

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

УДК 616.89-02-022; 616-01/09; 577.2.01

Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1

Васильева Е.Ф., Брусов О.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Россия, Москва

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: важная роль моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, а также продуцируемых ими цитокинов была определена в патогенезе психических расстройств как макрофагально-Т-лимфоцитарная теория шизофрении. Согласно этой теории у пациентов с психическими расстройствами происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов, макрофагов и Т-клеток, которые в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера мигрируют в ЦНС, дестабилизируют мозг и приводят к утяжелению психических расстройств. **Цель:** в первой части обзора проанализировать данные литературы о роли провоспалительных моноцитов в развитии иммунного воспаления в патогенезе ряда системных заболеваний и рассмотреть молекулярные механизмы, опосредующие их взаимодействие с другими клетками — участниками иммунного воспаления. **Материалы и метод:** по ключевым словам «провоспалительные моноциты», «цитокины», «молекулы клеточной адгезии», «иммунное воспаление», «моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты», «психические расстройства» проведен поиск данных, опубликованных за последние 20 лет в отечественных и зарубежных исследованиях в базах данных PubMed и e-Library.ru. **Заключение:** в первой части обзора проанализированы данные литературы, которые касаются изучения функциональных характеристик субпопуляции моноцитов, экспрессирующих при активации на своей поверхности повышенный уровень рецепторов CD16. С этой субпопуляцией большинство исследователей связывают провоспалительные функции моноцитов. Рассмотрены молекулярные механизмы активации моноцитов, к которым относят повышенную секрецию ими рецепторов CD16, цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним, участвующих в их взаимодействии с клетками сосудистого эндотелия, с нейронами в ЦНС, а также с тромбоцитами в развитии системных воспалений. Анализ этих механизмов позволяет лучше понять иммунные аспекты воспаления в мозге, опосредованного взаимодействием моноцитов CD16⁺ с нейрональными клетками, следствием которого являются когнитивные нарушения у больных с психическими расстройствами, а также обозначить связанные с этим новые подходы в лечении когнитивных снижений у этих больных. Исследования моноцитарного звена иммунитета у больных с психическими расстройствами будут освещены во второй части обзора.

Ключевые слова: психические расстройства; иммунное воспаление; провоспалительные моноциты CD14⁺/CD16⁺; цитокины; молекулы клеточной адгезии; моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):76–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

Конфликт интересов отсутствует

The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1

Vasilyeva E.F., Brusov O.S.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Introduction: the important role of monocytes /macrophages, as well as cytokines produced by them was determined in the pathogenesis of mental disorders, as a macrophage-T-lymphocyte theory of bipolar disorder, schizophrenia and depression. According to this theory, there is an increase in the number of active circulating monocytes, macrophages and T-cells in patients with mental disorders. These cells migrate to the CNS as a result of the blood-brain barrier breach, destabilize the brain and lead to worsening of mental disorders. **The aim of work:** to review research data on the role of proinflammatory monocytes in the development of immune inflammation in the pathogenesis of a number of systemic diseases and to examine the molecular mechanisms mediating the interaction of proinflammatory monocytes with other cells involved in immune inflammation. **Material and methods:** keywords "proinflammatory monocyte CD16⁺", "cytokines", "molecules of cell adhesion", "monocyte-platelet aggregates", "microglia", "psychiatric disorders", are used to search for data published over the past 20 years in domestic and foreign studies in PubMed and e-Library. **Conclusion:** in the first part of the review, the research data concerning the studies of the functional characteristics of a monocytes subpopulation that express on their surface an increased level of CD16 receptors when activated were analyzed. Most of researchers associate the proinflammatory functions of monocytes with this subpopulation.

Molecular mechanisms of monocytes activation, which include increased secretion of CD16 receptors, cytokines, chemokines and receptors for them involved in their interaction with vascular endothelial cells, with neurons in the CNS and also with platelets in the development of systemic inflammation, are considered. Analysis of these mechanisms allows us to better understand the immune aspects of inflammation in the brain mediated by the interaction of CD16⁺ monocytes with neuronal cells, which results in cognitive disorders in patients with mental disorders, as well as to identify related new approaches to the treatment of cognitive decline in these patients. Studies of the monocyte unit of immunity in patients with mental disorders will be covered in the second part of the review.

Keywords: mental disorders; immune inflammation; proinflammatory monocyte CD14⁺/CD16⁺; cytokines; molecules of cell adhesion; monocyte-platelet aggregates.

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):76–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся изучения участия моноцитов/макрофагов в развитии иммунного воспаления в патогенезе различных системных заболеваний. В патогенезе психических расстройств роль моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, а также продуцируемых ими цитокинов, была впервые определена как макрофагально-Т-лимфоцитарная теория шизофрении [1, 2]. Современные исследования подтверждают эту теорию, согласно которой у пациентов с психическими расстройствами происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов [3], которые в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера мигрируют в ЦНС [4]. Активированные моноциты/макрофаги и клетки микроглии, которые являются аналогами моноцитов/макрофагов в центральной нервной системе, усиленно синтезируют биологически активные провоспалительные соединения — цитокины: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , хемокины, а также рецепторы к ним. Все эти факторы играют существенную роль в иммунном воспалении, которое дестабилизирует мозг и может приводить к развитию психических расстройств.

Данный обзор посвящен анализу результатов исследований двух последних десятилетий, в которых изучались функции моноцитов и их роль в развитии разных патологических состояний как у человека, так и в модельных экспериментах на животных. В этих исследованиях было выявлено, что периферические моноциты/макрофаги, являясь клетками естественного, врожденного иммунитета, представляют собой гетерогенную популяцию [5, 6]. Часть из них обладает выраженной фагоцитарной функцией, то есть способна поглощать относительно крупные частицы и клетки или большое количество мелких частиц и не погибает после фагоцитирования. В отличие от них, нейтрофилы и эозинофилы, называемые микрофагами, способны поглощать относительно небольшие частицы и, как правило, погибают после фагоцитирования. Другая часть моноцитов и тканевых макрофагов является антигенпредставляющими клетками, то есть они захватывают антиген, перерабатывают его и представляют Т-лимфоцитам для осуществления специфического

иммунного ответа [7]. Эти моноциты синтезируют биологически активные соединения — цитокины IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , хемокины, экспрессируют на своей поверхности различные рецепторы, синтезируют отдельные компоненты системы комплемента: C1q, C3, C4b, C5b, C5, с помощью которых осуществляют адгезию, участвуют в процессах эндоцитоза, осуществляют регуляторные воздействия, а также участвуют в межклеточных взаимодействиях [6]. Они играют существенную роль в противоинфекционном, противоопухолевом иммунитете и в хроническом иммунном воспалении, последствиями которого могут быть развитие процессов атерогенеза, различных системных заболеваний, а также нейроиммунного воспаления [8].

Современные возможности науки позволили исследователям, используя методы фенотипирования с помощью специфических моноклональных антител к рецепторам CD14 и CD16, представленным на поверхности моноцитов/макрофагов, разделить последние на различные субпопуляции.

В обзоре проанализированы функциональные характеристики субпопуляций моноцитов/макрофагов, различающихся по экспрессии на их поверхности этих рецепторов. Особое внимание уделено изучению субпопуляции моноцитов, на поверхностной мембране которых локализованы рецепторы CD16⁺. С этой субпопуляцией, пропорция которой увеличивается среди общей популяции моноцитов при их активации и которая характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и рецепторов к ним, подавляющее большинство авторов связывает развитие иммунного воспаления [7, 9]. Рассмотрены результаты исследований, свидетельствующие о сложных молекулярных механизмах межклеточных взаимодействий при активации иммунного воспаления между моноцитами/макрофагами и клетками эпителия, между моноцитами и тромбоцитами с помощью цитокинов, хемокинов, рецепторов к ним, а также с помощью молекул клеточной адгезии, секретируемых провоспалительными моноцитами при их активации. Показано, что эти взаимодействия приводят к развитию основных этапов атерогенеза, нарушению гомеостаза, последствиями которого могут быть сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, онкологические и другие системные заболевания. Проанали-

зированы новые подходы в лечении иммунного воспаления и связанных с ним когнитивных нарушений, основанные на специфической блокаде хемокиновых рецепторов на поверхности активированных моноцитов.

Понимание молекулярных механизмов взаимодействий моноцитов/макрофагов с другими клетками, участвующими в развитии системного иммунного воспаления, открывает новые перспективы в комплексном лечении ряда заболеваний, в том числе и психических расстройств.

РЕЦЕПТОРЫ И ФУНКЦИИ МОНОЦИТОВ

Моноциты — это крупные мононуклеарные лейкоциты группы агранулоцитов диаметром 18–20 мкм в мазке крови с эксцентрично расположенным в цитоплазме ядром, составляют, по разным данным, от 1 до 8% или от 3 до 11% от общего числа лейкоцитов крови. Моноциты синтезируются в костном мозге, большая их часть сразу выходит в кровь, а небольшая часть трансформируется в макрофаги костного мозга [7].

В настоящее время гетерогенность моноцитов/макрофагов выявляется фенотипически по экспрессии синтезируемых ими рецепторов. Одними из таких рецепторов, представленных на поверхности моноцитов/макрофагов, являются так называемые толл-подобные (TL) рецепторы [10], которые, распознавая консервативные структурные компоненты микроорганизмов, осуществляют основную функцию врожденного клеточного иммунитета. При этом мембранный рецептор TLR4 функционально связан с одним из основных маркеров зрелых моноцитов и макрофагов — молекулой CD14, которая распознает патогенные липополисахариды (ЛПС), липопротеиды либо микробные нуклеиновые кислоты или белки [11, 12].

Другая группа рецепторов, синтезируемых моноцитами/макрофагами, — это так называемые Fc-рецепторы, которые распознают Fc-участок связанных с антигеном молекул иммуноглобулинов. С помощью этих рецепторов моноциты и макрофаги распознают и фагоцитируют опсонизированные антителами клетки (в том числе патогенные). На моноцитах/макрофагах присутствует полный набор Fcγ-рецепторов — FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16) [7].

По современным представлениям моноциты и макрофаги человека разделяются фенотипически по уровню экспрессии высокоаффинных рецепторов CD14 и низкоаффинных рецепторов CD16 на разные в функциональном отношении субпопуляции [13, 14]. Некоторые авторы сообщают о существовании двух субпопуляций моноцитов [15–18], среди которых преобладающей является субпопуляция так называемых «классических» моноцитов (“classical” monocytes). Моноциты этой субпопуляции экспрессируют на своей поверхности высокий уровень CD14-рецепторов и не экспрессируют CD16-рецепторы (CD14⁺⁺/CD16⁻).

Остальные моноциты экспрессируют на своей поверхности CD16 и низкий уровень CD14 — это так называемые «неклассические» моноциты (“nonclassical” monocytes, CD14⁺/CD16⁺). По данным ряда авторов, у здоровых людей в норме клетки с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ составляют более 95% моноцитов периферической крови; соответственно, субпопуляция моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ составляет 5%. [9]. Авторы сообщают, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты представляют собой стареющие клетки с укороченными теломерами (215 ± 37 относительной длины теломер) по сравнению с клетками (339 ± 44 относительной длины теломер, $p < 0,05$), а также то, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты являются активированными клетками, обладающими повышенной воспалительной активностью и способностью взаимодействовать с эндотелиальными клетками. При этом у людей старшего возраста и у пациентов с хроническим воспалением, независимо от этиологии заболевания, процент CD14⁺⁺/CD16⁻ снижается, а количество моноцитов CD14⁺/CD16⁺ может увеличиться до 20% [7]. Таким образом, накопление стареющих моноцитов может частично объяснить развитие хронического воспаления и атеросклероза у лиц пожилого возраста и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

В исследованиях последних лет, выделяют третью субпопуляцию моноцитов, которая определяется при дополнительном разделении субпопуляции CD14⁺CD16⁺ на две: CD14⁺⁺/CD16⁺ («промежуточные») моноциты, экспрессирующие рецепторы CD16 и высокий уровень CD14-рецепторов, и собственно «неклассические» моноциты CD14⁺/CD16⁺ [13, 14, 19].

В клинических исследованиях, направленных на определение роли разных субпопуляций моноцитов в развитии атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда, злокачественного роста и других заболеваний, связанных с иммунным воспалением, были определены их разные функциональные характеристики [20]. Так, было показано, что «классические» моноциты с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ отличаются выраженной фагоцитарной функцией, но не принимают участие в воспалительных процессах при бактериальных инфекциях [12]. Моноциты, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы CD16 и обладающие фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺ и CD14⁺/CD16⁺, являются, по данным ряда авторов, провоспалительными моноцитами, так как осуществляют воспалительные реакции и участвуют в механизмах развития хронического воспаления [9, 13]. Действительно, в исследованиях у больных с сердечно-сосудистой патологией было выявлено повышение пропорции моноцитов, экспрессирующих рецепторы CD14⁺⁺/CD16⁺ [14], что свидетельствовало о прогрессирующем характере заболевания. У пациентов с инфекционными и воспалительными заболеваниями также выявлялось повышение пропорции моноцитов CD14⁺/CD16⁺ по сравнению со здоровыми, при этом у них повышалась антигенпредставляющая функция моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и секреция ими провоспалительных цитокинов [9, 14].

У пациентов с наследственной гиперхолестеринемией количество моноцитов с фенотипом CD16⁺ отрицательно коррелировало с уровнем липопротеинов высокой плотности и положительно — с уровнем атерогенных липидов [18, 21]. В ряде исследований было отмечено, что моноциты больных с фенотипом CD16⁺ осуществляли повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α [22], IL-6 [16], и IL-1 β [22] по сравнению с здоровыми. При этом, с точки зрения ряда авторов, избыток TNF- α в крови являлся пусковым фактором для начала системного воспаления [23].

На поверхности моноцитов/макрофагов представлены высокоаффинные рецепторы к хемокинам: CCR1 (C-C chemokine receptor type 1) [24, 25] и CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) [15, 26], контролируемые через сигнальные пути продукцию моноцитами хемокинов. Хемокины — это небольшие хемотаксические цитокины, которые способны вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток (отсюда их сокращенное название хемокины). Они выполняют функцию межклеточных мессенджеров, регулирующих миграцию и активацию лейкоцитов и осуществляющих воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов. Одним из давно изученных хемокинов, синтезируемых макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, является интерлейкин-8 (CXCL8) [7]. В последнее время описано много других хемокинов, вырабатываемых моноцитами/макрофагами в ответ на широкий спектр провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β и индуцирующих воспалительные реакции [25]. К ним относятся MIP-1-альфа (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha), также известный как CCL3; MIP-1-бета (CCL4); MIP-5 (CCL15); RANTES (CCL5); MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) или CCL2; MCP-3 или CCL7 и другие хемокины. Наиболее изученным хемокином является MCP-1 (CCL2), который экспрессируется преимущественно воспалительными клетками [26]. При стимуляции MCP-1 может продуцироваться также фибробластами, эндотелиальными клетками или клетками различных типов опухолей. Функция MCP-1 заключается в активации миграции моноцитов в ответ на атерогенный стимул к эндотелию [27]. Изучение роли моноцитов в развитии ревматоидного артрита показало, что активированные моноциты больных с этой патологией экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR2, которые взаимодействуют со своим лигандом — хемокином MCP-1 — и продуцируют провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β , IL-6 [28]. Это взаимодействие индуцировало рекрутирование циркулирующих моноцитов, которые относились к «промежуточной» субпопуляции моноцитов с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺, в синовиальную оболочку, где моноциты дифференцировались в макрофаги, которые, по мнению авторов, играют главную роль в синовиальном воспалении при этих заболеваниях. В другом исследовании также была выявлена экспрессия рецептора CCR2 к MCP-1 на поверхности моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺ [29]. При этом на поверхности

моноцитов CD14⁺/CD16⁺ выявлялась достоверно более высокая поверхностная экспрессия рецептора CCR5 к хемокину MIP-1-альфа.

В последнее десятилетие активно изучаются представленные на поверхности моноцитов/макрофагов молекулы клеточной адгезии — мембранные белки, которые участвуют в связывании моноцитов с внеклеточным матриксом и другими клетками [30], на основании чего они и получили свое название. Адгезивные молекулы разделяют на три большие группы: молекулы адгезии суперсемейства иммуноглобулинов, интегрины и селектины. На поверхности моноцитов/макрофагов экспрессированы интегрины, представляющие собой белковые молекулы CD11a/CD18, CD11b/CD18, которые относят к семейству β_2 -интегринов [7], MAC-1 (monocyte adhesion complex — адгезивный комплекс моноцитов), VLA-4 (very late activation antigen), p150/p95, а также LFA-1 (lymphocyte function antigen), который является основным интегрином лимфоцитов, но представлен также на поверхности моноцитов и макрофагов [7]. Лигандами для CD11a/CD18, CD11b/CD18, LFA-1 служат рецепторы адгезии суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, -2, -3 (inter-cellular adhesion molecule 1, 2, 3); для VLA-4 — рецепторы адгезии суперсемейства VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule1). Лигандами для MAC-1 и p150/p95 являются фрагмент компонента C3 комплемента — iC3b, а также фибриноген и гепарин. Из данных литературы известно, что иммунные, воспалительные, эффекторные реакции осуществляются с помощью β_2 -интегринов (CD11a/CD18 и CD11b/CD18), экспрессированных на поверхности активированных моноцитов [23, 29] и обеспечивающих адгезию моноцитов/макрофагов к их мишеням, в том числе к клеткам эндотелия [31]. При этом прочная связь моноцитов/макрофагов с эндотелием осуществляется в результате взаимодействия β_2 -интегринов с молекулами адгезии иммуноглобулинового суперсемейства ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1, экспрессирующимися на поверхности клеток эндотелия [28]. Известно, что на поверхности неактивных эндотелиальных клетках синтезируется только ICAM-2, продукция остальных молекул адгезии стимулируется при активации эндотелиальных клеток цитокинами: IL-1, IL-6, TNF- α и другими провоспалительными стимулами [32].

АКТИВАЦИЯ МОНОЦИТОВ

Механизм активации моноцитов/макрофагов при воспалении разной этиологии к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Наиболее тщательно описана роль моноцитов в развитии разных стадий атерогенеза, последствиями которого могут быть инфаркт миокарда, стенокардия и инсульт. Действительно, у больных с хронической сердечной недостаточностью было обнаружено значительное увеличение субпопуляции моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺ [32]. Также было показано, что с атеросклеротическим поврежде-

нием эндотелия у больных связано взаимодействие липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с субэндотелиальными клетками интимы и моноцитами/макрофагами, экспрессирующими рецепторы CD14⁺/CD16⁺. Было выявлено, что моноциты с фенотипом CD16⁺ отличаются повышенной адгезией к клеткам эндотелия [9], активированным в результате проникновения атерогенных ЛПНП в субэндотелиальную интиму [28]. В месте проникновения ЛПНП в сосуд развивается воспалительная реакция в интима сосудистой оболочки, начинает экспрессироваться VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1). Персистенция факторов воспаления приводит к активации моноцитов, которые продуцируют повышенное количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α , и других факторов воспаления [14]. Эти процессы в свою очередь вызывают повышение экспрессии СС-хемокиновых рецепторов на моноцитах и клетках эндотелия [25] и повышение концентрации хемокина MCP-1 (CCL2), который вызывает направленную миграцию моноцитов к воспаленному участку в интима [32, 33]. Далее в результате взаимодействия молекул адгезии семейства β_2 -интегринов, в частности MAC-1, VLA-4, на моноцитах с их лигандами — молекулами адгезии ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1, представленными на эндотелиальных клетках, происходит адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия [28, 31]. У лиц с наследственной гиперхолестеринемией было обнаружено, что повышенную адгезию к активированным клеткам эндотелия проявляют провоспалительные моноциты с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ [23].

В процессе адгезии к эндотелию активированные моноциты CD14⁺/CD16⁺ синтезируют хемокин MCP-1 (CCL2) и трансмигрируют сквозь эндотелиальный слой в интиму [34]. В ряде исследований установлено, что экспрессия рецепторов CCR2 и повышенный уровень хемокина MCP-1 участвуют в патогенезе многих заболеваний, связанных с хроническим воспалением, таких как инфаркт миокарда [14, 35], ревматоидный артрит [29], атеросклероз [36], метаболический синдром [25]. У больных шизофренией и у пациентов с первым приступом эндогенного психоза был также обнаружен в плазме крови более высокий, по сравнению со здоровыми, уровень хемокина MCP-1 (CCL2) [37, 38]. При этом Y. Lin и Y. Peng и соавт. [39] считают, что MCP-1 может играть определенную роль в патогенезе шизофрении и что определение уровня MCP-1 перед началом психотропной терапии может служить биомаркером эффективности лечения больных рисперидоном. По данным ряда авторов, пациенты с БА имели также более высокие уровни MCP-1 в плазме крови по сравнению с больными с мягким когнитивным снижением и с контрольной группой, при этом у пациентов с БА более высокий уровень MCP-1 ассоциировался с большей тяжестью заболевания и более быстрым когнитивным снижением [40]. Высказывается предположение, что повышенная экспрессия CCR2-рецепторов и повышенный уровень хемокина MCP-1 могут служить терапев-

тическими мишенями для ингибирования провоспалительной активности моноцитов [41].

Повышенный уровень хемокина MCP-1/CCL2 был выявлен также у больных, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [42]. В этих и других исследованиях было выявлено, что в ответ на повышение уровня CCL2 значительно увеличивается трансмиграция ВИЧ-инфицированных моноцитов CD14⁺/CD16⁺ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС, которая не возникала при отсутствии этого хемокина [43]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты играют центральную роль в развитии нейровоспаления при ВИЧ-инфекции [42–44] и их количество значительно увеличивается в периферической крови больных [45]. В ряде исследований выявлено, что моноциты CD14⁺/CD16⁺ облегчают проникновение ВИЧ в ЦНС, способствуя развитию процессов нейровоспаления [42], приводящего к ассоциированным с ВИЧ нейрокогнитивным расстройствам [8]. Показано, что у большинства больных ВИЧ выявляется в ЦНС уже через 8 дней после предполагаемого заражения [42]. Инфицированные моноциты/макрофаги в мозге секретируют провоспалительные цитокины, в частности TNF- α [44], которые в свою очередь стимулируют повышенную экспрессию хемокинов [8], в том числе хемокина CXCL12 [45], рекрутирующих другие моноциты и Т-клетки в ЦНС, способствуя созданию новых очагов воспаления. Моноциты/макрофаги высвобождают вирусные белки, которые заражают и активируют еще не зараженные макрофаги, а также резидентные клетки ЦНС, включая микроглию и астроциты, и могут вызывать повреждение нейронов и их апоптоз, тем самым усугубляя нейровоспаление [49]. Предполагается, что провоспалительный цитокин TNF- α может быть токсичным для нейронов и также вызывать их повреждение [48].

Как следствие, это приводит к развитию когнитивного дефицита более чем у 50% ВИЧ-инфицированных людей [45]. Действительно инфицированные макрофаги на ранней стадии развития ВИЧ в головном мозге и других тканях способствуют развитию тканеспецифических заболеваний, таких как энцефалит и деменция в головном мозге и пневмония в легких [48]. Вместе с тем, в отличие от широко описанного вклада Т-клеток в инфекцию и прогрессирование заболевания, механизмы, с помощью которых ВИЧ-инфицированные и неинфицированные моноциты пересекают ГЭБ и попадают в ЦНС, до конца не изучены.

Моноциты и макрофаги, однажды инфицированные, обладают характеристиками потенциально стабильных вирусных резервуаров в мозге, что в результате делает ВИЧ пожизненной инфекцией у инфицированных пациентов [49]. Действительно, применение ВИЧ-инфицированным больным традиционной антиретровирусной терапии, которая, несмотря на то что значительно улучшала их жизнь, не предотвращала попадание в ЦНС моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и не уменьшала распространенность когнитивного дефицита,

который оставался неизменным более чем у 50% инфицированных лиц [45].

В поисках новых терапевтических подходов в лечении нейровоспаления и связанных с ВИЧ нейрокогнитивных расстройств M. Veenstra и D.W. Williams [45] показали, что с помощью ингибирования, экспрессируемого на моноцитах CD14⁺/CD16⁺ рецептора CXCR7 для хемокина CXCL12 его антагонистом молекулой CCR7, можно снизить опосредованный этим хемокином хемотаксис CD14⁺/CD16⁺-моноцитов в ЦНС. Авторы предположили, что рецептор CXCR7 может быть терапевтической мишенью для провоспалительных моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и что CCR7 может уменьшить опосредованное CD14⁺/CD16⁺-моноцитами воспаление и при других заболеваниях.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОНОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ

В настоящее время одним из современных представлений, лежащих в основе развития иммунного воспаления, является активация и направленная миграция моноцитов, которая регулируется также продуктами деградации фибрина и коллагена. В дальнейшем развивается воспаление, вызванное взаимодействием тромбоцитов и моноцитов с формированием моноцит-тромбоцитарных агрегатов (МТА) [50, 51]. Известно, что неповрежденный и здоровый эндотелий регулирует и тормозит активацию тромбоцитов [51], тогда как нарушение целостности эндотелия может играть прямую роль в активации тромбоцитов [52, 53]. В свою очередь, активированные тромбоциты могут инициировать воспаление в сосудистой стенке [54, 55].

Было показано, что у больных с острым коронарным синдромом активированные тромбоциты экспрессируют Р-селектин, который, связываясь с Р-селективным лигандом гликопротеина типа 1 (PSGL-1), способствует взаимодействию тромбоцитов с моноцитами [56]. Это приводит к формированию МТА, которые индуцируют активацию моноцитов и секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и экспрессию молекул адгезии [57], что инициирует начало атеросклеротического поражения сосудов [55], облегчая инфильтрацию моноцитов в субинтимальное пространство [57].

Формирование МТА устанавливает связь между воспалением и тромбообразованием [56] и может играть ключевую роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза [50]. При прогрессировании заболевания, которое, по мнению ряда авторов, связано с острым и нестабильным состоянием атеросклеротического тромбообразования, наблюдается накопление МТА, которое является главным биомаркером риска сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Сообщается, что у пациентов из группы высокого риска, перенесших кардиохирургические операции, выявлялась обратная связь между зависимой от состояния эндотелия коронарной вазомоторной функцией и количеством МТА.

Назначение пациентам с сердечно-сосудистой патологией антитромбоцитарных препаратов клопидогрела [59] или аспирина способствовало существенному улучшению функции эндотелия [60].

Исследования последних лет связаны с поиском новых лекарственных средств, препятствующих атеросклеротическому повреждению сосудов на ранних этапах развития этого процесса. Так, X. Fei и W. Yuan и соавт. [50] обнаружили, что папаин, один из ферментов цистеиновой протеазы, снижает адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, препятствует образованию МТА и последующей активации моноцитов, а также высвобождению провоспалительных цитокинов из активированных моноцитов. На основании полученных результатов авторы предположили, что папаин может быть использован в качестве потенциального лекарственного средства для вмешательства в воспалительный процесс, опосредованный образованием МТА и связанный с атеросклеротическим заболеванием. Следует отметить, что у больных шизофренией отмечается более высокий, по сравнению с населением в целом, уровень сердечно-сосудистых заболеваний, который связывают с повышенной активностью тромбоцитов [61]. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение клинических последствий участия моноцитарно-тромбоцитарного звена в развитии системного иммунного воспаления у пациентов с психическими расстройствами и поиски новых лекарственных препаратов с целью своевременного предотвращения осложнений у этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в первой части обзора обобщены иммунологические и молекулярные механизмы активации провоспалительной субпопуляции моноцитов/макрофагов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺, связанные с продукцией ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним и опосредующие взаимодействие провоспалительных моноцитов с другими клетками — участниками системного иммунного воспаления. Проанализированы данные литературы, касающиеся изучения взаимодействия активированных CD14⁺/CD16⁺ клеток с поврежденными клетками эндотелия, которые свидетельствуют о центральной роли провоспалительных моноцитов/макрофагов в инициации системного воспаления в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов, приводящего к развитию сосудистой патологии. Приведены доказательства важной роли моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые связывают иммунное воспаление и тромбообразование и являются, при их накоплении, главным биомаркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, онкологических и других системных заболеваний. Проведен анализ молекулярных механизмов активации и рекрутирования в ЦНС инфицированных вирусом иммунодефицита

человека провоспалительных моноцитов/макрофагов CD14⁺/CD16⁺, которые могут вызывать повреждение нейронов и их апоптоз и, как следствие, когнитивные нарушения у больных.

Представленный анализ данных литературы позволяет лучше понимать молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий в процессе развития системного иммунного воспаления и, в частности, нейровоспаления в ЦНС, что дает возможность обозначить новые подходы в лечении когнитивных снижений у этих больных, основанные на специфической блокаде хемокиновых рецепторов на поверхности активированных моноцитов.

Исследования моноцитарного звена иммунитета у больных с психическими расстройствами будут освещены во второй части обзора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med. Hypotheses*. 1992;39(3):248–57. DOI: 10.1016/0306-9877(92)90117-u
- Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am. J. Psychiatry* 1999;156(11):1725–1729. <https://DOI:10.1176/ajp.156.11.1725>
- Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2001;479(1):13–25. DOI: 10.1016/S0920-9964(00)00007-4
- Takahashi V, Yu Z, Sakai Mai, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2016;10:144. <https://DOI:10.3389/fncel.2016.00144> eCollection 2016.
- Нозадзе ДН, Рвачева АВ, Казначеева ЕИ, Сергиенко ИВ. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3(8):25–36 <https://cyberleninka.ru/article/n/monotsity-v-razvitii-i-destabilizatsii-ateroskleroticheskoy-blyashki/viewer>
Nozadze DN, Rvacheva AV, Kaznacheeva EI, Sergienko IV. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Aterosklerosis and dislipidaemias*. 2012;3(8):25–36. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/monotsity-v-razvitii-i-destabilizatsii-ateroskleroticheskoy-blyashki/viewer>
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:669–692. <https://DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
- Ярилин АА Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010:752. <http://www.geotar.ru/lots/Q0115299.html>
Yarilin AA. Immunology. Moscow: "GEOTAR-Media". 2010:752. (In Russ.). <http://www.geotar.ru/lots/Q0115299.html>
- Williams DW, Byrd D, Rubin LH, Anastos K, Morgello S., Berman JW. CCR2 on CD14(+)CD16(+) monocytes is a biomarker of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2014;(1):36. <https://DOI:10.1212/NXI.0000000000000036>
- Merino A, Buendia P, Martín-Malo A, Aljama P, Ramirez R. Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *J. Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. <https://DOI.org/10.4049/jimmunol.1001866>
- Hansson GK, Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2005;(25):1085–87. <https://DOI.org/10.1161/01.ATV.0000168894.43759.47>
- Freudenberg MA, Tchaptchet S, Keck S, Fejer G, Huber M, Schütze N, Beutler B, Galanos C. Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: benefits and hazards of LPS hypersensitivity. *J. Immunobiology.* 2008;213(3–4):193–203. <https://DOI:10.1016/j.imbio.2007.11.008>
- Randhawa AK, Hawn TR. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008;6(4):479–495. <https://DOI.org/10.1586/14787210.6.4.479>
- Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J. Leukoc. Biol.* 2007;82(2):244–252. <https://DOI:10.1189/jlb.0307191>
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007;81(3):584–592. <https://DOI.org/10.1189/jlb.0806510>
- Wong KL, Yeap WH, Tai JJ, Ong SM, Dang TM, Wong SC. The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res.* 2012;53(1–3):41–57. <https://DOI.org/10.1007/s12026-012-8297-3>
- Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, Gong J, Zou Y, Liu X, Wu W. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14++CD16+ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp. Ther. Med.* 2020;199(3):2243–2251. <https://DOI:10.3892/etm.2020.8467> Epub 2020.01.23.
- Кжышковска ЮГ, Грачев АН. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий. *Патогенез*. 2012;10(1):14–19. http://www.niopp.ru/netcat_files/205/123/h_f1ffe2ac574b399597d3d0a07c53b735
Krzyszowski YuG, Grachev AN. Markers of monocytes and macrophages for the diagnosis of Immune pathology. *Pathogenesis*. 2012;10(1):14–19. (In Russ.).

- http://www.niiopp.ru/netcat_files/205/123/h_f1ffe2ac574b399597d3d0a07c53b735
18. Матвеева ВГ, Головкин АС, Кудрявцев ИВ, Григорьев ЕВ, Чернова МН. Динамика CD14+ CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2012;14(4–5):391–398. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-391-398>
 - Matveeva VG, Golovkin AS, Kudryavtsev IV, Grigoriev EV, Chernova MN. Dynamics of CD14+CD16+ monocyte subpopulations in complication-free systemic inflammatory response following coronary artery bypass graft surgery. *Medical Immunology*. 2012;14(4–5):391–398. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-391-398>
 19. Barisione, Garibaldi S, Ghigliotti, Fabbi P, Altieri P, Casale MC, Spallarossa P, Bertero G, Balbi M, Corsiglia L, Brunelli C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Dis. Markers*. 2010;28(2):115–124. <https://DOI:10.3233/DMA-2010-0691>
 20. Ancuta P, Liu KY, Misra V, Wacleche VS, Gosselin A, Zhou X, Gabuzda D. Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16+ and CD16-monocyte subsets. *BMC Genomics*. 2009;10:403–446. <https://DOI:10.1186/1471-2164-10-403>
 21. Mosig S, Rennert K, Krause S, Kzhyshkowska J, Neunubel K, Heller R, Funke H. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+ CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *FASEB J*. 2009;23(3):866–74. <https://DOI:10.1096/fj.08-118240>
 22. Калашникова АА, Ворошилова ТМ, Чиненова ЛВ, Давыдова НИ, Калинина НМ. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):815–824. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>
 - Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology*. 2018;20(6):815–824. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>
 23. Zhu M, Lei L, Zhu Z, Li Q, Guo D, Xu J, Chen J, Sha H, Zhang X, Yang X, Song B, Li B, Yan Y, Xiong Y. Excess TNF- α in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesteryl ester-laden cells. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2015;47(11):899–907. <https://DOI:10.1093/abbs/gmv092>
 24. Karash AR, Gilchrist A. Therapeutic potential of CCR1 antagonists for multiple myeloma. *Future Med. Chem*. 2011;3(15):1889–1908. DOI:10.4155/fmc.11.144
 25. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation — therapeutic opportunities and pharmacological challenges. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):47–89. DOI:10.1124/pr.111.005074
 26. França CN, Izar MCO, Hortêncio MNS, do Amaral JB, Ferreira CES, Tuleta ID, Fonseca FAH. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease. *Clinical Science. (Lond.)*. 2017;131(12):1215–1224. <https://DOI:10.1042/CS20170009>
 27. Никифоров НГ, Грачев АН, Собенин ИА, Орехов АН, Кжышковска ЮГ. Макрофаги и метаболизм липопротеидов в атеросклеротическом поражении. *www.medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. eISSN: 1999-6314. 2012;13(3):900–922. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21039683>
 - Nikiforov NG, Gratchev AN, Sobenin IA, Orekhov AN, Kzhyshkowska YG. Macrophages and lipoprotein metabolism in atherosclerotic lesion. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. Izdatel'stvo: 000 "Internet-Proyekt" eISSN: 1999-6314. 2012;13(3):900–922. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=21039683>
 28. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *INT Immunopharmacology*. 2018;65:348–359. <https://DOI.org/10.1016/j.intimp.2018.10.016>
 29. Weber C, Belge KU, von Hundelshausen P, Draude G, Steppich B, Mack M, Frankenberger M, Weber KS, Ziegler-Heitbrock HW. Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J. Leukoc. Biol*. 2000;67(5):699–704. DOI:10.1002/jlb.67.5.699
 30. Лебедева АМ, Старикова ЭА, Бурова ЛА, Фрейдлин ИС. Изменения активности адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам под влиянием компонентов *Streptococcus pyogenes*. *Медицинская иммунология*. 2011;13(6):581–588. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2011-6-581-588>
 - Lebedeva AM, Starikova EA, Burova LA, Freidlin IS. Changes in monocyte adhesion to endothelial cells under the influence of *Streptococcus pyogenes* components. *Med. Immunol*. 2011;13(6):581–588. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2011-6-581-588>
 31. Regal-McDonald K, Xu B, Barnes JW, Patel RP. High-mannose intercellular adhesion molecule-1 enhances CD16+ monocyte adhesion to the endothelium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2019;317(5):1028–1038. <https://DOI:10.1152/ajpheart.00306.2019> Epub. 2019 Aug 9.
 32. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med*. 2008;18(6):228–232. <https://DOI:10.1016/j.tcm.2008.11.004>
 33. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an

- overview. *J. Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313–326. <https://DOI:10.1089/jir.2008.0027>
34. Yamashita T, Kawashima S, Ozaki M, Namiki M, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M. Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via inhibition of macrophage infiltration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:969–974. <https://DOI:10.1161/01.atv.0000019051.88366.9c>
 35. Linden MD, Furman MI, Frelinger AL 3rd, Fox ML, Barnard MR, Li Y, Przyklenk K, Michelson A.D. Indices of platelet activation and the stability of coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2007;5(4):761–765. <https://DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02462.x>
 36. Tallone T, Turconi G, Soldati G, Pedrazzini G, Moccetti T, Vassalli G. Heterogeneity of human monocytes: an optimized four-color flow cytometry protocol for analysis of monocyte subsets. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011;4(2):1–9. DOI: 10.1007/s12265-011-9256-4
 37. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. *Schizophr. Res.* 2017;181:63–69. <https://DOI:10.1016/j.schres.2016.09.019>
 38. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, Flyckt L, Farde L, Sellgren CM, Piehl F. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) Consortium, Engberg G, Erhardt S. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2018;138(5):432–440. <https://DOI:10.1111/acps.12944>
 39. Lin Y, Peng Y, Zhu C, Su Y, Shi Y, Lin Z, Chen J, Cui D. Pretreatment Serum MCP-1 Level Predicts Response to Risperidone in Schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017;29(5):287–294. <https://DOI:10.11919/j.issn.1002-0829.217093>
 40. Lee Wei-Ju, Liao Yi-Chu, Wang Yen-Feng, Lin I-Feng, Wang Shuu-Jiun, Fuh J.L. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-year Follow-up Study. *Sci. Rep.* 2018;8:1280. Published online 2018,19.01. DOI:10.1038/s41598-018-19807-y
 41. Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, Pirro M. The regulation and importance of monocyte Chemoattractant protein-1. *Curr. Opin. Hematol.* 2018;25(1):44–51. <https://DOI:10.1097/MOH.0000000000000389>
 42. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, Jagodzinski L, Michael N, Spudich S, van Griensven F, de Souza M, Kim J, Ananworanich J; RV254/SEARCH 010 Study Group. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2012;206(2):275–282. <https://DOI:10.1093/infdis/jis326>
 43. Williams DW, Calderon TM, Lopez L, Carvallo-Torres L, Gaskill PJ, Eugenin EA, Morgello S, Berman W. Mechanisms of HIV entry into the CNS: increased sensitivity of HIV infected CD14+CD16+ monocytes to CCL2 and key roles of CCR2, JAM-A, and ALCAM in diapedesis. *PLoS One.* 2013;8:e69270. <https://DOI:10.1371/journal.pone.0069270>
 44. Buscemi L, Ramonet D, Geiger JD. Human immunodeficiency virus type-1 protein Tat induces tumor necrosis factor-alpha-mediated neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.* 2007;26:661–670. <https://DOI:10.1016/j.nbd.2007.03.004>
 45. Veenstra M, Williams DW, Calderon TM, Anastos K, Morgello S, Berman JW. FrontlineScience: CXCR7 mediates CD14+CD16+ monocyte transmigration across the blood brain barrier: a potential therapeutic target for NeuroAIDS. *J. Leukoc. Biol.* 2017;102(5):1173–1185. DOI: 10.1189/jlb.3HI0517-167R
 46. Clay CC, Rodrigues DS, Ho YS, Fallert BA, Janatpour K, Reinhart TA, Esser U. Neuroinvasion of fluorescein-positive monocytes in acute simian immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 2007;81:12040–12048. <https://DOI:10.1128/JVI.00133-07>
 47. Eugenin EA, Osiecki K, Lopez L, Goldstein H, Calderon TM, Berman JW. CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 mediates enhanced transmigration of human immunodeficiency virus (HIV)-infected leukocytes across the blood-brain barrier: a potential mechanism of HIV-CNS invasion and NeuroAIDS. *J. Neurosci.* 2006;26(4):1098–106. <https://DOI:10.1523/JNEUROSCI.3863-05.2006>
 48. Avalos CR, Price SL, Forsyth ER, Pin JN, Shirk EN, Bullock BT, Queen SE, Li M, Gellerup D, O'Connor SL, Zink MC, Mankowski JL, Gama L, Clements JE. Quantitation of productively infected monocytes and macrophages of simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Virol.* 2016;90:5643–5656. <https://DOI:10.1128/JVI.00290-16>
 49. Ellery PJ, Tippet E, Chiu YL, Paukovics G, Cameron PU, Solomon A, Lewin SR, Gorro R, Jaworowski A, Greene WC, Sonza S, Crowe SM. The CD16+ monocyte subset is more permissive to infection and preferentially harbors HIV-1 in vivo. *J. Immunol.* 2007;178:6581–6589. <https://DOI:10.4049/jimmunol.178.10.6581>
 50. Fei X, Yuan W, Zhao Y, Wang H, Bai S, Huang Q. Papain Ameliorates the MPAs Formation Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:3632084. DOI: 10.1155/2018/3632084 eCollection 2018.
 51. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2482–2494. <https://DOI:10.1056/NEJMr071014>
 52. Пантелеев МА, Васильев СА, Синауридзе ЕИ, Воробьев АИ, Атауллаханов ФИ. Практическая коагулология (под ред. Воробьева АИ). М.: Практическая медицина. 2010:192. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19504191>

- Panteleyev MA, Vasil'yev SA, Sinauridze YeI, Vorob'yev AI, Ataullakhanov FI. Practical coagulology (Pod red. Vorob'yeva AI) M.: Prakticheskaya meditsina. 2010:192. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=19504191>.
53. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002;288(16):2008–2014. <https://DOI:10.1001/jama.288.16.2008>
 54. Japp AG, Chelliah R, Tattersall L, Lang NN, Meng X, Weisel K, Katz A, Burt D, Fox KA, Feuerstein GZ, Connolly TM, Newby DE. Effect of PSI-697, a novel P-selectin inhibitor, on platelet-monocyte aggregate formation in humans. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(1):e006007.11. <https://DOI:10.1161/JAHA.112.006007>
 55. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox AKA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(18):2166–2171. <https://DOI:10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f>
 56. Dixon DA, Tolley ND, Bemis-Standoli K, Martinez ML, Weyrich AS, Morrow JD, Prescott SM, Zimmerman GA. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling, *J. Clin. Invest*. 2006;116(10):2727–2738. <https://DOI:10.1172/JCI27209>
 57. FcFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus. Med. Rev*. 2015;29:110–119 <https://DOI:10.1016/j.tmr.2014.11.006>
 58. Hui H, Fuller K, Erber WN, Linden MD, Measurement of monocyte-platelet aggregates by Imaging flow cytometry. *Cytometr. Part A*. 2015;87(3):273–278. DOI: 10.1002/cyto.a.22587
 59. Patti G, Grieco D, Dicuonzo G, Pasceri V, Nusca A, Di Sciascio G. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation: Results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57(7):771–778. <https://DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.050>
 60. Williams PC, Coffey MJ, Coles B, Sanchez S, Morrow JD, Cockcroft JR, Lewis MJ, O'Donnell VB. In vivo aspirin supplementation inhibits nitric oxide consumption by human platelets. *Blood*. 2005;106(8):2737–2743. <https://DOI:10.1182/blood-2005-02-0664>
 61. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med*. 2000;62(3):326–36.

Сведения об авторах

Васильева Елена Федоровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-0218-833X
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-1269-679X
E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Information about the authors

Elena F. Vasilyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-0218-833X
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Biochemistry Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-1269-679X
E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Васильева Елена Федоровна/Elena F. Vasilyeva
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Дата поступления 01.04.2020 Received 01.04.2020	Дата рецензии 24.05.2020 Revised 24.05.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---