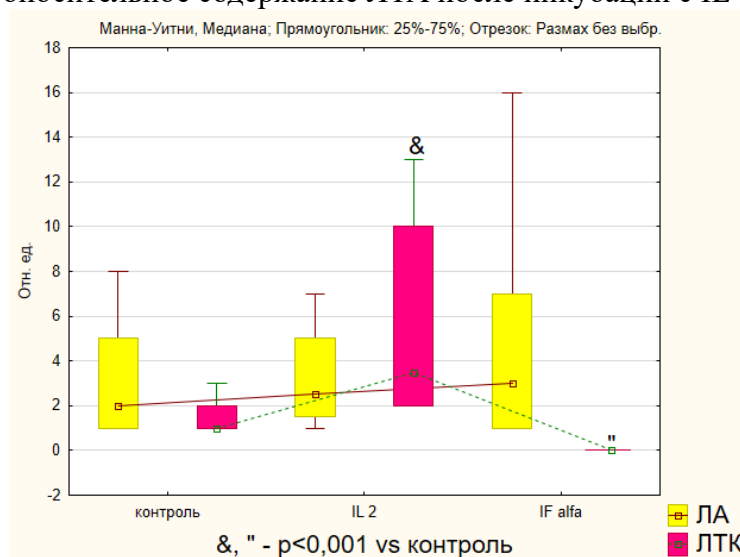


Рисунок 4. Влияние IL-2 и INF-α на лимфоцитарную агрегацию и лимфоцитарно-тромбоцитарное кластерообразование

Примечание: Отн. ед. – степень агрегации ЛЛА и степень кластеризации ЛТК после инкубации с IL-2 и INF-α.

Обнаружено, что внесение исследуемых нами цитокинов в культуру цельной крови не повлияло на способность лимфоцитов образовывать агрегаты друг с другом (ЛЛА) (рис. 4).

Таким образом, выявлено, что в свежевыделенных нативных образцах лимфоциты способны образовывать межлимфоцитарные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры-скопления. Причем инкубация цельной крови с IL-2 приводит к увеличению способности лимфоцитов и тромбоцитов формировать кластеры, а присутствие INF-α практически устраняет ее. Внесение исследуемых цитокинов не влияет на число межклеточных лимфоцитарных агрегатов.

Обсуждение полученных результатов. Известно, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами. ICAM-1 – молекула клеточной поверхности, вовлеченная в феномен ЛТА, экспрессируется субпопуляциями лимфоцитов. Взаимодействие с этим лигандом может усиливать экспрессию поверхностных молекул лимфоцитов (CD4+ и CD16+) и тем самым повышать чувствительность Т-лимфоцитов к фибронектину. В то же время молекулы ICAM-1 не являются единственными лигандами для адгезии лимфоцитов и тромбоцитов на внеклеточном матриксе. В

механизме образования ЛТА участвуют интегриновые и неинтегриновые мосты, такие как $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ - и $\beta 1$ -связанные интегрины, Р-селектин – PSGL и CD40 – CD40L [14].

Нами описана способность лимфоцитов, выделенных из крови практически здоровых людей, образовывать гомотипичные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры.

Мы предполагаем, что лимфоциты вступают в межклеточное адгезионное взаимодействие друг с другом с участием молекул межклеточной адгезии на их поверхности. Известно, что на покоящихся лимфоцитах присутствуют молекулы адгезии ICAM-1, иммуноглобулин-подобные домены которых напрямую взаимодействуют с сайтами связывания LFA-1, экспрессированными на других лимфоцитах [15]. Также V.R. Swarte на клеточной линии Т- и В-лимфоцитов установлено, что эти лейкоциты способны образовывать гомотипичные межклеточные агрегаты с участием L-селектина (CD 62L). Причем активация экспрессии L-селектина усиливала степень межклеточного взаимодействия [16]. Рядом работ установлена способность антител против молекулы CD-19 индуцировать межлимфоцитарную агрегацию, причем эффект зависел от количества внесенных антител. Для оценки степени лимфоцитарной агрегации авторами успешно применялся метод проточной цитометрии, а также выявлена повышенная способность лимфоцитов к агрегации при некоторых лимфопролиферативных заболеваниях [17]. По нашему мнению, вероятной причиной межлимфоцитарных адгезионных контактов также могут служить тромбоцитарные и лейкоцитарные микровезикулы, которые в небольшом количестве присутствуют в нормальном кровотоке и играют роль посредников между различными видами лейкоцитов. Известно, что клеточные микрочастицы несут на своей поверхности большое количество адгезивных молекул, которые часто находятся в активном состоянии и охотно прилипают к клеточной мембране [18]. Ранее нами установлено, что CD4+ лимфоциты клеточной линии способны формировать гетеротипичные кластеры на поверхности экстрацеллюлярного матрикса, особенно при действии сдвиговой силы культуральной жидкости [9]. Наличие лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров, обнаруженное в настоящей работе в нативной клеточной суспензии, указывает на способность лимфоцитов и кровяных пластинок формировать подобные образования в кровотоке. Вероятно, кластеризация осуществляется в основном на поверхности сосудистой стенки, поскольку тромбоциты, которые связаны со стенкой поврежденного сосуда, поддерживают адгезию лимфоцитов. Дополнительная активация тромбоцитов при контакте с сосудистой стенкой приводит к усилению образования тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов. Подобные процессы наблюдаются у моноцитов, которые способны также формировать кластеры-скопления с тромбоцитами. Доказано, что кровяные пластинки обеспечивают контакт клеток с эндотелиальной поверхностью [19], причем адгезия моноцитов к эндотелию может поддерживаться моноцитарно-моноцитарными взаимодействиями, приводящими к образованию клеточных агрегатов на стенке сосуда (кластеров) [20].

Нами выявлено, что IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры. Известно, что IL-2 – провоспалительный цитокин, который стимулирует мононуклеарные клетки и лимфоциты, которые в свою очередь влияют на тромбоциты. Установлено, что IL-2 опосредованно через мононуклеары стимулирует тромбоциты при участии Platelet-4-factor (хемокин, который высвобождается из альфа-гранул активированных тромбоцитов во время агрегации тромбоцитов), увеличивая размер тромбоцитов и вызывая их активацию [21, 22]. Таким образом, повышенная адгезия тромбоцитов, индуцированная IL-2, может привести к повышенной агрегации кровяных пластинок и их коагрегации с лейкоцитами в микрососудах, что может способствовать развитию различных патологических состояний, связанных с изменением микроциркуляции [23].

Нами установлено, что INF- α в краткосрочной культуре практически устраняет способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА. Рядом авторов доказано, что IFN- α оказывает значительное влияние на морфологию тромбоцитов, вызывая снижение их количества, изменение размера кровяных пластинок и увеличение числа крупных тромбоцитов. При этом IFN- α снижает экспрессию Р-селектина на тромбоцитах, концентрацию sP-селектина и тромбоцитарного фактора роста в плазме крови [24]. Таким образом, INF- α стабилизирует активированные тромбоциты и снижает их взаимодействие с лейкоцитами у практически здоровых лиц [25].

Примечательно, что эффекты исследованных нами цитокинов проявились на лимфоцитарные комплексы (ЛТА и ЛТК) только в случае наличия тромбоцитов в составе этих образований. На межлимфоцитарную агрегацию влияния IL-2 и INF- α выявлено не было. Таким образом, для эффекта исследуемых цитокинов на межлимфоцитарную адгезию необходим исходный контакт последних с кровяными пластинками.

Полученные данные указывают на важную роль кровяных пластинок в межлимфоцитарном адгезивном взаимодействии их опосредованном участии в цитокиновой регуляции, что расширяет наше представление о физиологии этих самых малых по размерам, но, возможно, и самых многофункциональных форменных элементах крови. Сопоставляя наши результаты и полученные ранее сведения о лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, можно предположить, что новые данные о клеточно-пластиночной кластеризации позволят углубить представление о патогенезе сосудистых нарушений и иммунологических реакций при многих заболеваниях.

Выводы:

1. Лимфоциты, выделенные из крови практически здоровых людей, способны образовывать лимфоцитарные агрегаты и лимфоцитарно-тромбоцитарные кластеры.
2. IL-2 усиливает способность лимфоцитов и тромбоцитов образовывать кластеры, а INF- α практически ее устраняет и при этом оказывает снижающее действие на число ЛТА.
3. Эффект этих цитокинов проявляется лишь в том случае, когда лимфоциты находятся в контакте с тромбоцитами.
4. Действие IL-2 и INF- α никак не влияет на способность лимфоцитов образовывать гомотипичные агрегаты.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Макарчук Н.А. – 25% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Хворова А.Д. – 20% (сбор данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Лончакова А.Ф. – 20% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Солпов А.В. – 25% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Таскина Е.С. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о соответствии статьи научной специальности.

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., Watson S.P. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019. Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
2. Singh A., Coulter A.R., Trainor P.J., et al. Flow cytometric evaluation of platelet-leukocyte conjugate stability over time: methodological implications of sample handling and processing. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Jan. 51 (1). 120–128. doi: 10.1007/s11239-020-02186-5.
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную. *Медицинская иммунология.* 2002. 4 (2). 135–136.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно–тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология.* 1999. 4. 35–37.
5. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов 1 β , 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-

- тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом. Иммунология. 2006. 141–143.
6. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно–тромбоцитарную адгезию. Тромбоз, гемостаз, реология. 2002. 1. 34–36.
 7. Солпов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии [диссертация ... док. мед. наук]. Чита: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2015.
 8. Shenkman B., Brill G., Solpov A. et al. CD4+ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of $\beta 1$ (CD29) – $\beta 2$ (CD18) related integrins and non– integrin receptors. Cellular Immunology. 2006. 242 (1). 52–59.
 9. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. Thrombosis and Haemostasis. 2006. 95. 815–821.
 10. G Pol J., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. J Exp Med. 2020 Jan 6. 217 (1). e20191247. doi: 10.1084/jem.20191247.
 11. Sowa M., Sun H., Wang T., et al. Inhibiting the P2Y₁₂ Receptor in Megakaryocytes and Platelets Suppresses Interferon-Associated Responses. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2024 Sep. 9(9). 1126–1140. doi: 10.1016/j.jacbts.2024.05.014.
 12. Hong Y., Bai M., Qi X., et al. Suppression of the IFN- α and - β Induction through Sequestering IRF7 into Viral Inclusion Bodies by Nonstructural Protein NSs in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Infection. J Immunol. 2019 Feb 1. 202 (3). 841–856. doi: 10.4049/jimmunol.1800576.
 13. Date I., Koya T., Sakamoto T., et al. Interferon- α -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. Vaccines. 2021. 9 (1). 10. doi: 10.3390/vaccines9010010.
 14. Peshkova A.D., Saliakhutdinova S.M., Sounbuli K., et al. The differential formation and composition of leukocyte-platelet aggregates induced by various cellular stimulants. Thrombosis Research. 2024 Sep. 241. 109092. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109092.
 15. Haydinger C.D., Ashander L.M., Tan A.Ch.R., Smith J.R. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. Biology 2023. 12 (5). 743. doi: 10.3390/biology12050743.
 16. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. Front. Immunol. 2019. 10. 1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068
 17. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. Methods Mol Biol. 2019. 2032. 311–321. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6_17.
 18. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., et al. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thromboinflammation. Res Pract Thromb Haemost. 2019 Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
 19. Mereweather L.J., Constantinescu-Bercu A., Crawley J.T.B., et al. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. Int J Mol Sci. 2023 Jan 9. 24 (2). 1266. doi: 10.3390/ijms24021266.
 20. Rolling C.C., Barrett T.J., Berger J.S. Platelet-monocyte aggregates: molecular mediators of thromboinflammation. Front Cardiovasc Med. 2023 May 15. 10. 960398. doi: 10.3389/fcvm.2023.960398.
 21. Huang M., Wang L., Zhang Q., et al. Interleukins in Platelet Biology: Unraveling the Complex Regulatory Network. Pharmaceuticals. 2024. 17 (1). 109. doi: 10.3390/ph17010109.
 22. Rolfes V., Ribeiro L.S., Hawwari I., et al. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. Cell Rep. 2020 May 12. 31 (6). 107615. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615.
 23. Lentsch A.B., Edwards M.J., Miller F.N. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: a potential mechanism of toxicity. J Lab Clin Med. 1996 Jul. 128 (1). 75–82. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90115-8.
 24. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H., et al. Interferon- $\alpha 2b$ –induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. Blood. 2008. 112 (3): 542–550. doi: 10.1182/blood-2007-12-125906.
 25. Li L., Han D-K., Lu J. Interferon- α induced severe thrombocytopenia: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol. 2010 Mar 21. 16 (11). 1414–1417. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1414.

References:

1. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., Watson S.P. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019. Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
2. Singh A., Coulter A.R., Trainor P.J., et al. Flow cytometric evaluation of platelet-leukocyte conjugate stability over time: methodological implications of sample handling and processing. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Jan. 51 (1). 120–128. doi: 10.1007/s11239-020-02186-5.
3. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Influence of cytokines on lymphocytic-platelet. *Medical immunology.* 2002. 4 (2). 135–136. in Russian.
4. Vitkovsky, Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. *Immunology.* 1999. №. 4. 35–37. in Russian.
5. Vitkovsky Yu.A. Influence of interleukins 1 β , 2, 10 and 16 on the interaction of lymphocyte-platelet aggregates with the extracellular matrix. *Immunology.* 2006. 141–143. in Russian.
6. Solpov A.V. Influence of cytokines on lymphocytic-platelet adhesion. *Thrombosis, hemostasis, rheology.* 2002. 1. 34–36. in Russian.
7. Solpov A.V. Platelet-leukocyte adhesion in normal and pathological conditions [dissertation]. Chita. State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2015. in Russian.
8. Shenkman B., Brill G., Solpov A. et al. CD4⁺ lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of β 1 (CD29) – β 2 (CD18) related integrins and non– integrin receptors. *Cellular Immunology.* 2006. 242 (1). 52–59.
9. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y. et al. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: Role of platelet aggregation, integrins, and non– integrin receptors. *Thrombosis and Haemostasis.* 2006. 95. 815–821.
10. G Pol J., Caudana P., Paillet J., Piaggio E., Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. *J Exp Med.* 2020 Jan 6. 217 (1). e20191247. doi: 10.1084/jem.20191247.
11. Sowa M., Sun H., Wang T., et al. Inhibiting the P2Y₁₂ Receptor in Megakaryocytes and Platelets Suppresses Interferon-Associated Responses. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2024 Sep. 9(9). 1126–1140. doi: 10.1016/j.jacbts.2024.05.014.
12. Hong Y., Bai M., Qi X., et al. Suppression of the IFN- α and - β Induction through Sequestering IRF7 into Viral Inclusion Bodies by Nonstructural Protein NSs in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Infection. *J Immunol.* 2019 Feb 1. 202 (3). 841–856. doi: 10.4049/jimmunol.1800576.
13. Date I., Koya T., Sakamoto T., et al. Interferon- α -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. *Vaccines.* 2021. 9 (1). 10. doi: 10.3390/vaccines9010010.
14. Peshkova A.D., Saliakhutdinova S.M., Sounbuli K., et al. The differential formation and composition of leukocyte-platelet aggregates induced by various cellular stimulants. *Thrombosis Research.* 2024 Sep. 241. 109092. doi: 10.1016/j.thromres.2024.109092.
15. Haydinger C.D., Ashander L.M., Tan A.Ch.R., Smith J.R. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology* 2023. 12 (5). 743. doi: 10.3390/biology12050743.
16. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front. Immunol.* 2019. 10. 1068. doi: 10.3389/fimmu.2019.01068
17. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol.* 2019. 2032. 311–321. doi: 10.1007/978-1-4939-9650-6_17.
18. Rayes J., Bourne J.H., Brill A., et al. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Oct 17. 4 (1). 23–35. doi: 10.1002/rth2.12266.
19. Mereweather L.J., Constantinescu-Bercu A., Crawley J.T.B., et al. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 9. 24 (2). 1266. doi: 10.3390/ijms24021266.
20. Rolling C.C., Barrett T.J., Berger J.S. Platelet-monocyte aggregates: molecular mediators of thromboinflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 15. 10. 960398. doi: 10.3389/fcvm.2023.960398.
21. Huang M., Wang L., Zhang Q., et al. Interleukins in Platelet Biology: Unraveling the Complex Regulatory Network. *Pharmaceutics.* 2024. 17 (1). 109. doi: 10.3390/ph17010109

22. Rolfes V., Ribeiro L.S., Hawwari I., et al. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. Cell Rep. 2020 May 12. 31 (6). 107615. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615.
23. Lentsch A.B., Edwards M.J., Miller F.N. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: a potential mechanism of toxicity. J Lab Clin Med. 1996 Jul. 128 (1). 75–82. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90115-8.
24. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H., et al. Interferon- α 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. Blood. 2008. 112 (3): 542–550. doi: 10.1182/blood-2007-12-125906.
25. Li L., Han D-K., Lu J. Interferon- α induced severe thrombocytopenia: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol. 2010 Mar 21. 16 (11). 1414–1417. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1414.

Сведения об авторах:

1. Макаrchук Наталия Алексеевна, ассистент кафедры офтальмологии; e-mail: serebryakova_natalia.al@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>, Elibrary - 5403-5230.
2. Хворова Анастасия Дмитриевна, врач-рентгенолог; e-mail: anastasiya.khvorova@gmail.com.
3. Лончакова Анастасия Фёдоровна, врач-эндокринолог; e-mail: nastya_mirolubova@mail.ru.
4. Солпов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии; e-mail: alexeysolpov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>.
5. Таскина Елизавета Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии; e-mail: taskins@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>.

Information about the authors:

1. Makarchuk N.A., assistant of the department of ophthalmology; e-mail: serebryakova_natalia.al@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>, Elibrary - 5403-5230.
2. Khvorova A.D., radiologist; e-mail: anastasiya.khvorova@gmail.com.
3. Lonchakova A.F., endocrinologist; e-mail: nastya_mirolubova@mail.ru.
4. Solpov A.V., MD, Ph.D. Med, professor of the department of normal physiology; e-mail: alexeysolpov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-0301>.
5. Taskina E.S., Candidate of Medical Sciences, associate professor of the department of ophthalmology; e-mail: taskins@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-8888>.

Информация.

Дата опубликования 29.11.2024.