

УДК 616.155-2:616.831-005.4]-036.12

Э.Ф. Баринов, Т.И. Фабер, Д.И. Гиллер

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

## ТРОМБОЦИТЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

В настоящее время не вызывает сомнений роль тромбоцитов в гемостазе, развитии воспалительной реакции, ремоделировании органов и регенерации тканей, что связывают с широким спектром секретируемых биологически активных веществ. Особый интерес представляет участие клеток крови в поддержании гомеостаза мозга, поскольку установлена возможность взаимодействия тромбоцитов (Тц) с нейронами и глией посредством высвобождения экзосом, микрочастиц, микроРНК и стимуляции разнообразных рецепторов; значимым результатом такого взаимодействия является модуляция когнитивной функции при старении и цереброваскулярной патологии [13]. Выявлен механизм, запускающий дегрануляцию Тц, секрецию нейротрансмиттеров и провоспалительных факторов [5]; таковым оказалось взаимодействие отростков плазмолеммы Тц с нейрональными липидными рафтами, обогащенными гликозиллипидами. Установлено, что хроническое сосудистое поражение мозга сопровождаются гиперактивацией и тромбоцитопозом, причем Тц играют важную роль в формировании бляшек при болезни Альцгеймера [10]. У пациентов с сосудистой деменцией обнаружено взаимодействие между моноцитами и тромбоцитами, причем чувствительность рецепторов данных клеток к бета-амилоидным пептидам снижается [4]. Тц рассматриваются как информативный индикатор дефицита энергообеспечения, процессов развития нейровоспаления и окислительного стресса, возникающих в головном мозге при болезни Альцгеймера [14]. В эксперименте подтверждено, что инъекция АДФ-активированных тромбоцитов индуцирует провоспалительную активацию астроцитов и микроглии посредством лиганда sCD40L [3].

Несмотря на имеющийся в литературе фактический материал, остается малоизученной роль Тц в патогенезе хронической ишемии мозга (ХИМ), что ограничивает возможности таргетной терапии у данного контингента больных.

Гипотеза: поскольку Тц имеют на поверхности плазмолеммы разнообразные рецепторы, то

можно ожидать, что исследование их функциональной активности позволит, во-первых, установить индивидуальные факторы риска развития и прогрессирования ХИМ, во-вторых, оценить спектр секретируемых биологически активных веществ, участвующих во взаимодействии между кровью и структурными элементами нервной ткани мозга.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить кластер функциональной активности рецепторов тромбоцитов при I стадии хронической ишемии мозга.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ, из которых было 8 (29,7%) мужчин (средний возраст –  $47,7 \pm 4,6$  лет (95% ДИ 31-62 года) и 19 (70,4%) женщин в возрасте  $55 \pm 1,8$  лет (95% ДИ 53-56 лет). Все они находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологических отделениях ДОКТМО с 2014 по 2020 год. Наибольшее количество больных – 19 (70,4%) – относилось к средней возрастной категории (51-60 лет).

Анализ функционального состояния Тц проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности: ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд  $\alpha 2$ -адренорецепторов), АДФ (лиганд пуриновых P2Y1 и P2Y12 рецепторов), фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (отражающий взаимодействие Тц и лейкоцитов при реализации нейровоспалительной реакции), растворимый коллаген IV типа

(лиганд GP VI-рецептора, отражающий ремоделирование базальной мембраны стенки сосудов). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ( $\bar{X}$ ) и соответствующей стандартной погрешности ( $m$ ). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального и количественных характеристик). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для анализа связи стадии ХИМ со значением показателей отдельных агонистов были использованы методы парного корреляционного анализа (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена) и построения моделей многофакторной линейной регрессии (обобщенные регрессионные модели), адекватность модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ( $R^2_{adjusted}$ ). Для оценки степени влияния каждого из факторных признаков в многофакторной модели были рассчитаны частные коэффициенты корреляции –  $r_{\text{част}}$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с I стадией ХИМ основу клинической картины составила рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом. Наиболее частыми жалобами пациентов были головная боль, расстройство сна, снижение фона настроения и головокружение.

У пациентов с I стадией ХИМ при использовании КТ и МРТ проявления цереброваскулярной патологии выявлены только у 11,1% пациентов; смещения срединных структур мозга отмечены у 14,8% пациентов, и расширение желудочков мозга – у 11,1% пациентов. Таким образом, косвенные признаки хронического нарушения мозгового кровообращения являются скорее случайными находками при нейровизуализации, чем значимыми диагностическими индикаторами формирующейся патологии головного мозга.

Результаты УЗД брахицефальных артерий свидетельствуют, что на ранних этапах ХИМ ате-

росклеротическое повреждение сосудов встречается редко, хотя утолщение комплекса интима-медиа (более 1,1 мм) стенки экстракраниальных сосудов встречалось у 48,1% обследованных пациентов. Нарушение скорости кровотока в экстракраниальных сосудах регистрировалось у 22,2% обследованных. Асимметрия кровотока в позвоночных артериях достигала 30%, что, вероятно, связано с деформацией позвоночника. Таким образом, нарушение центральной гемодинамики в экстракраниальных сосудах не являлось основополагающим фактором патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения.

При исследовании психоэмоциональных нарушений (шкала HADS) у 25 (92,5%) пациентов выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога. Нередко тревога сочеталась с простыми фобиями – кардио- и панофобиями. Тревожный фон у ряда пациентов отрицательно влиял на выполнение тестовых заданий. При исследовании уровня тревоги с помощью теста Спилбергера у пациентов с I стадией ХИМ выявлено доминирование личностной тревожности над реактивной (реактивная тревожность –  $30,3 \pm 1,5$  балла, личностная тревожность –  $41,2 \pm 2,3$  балла). Уровень тревоги и депрессии, оцененный по шкале HADS, показал, что у больных преобладала субклинически выраженная тревога/депрессия ( $7,5 \pm 1,9$  балла).

При исследовании тромбоцитов выявлено наличие гиперреактивности  $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора, а также нормореактивность P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецептора (см. табл.). Причем активность  $\alpha 2$ -адренорецептора превышала таковую АТ1-рецептора на 12,3% ( $p < 0,001$ ), GPVI-рецептора – на 31% ( $p < 0,001$ ), P2Y-рецепторов – на 41,2% ( $p < 0,001$ ) и ФАТ-рецептора – на 40,7% ( $p < 0,001$ ). Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим является активность  $\alpha 2$ -адренорецептора.

Выявленная гиперреактивность  $\alpha 2$ -адренорецепторов может быть результатом взаимодействия с АТ1-рецептором на клетках-мишенях ( $r_{\alpha 2AP-AT1} = 0,355$ ), что связано с потенцированием эффектов сигнальных путей, которые селективно связаны с членами семейства Gz, но не с членами семейства Gq или G12 [18]. Активация Gz, опосредованная адреналином, ингибирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и способствует активации Rap1B и PI 3-киназы [17], усиливая эффекты других агонистов, в частности ангиотензина [1]. Примечательно, что инфузия адреналина вызывает трех-

**Таблица.**

Кластер активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии (n=27)

Агонист	Среднее значение АТц (%), X±SD	Min –Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	70,2±0,9	66,0-74,0	68,1	72,3
Ан-2 (1,0 мкМ)	62,5±1,3 P <sub>адреналин</sub> <0,001	57,0-70,0	59,5	65,5
Коллаген (1,0 мг/мл)	53,6±1,1 P <sub>Ан-2</sub> <0,001	49,0-62,0	51,0	56,1
АДФ (5 мкМ)	49,7±0,9	45,0-53,0	47,7	51,7
ФАТ(150,0 мкМ)	49,9±0,8	46,0-54,0	48,0	51,8

кратное увеличение продукции тромбоксана тромбоцитов (ТХВ2) [12], усиливает связывание фибриногена тромбоцитов и агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином. Наличие корреляционной связи АТц-индуцированной адреналином и ангиотензином 2 с АД подтверждает активацию и взаимодействие двух систем (РАС и САС), регулирующих АД. В свою очередь, наличие АГ является фактором риска тромбогенеза, а следовательно, и ХИМ. Помимо этого, активация САС связана с реализацией воспаления, в том числе нейровоспаления, путем формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов ( $r\alpha 2AP\text{-Лц}=0,588$ ) [2]. Как следствие, активация лейкоцитов может индуцировать ремоделирование стенки сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции [11]. Это приводит к увеличению проницаемости ГЭБ за счет выделения лейкоцитами активных форм кислорода, протеаз и провоспалительных медиаторов. Кроме того, поражение МЦР, в частности перицитов, приводит к инфильтрации лейкоцитами тканей мозга [15].

Нормореактивность ФАТ-рецептора и сила связи с  $\alpha 2$ -адренорецептором и пуринергическими P2Y-рецепторами ( $r\text{ФАТ-}\alpha 2AP=0,557$ ;  $r\text{ФАТ-АДФ}=0,440$ ) свидетельствует, что при I стадии ХИМ активация нейтрофилов как продуцентов ФАТ в большей степени определяется состоянием САС, чем ишемией мозга. Причем ФАТ-индуцированная активность нейтрофилов связана с ремоделированием БМ микрососудов ( $r\text{ФАТ-GPVI}=0,579$ ), что подтверждает участие лейкоцитов в изменении состава и удельного объема ВКМ [8]. Выявленная сила корреляционной связи между активностью GP-VI- рецепторов и  $\alpha 2$ -адренорецептора ( $r\text{GPVI-}\alpha 2AP=0,543$ ), АТ1-рецептора ( $r\text{GPVI-}\alpha 2AP =0,811$ ) отражает доминирующее влияние РАС по сравнению с САС в ремоделировании БМ сосудов, что может быть связано со стимуляцией микроглии. Таким образом, при ХИМ I стадии выявляется связь между активностью пуриновых P2Y-рецепторов, ФАТ-рецепторов и GP-VI-рецептора.

Известно, что тромбоциты могут принимать участие в развитии разных нейродегенеративных состояний. В связи с этим возникает вопрос: что лежит в основе связи тромбоцитов и нейродегенеративной патологии? Несмотря на различное расположение и функции тромбоцитов и нейронов, тромбоциты и нервные клетки удивительно похожи, что указывает на потенциальный путь перекрестной коммуникации между кровью и мозгом. В частности, межклеточные накопительные компартменты в нейронах, которые содержат нейропептиды, нейроромоны и нейротрансмиттеры, сопоставимы с гранулами тромбоцитов, включая использование аналогичных механизмов доставки везикул. Оба вида гранул несут большое количество биоактивных пептидов, и процессы секреции, специфичные для синапса, наблюдаются как в нейронах [16], так и в тромбоцитах [9]. Это указывает на то, что строгая регуляция избирательного экзоцитоза является консервативным механизмом в обоих типах клеток [6]. Экзоцитоз тромбоцитов и нейронов запускается увеличением внутриклеточной концентрации кальция [7], что приводит к быстрой активации секреторного аппарата. Более того, механизм, посредством которого внутренние везикулы сливаются с плазматической мембраной, является высококонсервативным, происходящим через специфические стыковочные молекулы, такие как SNAREs, VAMPs и синтаксины [7]. Тромбоциты несут несколько нейротрансмиттеров, которые необходимы для межклеточной коммуникации между клетками мозга, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), глутамат, серотонин, адреналин, дофамин и гистамин. Это говорит о том, что тромбоциты могут посылать и получать сигналы в нервную систему и от нее и действовать как важный посредник между мозгом и периферическими органами.

Становится ясно, что не только нейродегенеративные заболевания затрагивают клетки и ткани центральной нервной системы, а и системные влияния играют фундаментальную

роль в развитии и обострении патологий головного мозга. Как обсуждалось выше, тромбоциты представляют особый интерес как важные медиаторы этой двусторонней связи.

## ВЫВОДЫ

Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим явля-

ется активность  $\alpha 2$ -адренорецептора. Наличие такого фенотипа Тц у пациентов группы риска цереброваскулярной патологии свидетельствует о высокой индивидуальной адренореактивности организма, связанной с активацией САС, при этом гиперактивность  $\alpha 2$ -адренорецептора может рассматриваться как компенсаторный нейропротекторный механизм на начальных этапах развития церебральной ишемии.

*Э.Ф. Баринов, Т.И. Фабер, Д.И. Гиллер*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР*

## ТРОМБОЦИТЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Особый интерес представляет участие клеток крови в поддержании гомеостаза мозга, поскольку установлена возможность взаимодействия тромбоцитов с нейронами и глией посредством высвобождения экзосом, микрочастиц, микроРНК и стимуляции разнообразных рецепторов; значимым результатом такого взаимодействия является модуляция когнитивной функции при старении и цереброваскулярной патологии.

Цель работы: изучить кластер функциональной активности рецепторов тромбоцитов при I стадии хронической ишемии мозга.

### Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ.

Анализ функционального состояния тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе хронической ишемии мозга. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с I стадией ХИМ основу клинической картины составила рассеянная органическая

неврологическая симптоматика в сочетании с астено-неврогическим синдромом

У пациентов с I стадией ХИМ при использовании КТ и МРТ проявления цереброваскулярной патологии выявлены только у 11,1% пациентов, смещения срединных структур мозга отмечены у 14,8% пациентов и расширение желудочков мозга – у 11,1% пациентов.

При исследовании психоэмоциональный нарушений (шкала HADS) у 25 (92,5%) пациентов выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога.

При исследовании тромбоцитов выявлено наличие гиперреактивности  $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора, а также нормореактивность P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецептора.

### Выводы

Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим является активность  $\alpha 2$ -адренорецептора. Наличие такого фенотипа Тц у пациентов группы риска цереброваскулярной патологии свидетельствует о высокой индивидуальной адренореактивности организма, связанной с активацией САС.

**Ключевые слова:** ишемия мозга, агрегация тромбоцитов, ренин-ангиотензинная система, симпато-адреналовая система.

*E.F. Barinov, T.I. Faber, D.I. Giller*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR*

## PLATELETS AS A BINDING LINK BETWEEN THE BRAIN AND BLOOD IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA INTRODUCTION

Of particular interest is the participation of blood cells in maintaining homeostasis brain, since it has been established that platelets can interact with neurons and glia through the release of exosomes, microparticles, microRNA and stimulation of various receptors; a significant result of this interaction is the modulation of cog-

nitive function during aging and cerebrovascular pathology [13].

Purpose of the work: to study the cluster of functional activity of platelet receptors in stage I of chronic cerebral ischemia.

### Material and methods

The study was prospective and included 27 patients with clinical, neurological and neuroimaging signs of stage I CCI.

The analysis of the functional state of platelets was carried out *in vitro* at the time of hospitalization of patients before the start of conservative therapy. The study used receptor agonists involved in the pathogenesis of CCI. Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). The analysis was performed using the MedCalc statistical package.

**Results and discussion**

As a result of the studies, it was found that in patients with stage I chronic brain ischemia, the basis of the clinical picture was scattered organic neurological symptoms in combination with asthenoneurotic syndrome.

In patients with stage I chronic brain ischemia, using CT and MRI, manifestations of cerebrovascular pathology were detected only in 11.1% of patients; displacement of the midline structures of the brain was noted in 14.8% of patients and expansion of the ventricles of the brain in

11.1% of patients.

In the study of psychoemotional disorders (HADS scale), anxiety-depressive symptoms were revealed in 25 (92.5%) patients, the clinical picture of which was dominated by unmotivated anxiety.

The study of platelets revealed the presence of hyperactivity of the  $\alpha$ 2-adrenergic receptor and the AT1-receptor, as well as the normoreactivity of the P2Y-receptors, PAF- and GPVI-receptors.

**Conclusions**

The above characteristics of the receptors indicate the presence of the platelets adrenergic phenotype, in which the  $\alpha$ 2-adrenergic receptor activity is dominant. The presence of such a platelets phenotype in patients at risk of cerebrovascular pathology indicates a high individual adrenoreactivity of the body associated with the activation of SAS.

**Key words:** cerebral ischemia, platelet aggregation, renin-angiotensin system, symptho-adrenal system.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Amadio P., Zarà M., Sandrini L., Ieraci A., Barbieri S.S. Depression and Cardiovascular Disease: The Viewpoint of Platelets. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (20): E7560.
2. Barinov E.F. Activity of  $\alpha$ 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31 (5): 711-716.
3. Bhat S.A., Goel R., Shukla R., Hanif K. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension. *Brain Behav Immun.* 2017; 59: 173-189.
4. Defrancesco M., Marksteiner J., Humpel C. Reduced beta-amyloid sensitivity for platelet-monocyte aggregates in EDTA blood of alzheimer patients. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30 (1): 147-152.
5. Dukhinova M., Kuznetsova I., Kopeikina E., Veniaminova E., Yung A.W.Y., Veremeyko T. et al. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury. *Brain Behav Immun.* 2018; 74: 7-27.
6. Canobbio I., Guidetti G.F., Oliviero B., Manganaro D., Vara D., Torti M. et al. Amyloid  $\beta$ -peptide-dependent activation of human platelets: essential role for Ca<sup>2+</sup> and ADP in aggregation and thrombus formation. *Biochem J.* 2014; 462 (3): 513-523.
7. Canobbio I., Visconte C., Momi S., Guidetti G.F., Zarà M., Canino J. et al. Platelet amyloid precursor protein is a modulator of venous thromboembolism in mice. *Blood.* 2017; 130 (4): 527-536.
8. Curaj A., Schumacher D., Rusu M., Staudt M., Li X., Simsekylmaz S. et al. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): E3685.
9. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014; 35 (21): 1365-1372.
10. Humpel C. Platelets: Their Potential Contribution to the Generation of Beta-amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2017; 14 (3): 290-298.
11. Kang L., Yu H., Yang X., Zhu Y., Bai X., Wang R. et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 2488.
12. Laustiola K., Kaukinen S., Seppälä E., Jokela T., Vapaatalo H. Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16

**REFERENCES**

1. Amadio P., Zarà M., Sandrini L., Ieraci A., Barbieri S.S. Depression and Cardiovascular Disease: The Viewpoint of Platelets. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (20): E7560.
2. Barinov E.F. Activity of  $\alpha$ 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31 (5): 711-716.
3. Bhat S.A., Goel R., Shukla R., Hanif K. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension. *Brain Behav Immun.* 2017; 59: 173-189.
4. Defrancesco M., Marksteiner J., Humpel C. Reduced beta-amyloid sensitivity for platelet-monocyte aggregates in EDTA blood of alzheimer patients. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30 (1): 147-152.
5. Dukhinova M., Kuznetsova I., Kopeikina E., Veniaminova E., Yung A.W.Y., Veremeyko T. et al. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury. *Brain Behav Immun.* 2018; 74: 7-27.
6. Canobbio I., Guidetti G.F., Oliviero B., Manganaro D., Vara D., Torti M. et al. Amyloid  $\beta$ -peptide-dependent activation of human platelets: essential role for Ca<sup>2+</sup> and ADP in aggregation and thrombus formation. *Biochem J.* 2014; 462 (3): 513-523.
7. Canobbio I., Visconte C., Momi S., Guidetti G.F., Zarà M., Canino J. et al. Platelet amyloid precursor protein is a modulator of venous thromboembolism in mice. *Blood.* 2017; 130 (4): 527-536.
8. Curaj A., Schumacher D., Rusu M., Staudt M., Li X., Simsekylmaz S. et al. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): E3685.
9. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014; 35 (21): 1365-1372.
10. Humpel C. Platelets: Their Potential Contribution to the Generation of Beta-amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2017; 14 (3): 290-298.
11. Kang L., Yu H., Yang X., Zhu Y., Bai X., Wang R. et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 2488.
12. Laustiola K., Kaukinen S., Seppälä E., Jokela T., Vapaatalo H. Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16

- (6): 473-479.
13. Leiter O., Bernas S.N., Seidemann S., Overall R.W., Horenburg C., Kowal S. et al. The systemic exercise-released chemokine lymphotactin/XCL1 modulates in vitro adult hippocampal precursor cell proliferation and neuronal differentiation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 11831.
  14. Prestia F.A., Galeano P., Martino Adami P.V., Do Carmo S., Castaño E.M., Cuello A.C. et al. Platelets Bioenergetics Screening Reflects the Impact of Brain A $\beta$  Plaque Accumulation in a Rat Model of Alzheimer. *Neurochem Res.* 2019; 44 (6): 1375-1386.
  15. Török O., Schreiner B., Schaffenrath J., Tsai H.C., Maheshwari U., Stifter S.A. et al. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (10): e2016587118.
  16. Van Nostrand W.E., Schmaier A.H., Farrow J.S., Cunningham D.D. Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein. *Science.* 1990; 248 (4956): 745-748.
  17. Woulfe D., Jiang H., Mortensen R., Yang J., Brass L.F. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002; 277 (26): 23382-23390.
  18. Yang J., Wu J., Jiang H., Mortensen R., Austin S., Manning D.R. et al. Signaling through Gi family members in platelets. Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46035-46042.
- (6): 473-479.
13. Leiter O., Bernas S.N., Seidemann S., Overall R.W., Horenburg C., Kowal S. et al. The systemic exercise-released chemokine lymphotactin/XCL1 modulates in vitro adult hippocampal precursor cell proliferation and neuronal differentiation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 11831.
  14. Prestia F.A., Galeano P., Martino Adami P.V., Do Carmo S., Castaño E.M., Cuello A.C. et al. Platelets Bioenergetics Screening Reflects the Impact of Brain A $\beta$  Plaque Accumulation in a Rat Model of Alzheimer. *Neurochem Res.* 2019; 44 (6): 1375-1386.
  15. Török O., Schreiner B., Schaffenrath J., Tsai H.C., Maheshwari U., Stifter S.A. et al. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (10): e2016587118.
  16. Van Nostrand W.E., Schmaier A.H., Farrow J.S., Cunningham D.D. Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein. *Science.* 1990; 248 (4956): 745-748.
  17. Woulfe D., Jiang H., Mortensen R., Yang J., Brass L.F. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002; 277 (26): 23382-23390.
  18. Yang J., Wu J., Jiang H., Mortensen R., Austin S., Manning D.R. et al. Signaling through Gi family members in platelets. Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46035-46042.