

Received: 2013.07.05
Accepted: 2014.12.29
Published: 2015.05.17

Rola płytek krwi w zakażeniach*

The role of blood platelets in infections

Bartłomiej Micota, Beata Sadowska, Barbara Różalska

Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Płytki krwi są kojarzone z ich główną funkcją, tj. utrzymaniem prawidłowego przepływu krwi oraz procesem krzepnięcia, chociaż wiadomo, że wykazują również aktywność biologiczną w innych ważnych procesach, np. w rozwoju nowotworów, w stanach zapalnych o różnym podłożu oraz w chorobach infekcyjnych. Podczas zakażenia płytki krwi, dzięki swoistym receptorom TLR (Toll-like receptor), rozpoznającym wzorce molekularne związane z patogenami – (PAMPs) (pathogen associated molecular patterns), są aktywowane obecnością mikroorganizmów lub substancjami uwalnianymi przez uszkodzone komórki/tkanki. Dalsza aktywność przeciwdrobnoustrojowa płytek opiera się na ich zdolności do fagocytozy, generowania reaktywnych form tlenu – ROS (reactive oxygen species) oraz syntezy, magazynowania i uwalniania białek/peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Innym, zachodzącym jednocześnie mechanizmem działania trombocytów w zakażeniach ostrych, jest ich aktywność immunomodulacyjna. Jest oparta m.in. na zdolności wydzielania przez płytki czynników chemotaktycznych, pozwalających na gromadzenie się w miejscu infekcji profesjonalnych komórek immunokompetentnych, wzmacniając tym samym skuteczną eradykację czynnika zakaźnego. Natomiast w zakażeniach przewlekłych płytki krwi, dzięki wydzielaniu licznych czynników wzrostowych i cytokin, wspomagają mechanizmy odporności nabytej. Ich aktywność polega na przyspieszaniu dojrzewania komórek dendrytycznych i innych komórek prezentujących antygeny, stymulowaniu limfocytów B do przekształcenia się w aktywne plazmocyty wytwarzające immunoglobuliny oraz nasileniu aktywności limfocytów T. Niestety, w pewnych sytuacjach (przy istnieniu określonych czynników ryzyka) interakcje drobnoustrojów z płytkami krwi mogą być przyczyną powstawania patologii w obrębie układu krwionośnego, czasem o wymiarze ogólnoustrojowym.

Słowa kluczowe:

płytki krwi • zapalenie • aktywność przeciwdrobnoustrojowa • immunomodulacja • infekcyjne zapalenie wsierdza

Summary

Platelets are primarily associated with their main function, hemostasis, although it is known that these cells also exhibit biological activity in cancer progression, inflammation and infectious processes. During infection platelets, due to the expression of specific receptors – Toll-like receptors (TLRs) – which recognize molecular patterns associated with pathogens – pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) – are activated by the presence of microorganism components and/or substances released from damaged cells/tissue. Further antimicrobial activity of platelets is based on their capacity for phagocytosis, generation of reactive oxygen species (ROS), and the synthesis, storage and release of proteins/peptides with antimicrobial activity. Another mechanism of platelet action is their immunomodulatory activity. It is based mainly on the ability to secrete chemotactic factors allowing the accumulation of professional immunocompetent cells at the site of infection, thus enhancing the effective eradication of an infectious agent. In chronic infections, platelets, due to release of numerous growth factors and various cytokines, support mechanisms of acquired immunity. They accelerate the maturation of dendritic cells, stimulate B cells to be immunoglobulin-producing plasma cells

*Praca częściowo finansowana z grantu NCN nr 2013/09/N/NZ6/00826.

Keywords:	and potentiate the activity of T cells. Unfortunately, in certain situations (the existence of specific risk factors) the interaction of microorganisms with activated platelets may also be the cause of pathology within the cardiovascular system. platelets • inflammation • hemostasis • antimicrobial activity • immunomodulation • infective endocarditis.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1153073
Word count:	4216
Tables:	–
Figures:	–
References:	52

Adres autorki: prof. dr hab. Barbara Różalska, Pracownia Biologii Zakażeń, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; e-mail: rozab@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ADP** – adenosyno-5'-difosforan (adenosine diphosphate), **CD** – antygen różnicowania komórkowego (cluster of differentiation), **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epithelial growth factor), **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule), **IZW** – infekcyjne zapalenie wsierdzia, **PMP** – płytkowe białka bakteriobójcze (platelet microbicidal proteins), **KD** – komórka dendrytyczna, **LPS** – lipopolisacharyd, **LTA** – kwas lipoteichoowy (lipoteichoic acid), **PAMPs** – molekularne wzorce związane z patogenami (pathogen-associated molecular patterns), **PMN** – leukocyty wielojądrzaste (polymorphonuclear leukocytes), **PSGL-1** – glikoproteinowy ligand 1 dla P-selektyny (P-selectin glycoprotein ligand-1), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **SIPMP** – inhibitor wydzielania płytkowych białek bakteriobójczych (secretory inhibitor of platelet microbicidal protein), **TF** – czynnik tkankowy (tissue factor), **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor), **vWF** – czynnik von Willebranda (von Willebrand factor).

CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA PŁYTEK KRWI

Płytki krwi (PLC, platelet cells), inaczej trombocyty, są najmniejszymi bezjądrowymi komórkami krwi obwodowej człowieka, powstającymi przez fragmentację cytoplazmy megakariocytów szpiku kostnego. W fazie spoczynku komórki te, o średnicy 2-4 µm, mają postać dwuwypukłego dysku, natomiast po aktywacji ich kształt zmienia się na kulisty z licznymi pseudopodiami [3,9,21,43,51]. Płytki krwi odgrywają główną rolę w procesach krzepnięcia i w utrzymaniu prawidłowej hemostazy i homeostazy organizmu. Na ten temat opublikowano wiele publikacji przeglądowych, w związku z powyższym autorzy skupią się tylko na omówieniu udziału płytek krwi w procesach zachodzących podczas zakażenia.

Płytki krwi oprócz podstawowych organelli komórkowych zawierają w cytosolu liczne ziarnistości, wśród których należy wymienić cztery typy o podstawowym znaczeniu: α-granule, granule o zwiększonej gęstości, tzw. granule gęste, lizosomy oraz peroksyosomy [24]. Najlicniejszą grupę ziarnistości w komórce (prawie 10% całej objętości) stanowią α-granule - ich liczba przeciętnie wynosi 50-80, a wielkość waha się 200-500 nm. Mimo małych rozmiarów α-granule zawierają wiele cząsteczek istotnych dla funkcjonowania płytek oraz ich wielokierunkowej roli w organizmie, m.in. białka adhezyjne, cytokiny, czynniki

wzrostu, chemokiny, białka o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i inne. Granule gęste są mniej liczne i stanowią zaledwie 1% całej objętości komórki [3]. W swoim wnętrzu zawierają nukleotydy, aminy oraz dwuwartościowe kationy. Lizosomy i peroksyosomy pełnią typowe funkcje w komórce przez syntezę i magazynowanie swoistych enzymów. Po aktywacji płytek cała zawartość wewnątrzkomórkowych granul jest uwalniana do środowiska zewnątrzkomórkowego [24,51].

Udział płytek krwi w koordynacji procesu hemostazy i aktywacji reakcji zapalnej wymaga, oprócz aktywności wydzielniczej, także bezpośredniego kontaktu PLC z innymi komórkami (w tym głównie z komórkami śródbłonki naczyń krwionośnych, neutrofilami oraz makrofagami), a także ich odpowiedzi na czynniki endogenne (np. cytokiny, tkankowe aktywatory PLC) i egzogenne (np. wzorce molekularne drobnoustrojów, PAMPs). Uczestniczą w tym liczne powierzchniowe receptory płytek, takie jak selektyny. Te ostatnie są grupą białek obecnych na wielu typach komórek, będących integralną częścią układu krwionośnego i immunologicznego, w tym na płytkach krwi, komórkach śródbłonki oraz leukocytach [43,51,52]. Selektyna P (CD62P), zwana jest selektyną płytkową, jej ekspresja zachodzi po aktywacji PLC w ciągu niecałej minuty, dzięki stałej obecności wewnątrz komórki, uwalniania z granul-α i transpor-

towania na powierzchnię. Na aktywowanych płytkach krwi występuje około 10 000 cząsteczek selektyny P, co zapewnia jej efektywną wielokierunkową funkcję biologiczną. Ligandami dla CD62P są różne cząsteczki, takie jak glikoproteinowy ligand 1 selektyny P (PSGL-1; CD15), glikoproteina GPIb/IX/V, cząsteczka CD34, sulfatydy, molekuly GlyCAM-1 i MadCAM-1. Ligand PSGL-1 jest jednak najważniejszy ze względu na obecność na wielu komórkach immunokompetentnych - monocytach, neutrofilach, limfocytach Th1 i płytkach krwi [30,36,44]. Bardzo ważnym typem receptora płytkowego jest należący do rodziny integrzyn GPIIb/IIIa - najpowszechniejsza glikoproteina obecna na powierzchni błony komórkowej trombocytów i megakariocytów. Z danych doświadczalnych wynika, iż jest to istotny receptor z punktu widzenia agregacji oraz interakcji płytek krwi z neutrofilami, głównymi komórkami nieswoistej odporności przeciwzakaznej. Po aktywacji receptor ten może wiązać rozpuszczalne ligandy macierzy zewnątrzkomórkowej, takie jak fibrynogen, fibronektyna, kolagen, czynnik von Willebranda (vWF), witronektyna czy trombospondyna [5,6,35,51]. Należy zaznaczyć, iż również liczne drobnoustroje wykazują powinowactwo do tych samych ligandów osoczwych. Na powierzchni trombocytów są też obecne receptory FcγRIIa mające zdolność wiązania fragmentu Fc przeciwciała klasy IgG oraz wiele receptorów zaangażowanych dodatkowo w rozpoznawanie agonistów aktywujących PLC do pełnienia fizjologicznych funkcji komórki. Wśród nich można wymienić receptory dla licznych rodzajów chemokin/cytokin oraz grupę receptorów uczestniczących w aktywacji płytek, tworzeniu agregatów oraz ich adhezji [1,4,5,6,48,51].

Płytki krwi, oprócz innych komórek zarówno immunokompetentnych, jak i niezaangażowanych bezpośrednio w odporność organizmu gospodarza, mają na swojej powierzchni wiele receptorów Toll-podobnych (TLR). TLR są rodziną receptorów odporności wrodzonej, pośredniczących w odpowiedzi gospodarza na infekcje przez rozpoznawanie PAMPs mikroorganizmów. Na płytkach krwi wykazano silną ekspresję receptorów TLR2, TLR4, TLR9 oraz nieco słabszą receptorów TLR1, TLR6 i TLR8. Główną rolę w aktywacji funkcji płytek odgrywa receptor TLR4, który rozpoznaje m.in. lipopolisacharyd (LPS) będący składnikiem ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych, a także receptor TLR2, zdolny do rozpoznawania komponentów ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich – głównie kwasu lipoteichojowego (LTA) [5,10,19,47].

PŁYTKI KRWI W ZAKAŻENIACH

Zgodnie z tematem pracy, szczególną uwagę zwrócono na interakcje płytek krwi z drobnoustrojami, omówiono kilka przykładów ich udziału w patogenezie wybranych typów zakażeń miejscowych i uogólnionych. Nie ulega wątpliwości, że płytki krwi odgrywają ważną rolę w obronie przeciwinfekcyjnej gospodarza – są pierwszymi i jednymi z najliczniej gromadzących się w miejscu infekcji komórek. Mają zdolność do inte-

rakcji z wieloma rodzajami patogenów - wirusami, bakteriami, grzybami i pierwotniakami. Mimo iż pierwsze doniesienia o antybakteryjnych właściwościach PLC odnotowano już ponad 120 lat temu, dokładny mechanizm nie został jeszcze poznany. Dowiedziono eksperymentalnie, że płytki krwi wykazują bezpośrednią aktywność bójczą w stosunku do drobnoustrojów oraz pełnią rolę immunomodulacyjną, nasilając aktywność przeciwdrobnoustrojową komórek zaliczanych do klasycznego układu odpornościowego [3,13,49,50]. Podczas rozwoju zakażenia najczęściej dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, którego skutkiem są zmiany ekspresji dotyczące zarówno liczby, jak i rodzaju białek powierzchniowych oraz profilu czynników wydzielanych przez komórki endotelium. Wśród nich znajdują się m.in. kolagen, fibronektyna, laminina, vWF, witronektyna czy trombina, dla których swoiste receptory znajdują się na powierzchni płytek. Na komórkach śródbłonna dochodzi również do ekspresji selektyny P i wydzielania rozmaitych agonistów promujących aktywację płytek [42]. Powyższe sygnały są wystarczające do wzmożonej rekrutacji i ujawnienia się aktywności płytek krwi. Po pojawieniu się w miejscu infekcji trombocytów na ich powierzchni szybko dochodzi do ekspresji receptorów TLR wywołanej przez oddziaływanie z wzorcami molekularnymi patogenów - PAMPs. Warto podkreślić, iż same drobnoustroje mają też zdolność do przylegania, agregacji i tym samym aktywacji płytek [13,17,25,48,49]. Wymienia się zazwyczaj trzy podstawowe mechanizmy interakcji płytek z drobnoustrojami:

- a) bezpośrednie wiązanie bakterii do receptorów płytkowych;
- b) wiązanie drobnoustrojów za pośrednictwem białek osocza;
- c) interakcje płytek z produktami drobnoustrojów (toksynami, inwazyjnymi) [11,18,19,29,32].

Ekspresja na powierzchni płytek receptora FcγRIIa oraz posiadanie cytoplazmatycznych ziarnistości lizosomalnych sugeruje zdolność płytek do fagocytozy, która w wielu przypadkach nie jest jednak skuteczna. Zasadnicze mechanizmy biobójczej aktywności płytek obejmują raczej magazynowanie i wydzielanie licznych peptydów kationowych oraz syntezę reaktywnych form tlenu (ROS) [5,50]. Wydaje się, że to właśnie peptydy/białka mikrobójcze (PMP) odgrywają najważniejszą rolę w obronie przeciwdrobnoustrojowej gospodarza, realizowanej przez płytki krwi. W ich skład wchodzi m.in. β-lizyna, trombocydyna, trombo-defensyna i tPMP. Peptydy te są uwalniane w miejscu infekcji i wykazują biobójczą aktywność przeciwko wielu typom patogenów [16,30,33]. Yeaman i wsp. udowodnili, że PMP wykazują działanie biobójcze w stosunku do *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*, a także zmniejszają przyleganie tych patogenów do płytek, działając zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z antybiotykami [50]. Również w naszych badaniach wykazano synergistyczne działanie bójcze lizatów płytkowych z antybiotykami należącymi do różnych grup terapeutycznych, wobec *S. aureus* [37].

Rola płytek krwi w zakażeniach przejawia się również przez wspieranie mechanizmów obronnych gospodarza wskutek promowania odporności zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Przykładem jest ekspresja CD40L na powierzchni aktywowanych płytek, która przyspiesza dojrzewanie komórek dendrytycznych (KD), nasila wytwarzanie przeciwciał IgG oraz wzmacnia funkcje efektorowe limfocytów T. Liczne inne składniki płytkowych ziarnistości wydzielane do otoczenia działają chemotaktycznie na komórki immunologicznie kompetentne (monocyty, makrofagi, bazofile, komórki natural killer czy neutrofile), przyspieszając tym samym eradykację czynnika zakaźnego [43].

Niezależnie od nasilenia i zakresu infekcji jej następstwem jest rozwój reakcji zapalnej w unaczynionych tkankach, będąc skutkiem bezpośredniej lub pośredniej cytotoksyczności niektórych produktów drobnoustrojów. Jak wspomniano wcześniej, płytki krwi są pierwszymi komórkami gromadzącymi się w miejscu przerwania ciągłości naczyń krwionośnych. Odgrywają tam główną rolę w inicjacji i rozwoju procesu zapalnego uwalniając mediatory zapalenia (histamina, serotonina), a także prozapalne chemokiny/cytokiny. Rola płytek w zapaleniu nie kończy się na fazie sekrecji magazynowanych produktów. Przez wzmożoną ekspresję wielu receptorów płytki krwi regulują tempo i nasilenie rekrutacji i aktywność leukocytów oraz promują wzajemną aktywację i wzmożenie zapalnego fenotypu każdej innej komórki znajdującej się w miejscu uszkodzenia tkanki [3,10,29,39,43]. Jednym z ważnych etapów reakcji zapalnej, z punktu widzenia udziału płytek krwi w tym procesie, jest ich interakcja z komórkami śródbłonna naczyniowego. Interakcje te mogą zachodzić bezpośrednio przez swoiste receptory i ich ligandy na obu typach komórek lub z udziałem cząsteczek pośredniczących. Badania *in vitro* i *in vivo* udowodniły, że płytki (niezależnie od stopnia ich aktywacji) mają zdolność do chwilowego przylegania do aktywowanych komórek śródbłonna. W procesie tym uczestniczy selektyna P obecna na komórkach śródbłonna oraz jej ligand PSGL-1 czy G1b płytek, ale także selektyna P ekspresjonowana na aktywowanych płytkach krwi i odpowiedni ligand (PSGL-1) na komórkach śródbłonna. Białka/glikoproteiny, takie jak fibrynogen, fibronektyna, witronektyna, vWF, uczestniczą w tworzeniu krzyżowych mostów między płytkowym receptorem GPIIb/IIIa i śródbłonkową integryną $\alpha_v\beta_3$ czy ICAM-1 [3,51] i jak wcześniej wspomniano, stanowią również punkt docelowego wiązania licznych drobnoustrojów.

Selektyna P – jeden z ważniejszych receptorów płytek, uczestniczy również w ich interakcjach z komórkami immunokompetentnymi. Na powierzchni leukocytów (monocytów, neutrofilów i limfocytów) w razie zaistnienia np. infekcji, dochodzi do ekspresji liganda PSGL-1. Interakcje z leukocytami wielojądrzastymi (PMN) oraz monocytami mogą zachodzić także z udziałem fibrynogenu. Fibrynogen jest przyłączany przez receptor GPIIb/IIIa obecny na powierzchni płytek i przez recep-

tor CD11b/CD18 obecny na powierzchni leukocytów. Tym samym płytki krwi mają zdolność do wyłapywania komórek krążących w naczyniach krwionośnych, umożliwiając im toczenie (rolling) oraz zatrzymując je w pobliżu aktywnych komórek śródbłonna. Interakcje te powodują aktywację leukocytów skutkującą wydzielaniem prozapalnych chemokiny i cytokin, ekspresją dodatkowych receptorów, proteaz oraz czynników prozakrzepowych. Płytki ulegając dalszej aktywacji również wydzielają chemokiny działające chemotaktycznie na leukocyty, a także wzmacniające ich przyleganie do komórek śródbłonna [3,42,51]. Nie zawsze jednak takie oddziaływanie są korzystne dla organizmu gospodarza.

UDZIAŁ PŁYTEK KRWI W GOJENIU RAN, W TYM ZAKAŻONYCH

Niezależnie od pierwotnej przyczyny, wskutek urazu i powstania rany dochodzi do przerwania ciągłości skóry, błon śluzowych czy innej tkanki oraz uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i wypływu krwi [26]. Jest to sygnałem do natychmiastowego uruchomienia procesów naprawczych. Gojenie rany jest dobrze zorganizowaną i precyzyjnie regulowaną sekwencją procesów, obejmujących fazę zapalną, proliferacyjną oraz fazę różnicowania, polegającą na regeneracji naczyń krwionośnych i epitelializacji ubytku. Początkowym etapem jest uszczelnienie uszkodzonych naczyń krwionośnych i zahamowanie dalszego wypływu krwi. Pierwszymi komórkami pojawiającymi się w miejscu uszkodzenia ciągłości tkanki są płytki krwi, aktywowane przez cząsteczki uwalniane z uszkodzonego śródbłonna. Skrzep powstaje w wyniku krzyżowego połączenia trombocytów z fibryną powstałej z enzymatycznego rozszczepienia fibrynogenu z udziałem trombin. Utworzony włóknik zawiera również małe ilości innych białek osocza, takich jak fibronektyna, witronektyna i trombospodyna. Z płytkowych granul- α są uwalniane cytokiny, chemokiny oraz liczne czynniki wzrostu. Dwa z nich, płytkowy czynnik wzrostu PDGF oraz TGF- β , działają najsilniej chemotaktycznie ściągnając do miejsca uszkodzenia tkanek komórki immunokompetentne, w tym grupę profesjonalnych fagocytów - neutrofile i makrofagi. Od prawidłowej funkcji płytek krwi zależy więc w dużej mierze dalszy ciąg zdarzeń, chociaż ukierunkowany ruch leukocytów uwarunkowany jest również ewentualną obecnością drobnoustrojów oraz działaniem mediatorów pochodzących z uszkodzonych komórek śródbłonna. Na tym etapie w ranie rozwija się miejscowa reakcja zapalna i fagocytoza martwiczych tkanek oraz drobnoustrojów [44]. Rana ulega lub powinna ulec oczyszczeniu i przy prawidłowym przebiegu procesu gojenia może zostać „przemodelowana”. Fibroblasty aktywowane cytokinami wydzielanymi przez komórki żerne wytwarzają kolagen, kwas hialuronowy oraz glikozaminoglikany. Dochodzi do rearanżacji struktury wnętrza rany, które wypełnia się nowo powstałą tkanką zastępczą – ziarniną. Następnym etapem gojenia rany jest proliferacja i migracja mięśni gładkich oraz keratynocytów. Rozpoczyna się proces angiogenezy prowadzący do odtworzenia naczyń krwionośnych, dostarczających tlen oraz składniki odżywcze do gojącej się

rany. Następstwem chemotaksji i proliferacji komórek nabłonkowych jest reepitelializacja i zamknięcie rany. Ostatnim etapem jest „remodeling” rany, w którym zachodzi proces apoptozy komórek (miofibroblastów i komórek żernych), wzmacniania usieciowania włókien kolagenu i powstania blizny. Ten etap rozpoczyna się zwykle około 21 dnia od powstania rany i trwa, zależnie od typu urazu i jego rozmiaru [8,22,26,27].

Z powodu uwarunkowań biochemiczno-immunologicznych rany, szczególnie te trudno gojące się (rany odleżynowe, „stopa cukrzycowa”, owrzodzenia żyłne podudzi, owrzodzenia nowotworowe), są „idealnym” środowiskiem dla drobnoustrojów. Stanowią szerokie wrota zakażenia, są tam łatwo dostępne składniki odżywcze, a zalegająca warstwa martwiczej tkanki jest dogodną powierzchnią do ich adhezji. W wyniku namnażania drobnoustrojów w miejscach braku lub osłabienia nadzoru immunologicznego, tworzące się owrzodzenie i okoliczne tkanki mogą nabrać cech rany zakażonej. Rodzaj czynników etiologicznych tego typu zakażeń w dużym stopniu zależy od umiejscowienia rany, jej pierwotnej przyczyny i wydolności układu odpornościowego. Najczęściej są to zakażenia wielogatunkowe, z wielce niedoszacowanym ilościowo udziałem bakterii beztlenowych i grzybów. Dominujące gatunki to przedstawiciele rodzajów *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bacteroidales*, *Peptoniphilus*, *Finegoldia*, *Candida* [8].

Można zadać pytanie dlaczego, jeśli nie podejmie się radykalnych działań terapeutycznych, proces gojenia przewlekle zakażonych ran jest upośledzony? Analiza stanu wydolności mechanizmów odpornościowych realizowanych w warunkach „normalnego” zakażenia ostrego i zakażenia przewlekłego wykazuje, że w tym drugim przypadku komórki ewolucyjnie przeznaczone do naprawy uszkodzeń (fibroblasty) proliferują i migrują słabiej, komórki śródbłonna naczyń wytwarzają mniej enzymów i czynników wzrostu, a ich proliferacja i migracja jest osłabiona. Niezwykle ważna w procesie gojenia ran skóry aktywność keratynocytów okazuje się niewystarczająca; syntetyzują np. zdecydowanie mniej cytokin, w związku z tym słabiej migrują i proliferują. Ponadto w ognisku rany zakażonej przewlekle wzrasta (kilkudziesięciokrotnie) synteza metaloproteaz eukariotycznych oraz wytwarzanie cytokin prozapalnych: IL-1, TNF-alfa, IFN-gamma, pogłębiające stan zapalny. A synteza tkankowych inhibitorów proteaz niezbędnych do prawidłowego przebiegu procesu naprawczego jest osłabiona. Obniża się również poziom aktywnych czynników wzrostu (płytkowych, śródbłonkowych) i niektórych cytokin, powodując zmniejszenie ekspresji wielu receptorów komórkowych niezbędnych do nabycia efektorowej immunokompetencji właściwych komórek. Większość niedoborów wynika z zaburzenia funkcji głównych rodzajów komórek naprawczych – obniżonej zdolności fagocytarnej i wydzielniczej leukocytów, ograniczonej aktywności wydzielniczej komórek śródbłonna oraz upośledzonej regulatorowej roli płytek krwi, opisa-

nej wyżej. Niewątpliwie zaznacza się w tym przypadku aktywność immunomodulacyjna produktów drobnoustrojów kolonizujących ranę, uwalnianie enzymów, toksyn i elementów strukturalnych ich ściany komórkowej [8,26,39]. Temu problemowi należałoby poświęcić osobne obszerne opracowanie, którego temat wykracza poza założone ramy prezentowanej pracy.

INTERAKCJE PŁYTEK KRWI Z DROBNOUSTROJAMI W PATOGENEZIE INFEKCYJNEGO ZAPALENIA WSIEDZIA

Interakcje między drobnoustrojami chorobotwórczymi a płytkami krwi wydają się podstawowe w zrozumieniu rozwoju omówionych zakażeń miejscowych, ale i ogólnoustrojowych. *Staphylococcus aureus* jest drobnoustrojem, który skupia uwagę klinicystów i mikrobiologów, ze względu na znaczący udział w wielu chorobach i wysokiego stopnia lekooporność. Drobnoustrój ten zawiera ogromną liczbę bioaktywnych struktur powierzchniowych, a także jest zdolny do wydzielania wielu białek (enzymów inwazyjnych i toksyn) umożliwiających skuteczną kolonizację tkanek. *S. aureus* jest główną przyczyną wielu rodzajów zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych, dotyczących skóry i tkanek miękkich, a także zmian zagrażających życiu - chorób inwazyjnych, takich jak bakteremia, sepsa, zapalenie szpiku, płuc, czy infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW) [8,45].

Tworzenie agregatów składających się z płytek krwi, fibryny i bakterii w tkance wsierdzia jest typowym objawem IZW. Mikroorganizmy, w tym gatunki z rodzaju *Staphylococcus* i *Streptococcus*, które są zdolne do wiązania fibrynogenu/fibryny, mające aktywność prokoagulacyjną, łatwo tworzące agregaty/biofilmy i wchodzące w interakcje z płytkami krwi, odgrywają główną rolę w patogenzie tej choroby. Infekcyjne zapalenie wsierdzia należy do groźnych, często śmiertelnych chorób układu krążenia, które mimo postępu medycyny nadal stanowi poważny problem współczesnej medycyny, zarówno pod względem skutecznej diagnostyki jak i leczenia. Infekcyjne zapalenie wsierdzia dotyka w skali światowej 2-6 osób/100 tys. ludzi rocznie. Grupami ryzyka są osoby starsze, narkomani, pacjenci hospitalizowani, poddawani hemodializom, osoby z protezami wewnątrznaczyniowymi, protezami zastawek serca, itp. Ostatnie dane epidemiologiczne wskazują jednak na wzrastający udział w powyższych statystykach ludzi młodych, cieszących się do tej pory dobrym zdrowiem. Infekcyjne vegetacje składające się z zakrzepów płytkowych, mas bakteryjnych i białek osocza powstają najczęściej na wsierdzu (na zastawce mitralnej bądź aortalnej), chociaż IZW może obejmować również duże naczynia klatki piersiowej, takie jak aorta czy tętnica płucna. Zakażenie może się rozwijać także na powierzchni biomateriałów, m.in. wszczepionych zastawek, protez naczyniowych czy rozruszników serca [12,14,45].

Czynniki etiologiczne IZW mogą się przedostawać do krwiobiegu egzogennie podczas zabiegów tatuowania, piercingu, także z miejsc fizjologicznie jałowych pod-

czas np. interwencji dentystycznych (ekstrakcja zęba), ale nawet podczas zwykłego szczotkowania zębów czy żucia gumy [2,12,14,38,44,45]. Po przedostaniu się drobnoustrojów do krwiobiegu (zwłaszcza przy istnieniu dodatkowych czynników ryzyka), podczas pierwszych etapów zakażenia tkanek serca dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonka. Zapoczątkowuje to powstanie stanu zapalnego promowanego przez płytki krwi. Dochodzi do wzmożonego toczenia się i przylegania leukocytów oraz nasilonej aktywacji miejscowych białek układu krzepnięcia, skutkującej powstawaniem tworów (wegetacji) złożonych z włókniaka/płytek krwi. Adhezja drobnoustrojów do tych struktur, ich propagacja i tworzenie koagregatów zwykle nasila procesy zapalne. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi IZW są paciorkowce (w tym: *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*), gronkowce (*S. epidermidis* i *S. aureus*) oraz enterokoki (*E. faecalis*). Wszystkie wchodzi w skład mikrobiomu skóry, błon śluzowych jamy ustnej oraz górnych dróg oddechowych i są odpowiedzialne za ponad 80% przypadków IZW. Wymienia się również pałeczki Gram-ujemne (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus* spp. i inne), a także grzyby (*C. albicans*), odpowiedzialne raczej za tzw. późne IZW, przy istnieniu czynnika ryzyka w postaci protez zastawek i innych protez naczyniowych [2,12,14,41].

Agregacja płytek powoduje tworzenie płytkowo-fibrynowych złożeń chroniących drobnoustroje przed antybiotykami i mechanizmami odporności nieswoistej i swoistej, co może pogorszać zmiany miejscowe. W miarę rozwoju procesu zapalnego i rozrostu wegetacji może dojść do ich reorganizacji, zwłóknienia i zwapnienia bądź do miejscowego wykrzepiania i narastania wegetacji (zwłaszcza w przypadku rozwoju czynnych infekcji). Za stan wzmożonej nadkrzepliwości odpowiada uszkodzony śródbłonek oraz aktywowane płytki krwi [12,49]. Odrywające się wegetacje oraz ogólnoustrojowy stan nadkrzepliwości prowadzi do groźnych, często śmiertelnych powikłań - zatorowości włosowatych naczyń krwionośnych oraz uszkodzeń innych narządów. Do najpoważniejszych zmian patologicznych można zaliczyć zakrzepy w obrębie OUN, zawały serca, uszkodzenie nerek i śledziony [2,12,14]. Leczenie IZW opiera się na klasycznej antybiotykoterapii, a jej program jest uzależniony od rodzaju czynnika etiologicznego, postaci klinicznej i przebiegu choroby. Często niezbędna jest interwencja chirurgiczna polegająca na usunięciu powstałej wegetacji. Dodatkowo u chorych z IZW należy zawsze stosować leczenie przeciwzakrzepowe ograniczające możliwość wystąpienia powikłań [2,14]. Mimo dobrze poznanej etiologii i opracowanych procedur terapeutycznych IZW nadal jest obarczone dużą śmiertelnością wynoszącą 16-25% [12,23].

Aktywność *S. aureus*, w aspekcie patogenezy infekcyjnego zapalenia wsierdza, jest wielokierunkowa i prowadzi albo do tworzenia się skrzepu (głównie ze względu na bezpośrednie oddziaływanie białek powierzchniowych i aktywność koagulacyjną) bądź do fibrynolizy (ze

względem na właściwości stafilokinazy). Te dwa procesy mogą być istotne, odpowiednio, w pierwszym etapie, tj. w tworzeniu zmian zakrzepowych z bakterii - wegetacji w tkankach serca i do ich oderwania się w następnym etapie, co jest główną przyczyną powikłań. Kilka rodzajów gronkowcowych adhezyn, należących do MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix), takich jak czynnik skupiania A (ClfA), czy białko wiążące fibronektynę (FnBP) wydają się promować adhezję i aktywację płytek krwi. ClfA uczestniczy w agregacji gronkowców w obecności fibrynogenu/fibryny (np. w krwi, w miejscu uszkodzenia śródbłonka lub innych tkanek), co zmniejsza zdolność do fagocytozy i może się przyczyniać do wzrostu śmiertelności w czasie ogólnoustrojowych zakażeń gronkowcowych. ClfA również bierze udział w adhezji tych bakterii na powierzchni komórek pokrytych fibrynogenem/fibryną, w tym do komórek śródbłonka, czy płytek krwi. Podobną funkcję pełni białko wiążące fibronektynę i inne białka ECM (Fnbp). Zarówno ClfA jak i Fnbp tworzą białkowe mosty międzykomórkowe z udziałem fibrynogenu, fibryny oraz trombospondyny z glikoproteiną IIB/IIIa (GP IIB/IIIa) obecną na płytkach krwi [4,31,34,40,41]. Gronkowcowe białko A (SpA) ściany komórkowej jest opisywane jako jedno z najbardziej istotnych struktur powierzchniowych, umożliwiających *S. aureus* unikanie mechanizmów odporności. Białko to zasadniczo działa jako antyopsonina, wiążąca fragment Fc przeciwciał klasy IgG. Jednak SpA wchodzi również w interakcje z kilkoma innymi białkami/cząsteczkami gospodarza, w tym z czynnikiem von Willebranda (vWF), receptorem gC1qR/p33 oraz z receptorem czynnika martwicy nowotworów 1 (TNFR1). To sprawia, że SpA jest wszechstronnym czynnikiem, wpływającym na działanie różnych typów komórek eukariotycznych i przebiegu wielu procesów fizjologicznych w makroorganizmie. Interakcje między SpA i vWF z gC1qR/p33 wydają się szczególnie istotne dla rozwoju IZW. Czynnikiem von Willebranda jest glikoproteiną krwi, wytwarzaną konstytutywnie w śródbłonku, zgromadzoną głównie w miejscu uszkodzenia i zaangażowaną w hemostazę za pośrednictwem wiązania czynnika VIII, kolagenu i płytek krwi. Receptor gC1qR/p33 jest obecny na limfocytach B i płytkach krwi, a zatem oba te komponenty promują miejscową adhezję gronkowców, agregację płytek krwi i rozrost wegetacji. Innym istotnym czynnikiem wirulencji *S. aureus* jest stafilokinaza (SAK), znana również jako fibrynolizyna. Białko to jest jednym z ważniejszych bakteryjnych modulatorów wrodzonej odporności immunologicznej człowieka, działając jako antyopsonina i inaktywator β -defensyn. Gronkowcowa fibrynolizyna należy do grupy bakteryjnych aktywatorów plazminogenu (PLG), które są prekursorami fibrynolitycznej proteazy - plazminy. SAK tworzy w stosunku stechiometrycznym 1:1 kompleks z PLG, przekształcając cząsteczki plazminogenu do plazminy. Tak utworzony enzym degradowuje białka zewnątrzkomórkowej macierzy, w tym fibrynę. Zatem SAK zwiększa aktywność proteolityczną szczepów *S. aureus*, co prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w generowaniu i uwalnianiu zmian zakrzepowo-zatorowych w przebiegu IZW [7,9,18,20,29,38].

Natomiast najlepiej scharakteryzowaną toksyną gronkowcową wchodzącą w interakcje z płytkami krwi jest hemolizyna alfa [38]. Wykazano, iż powoduje ona lizę płytek krwi *in vivo* oraz uwalnianie wewnątrzkomórkowych białek biobójczych PMP. Pojawiają się jednak doniesienia o oporności drobnoustrojów na PMP. Gronkowce i enterokoki mogą wytwarzać zewnątrzkomórkową substancję, zwaną SIPMP (secretory inhibitor of platelet microbicial protein), hamującą aktywność białek płytkowych [15,16,33,36,41].

Liczne gatunki paciorkowców określane łącznie mianem grupy *Streptococcus viridans*, stanowiące naturalną mikroflorę jamy ustnej i górnych dróg oddechowych, to następna kategoria bakterii będących ważnymi czynnikami etiologicznymi IZW [9,18,30,47]. Płytki krwi z jednej strony wykazują aktywność przeciwpaciorkowcową, z drugiej zaś wiele gatunków paciorkowców wchodzi w interakcje z płytkami krwi, co podobnie jak w przypadku *S. aureus*, może prowadzić do tworzenia koagregatów i utrwalenia zakażenia. Przykładowo *S. sanguinis* (dawna nazwa *S. sanguis*) ma zdolność bezpośredniego wiązania płytek przez powierzchniową adhezynę o masie 150 kDa. Inne cząsteczki powierzchniowe *S. sanguinis*, wykazujące podobieństwo do kolagenu, przyczyniają się do agregacji płytek krwi *in vitro* – nazwano je PAAP (platelet aggregation – associated protein). Drobnoustroje tego gatunku, podobnie jak gronkowce, wiążą się do płytek także przez pomostową cząsteczkę fibrynogenu [9,16,33,47]. Odmienne *S. pneumoniae*, który ma zdolność adherowania do płytek krwi za pośrednictwem wiązania przeciwciał klasy IgG. Inny przedstawiciel paciorkowców – *S. mitis* tworzy agregaty z płytkami wykorzystując dwa białka adhezyjne – PblA i PblB, przy czym po zaadherowaniu płytek nie dochodzi do ich aktywacji. Glikoproteina GspB *S. gordonii* uczestniczy w przyleganiu do płytek, a *S. agalactiae* ekspozuje białko FbsA, które tak jak ClfA gronkowców wiąże płytki przez fibrynogen, a także przez związanie z przeciwciałami. Paciorkowce ropotwórcze *S. pyogenes* mają zdolność przylegania do płytek krwi za pośrednictwem wielofunkcyjnego białka M1 wiążącego w tym przypadku fibrynogen, który jest ligandem płytkowego receptora GPIIb/IIIa [9,18,47]. Powyższe skrótove przedstawienie mechanizmów interakcji płytek krwi z niektórymi patogenami, wskazywanymi w opracowaniach epidemiologicznych jako dominujące czynniki etiologiczne, tłumaczy niektóre elementy patogenezы IZW.

ROLA PŁYTEK W SEPSIE

Płytki krwi, poza ważną rolą w utrzymaniu prawidłowej hemostazy, uczestniczeniu we wszystkich fazach procesu zapalnego i eradykacji czynnika zakaźnego, mogą się także przyczyniać do powstawania w ludzkim organizmie różnego rodzaju patologii innych niż infekcyjne zapalenia wsierdza. Autorzy opracowania zwracają uwagę na czynny udział płytek krwi w przebiegu sepsy. Sepsa, inaczej zwana posocznicą, jest ogólnoustrojową nadmierną reakcją zapalną, będącą wynikiem powikła-

nia ciężkiego zakażenia [17]. W stanach ciężkich często towarzyszy jej uszkodzenie wielu tkanek i narządów prowadzące do niewydolności wielonarządowej MODS (multiple organ dysfunction syndrome) [25,46]. Zaburzenia krzepnięcia w sepsie, wywołujące zatorowość małych naczyń, są głównym czynnikiem powodującym te dysfunkcje i wynikają z zachwiania równowagi między procesami zapalnymi, krzepnięciem i fibrynolizą. Posocznica może się rozwinąć w wyniku zakażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego, rzadziej pasożytniczego, połączonego z tymi ogólnoustrojowymi objawami. Dawniej uważano, że ten zespół objawów jest ściśle powiązany z obecnością drobnoustrojów w krwiobiegu, obecnie wyizolowanie czynnika zakaźnego nie jest konieczne w diagnostyce sepsy do uznania jej zaistnienia. Wśród czynników ryzyka rozwoju sepsy wymienia się zabiegi chirurgiczne, wszelkiego rodzaju urazy, oparzenia, infekcje układowe, takie jak zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie układu moczowego oraz inne. Do grup zwiększonego ryzyka należą niewątpliwie osoby w podeszłym lub bardzo młodym wieku, pacjenci poddani immunosupresji czy chemioterapii, osoby z oddziałów intensywnej terapii. We wszystkich tych przypadkach występują mniej lub bardziej wyraźne dysfunkcje układu odpornościowego. Do najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń powikłanych sepsą zalicza się bakterie Gram-ujemne, w tym drobnoustroje z rodziny *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, a także wiele bakterii Gram-dodatnich: *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* oraz *S. epidermidis*. W przypadku zakażeń grzybiczych najczęściej izolowanym drobnoustrojem są drożdżaki *C. albicans* [25,48].

Patogeneza sepsy jest złożona, a jej wieloetapowy przebieg podlega wpływowi czynników osobniczych. Ewentualna nieskuteczność humoralnych i komórkowych mechanizmów odporności wrodzonej i nabytej, w połączeniu z wirulencją drobnoustrojów wywołuje silną reakcję zapalną, w której główną regulującą rolę odgrywa śródbłonek naczyńiowy [17,25,28,42,46]. W literaturze najwięcej uwagi, w związku z patomechanizmem sepsy, poświęca się klasycznemu komórkom odpornościowym, z którymi oddziałują komórki endotelium, ale coraz więcej doniesień wskazuje na ważny udział płytek krwi w tym procesie. Jak to się zdarza w innych patologiach, uszkodzony śródbłonek, przez wydzielane cytokiny oraz ekspresję powierzchniowych receptorów z łatwością wchodzi w interakcje z płytkami krwi. Trombocyty stają się aktywne, wydzielają liczne mediatory zapalne, czynniki chemoaktywne oraz czynniki krzepnięcia. Cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-1, IL-6 wzmagają ekspresję czynnika tkankowego TF, biorącego udział w kaskadzie krzepnięcia [42,46,48]. Płytki zaczynają agregować, dochodzi do zachwiania równowagi między fibrynolizą a wewnątrznaczyniowym wykrzepianiem. Nadmierna aktywacja czynników krzepnięcia oraz brak degradacji włóknika prowadzi do tworzenia zakrzepów. Należy

zwrócić także uwagę na negatywne skutki innego od fagocytozy mechanizmu zabijania patogenów, występującego w sepsie (i w chorobach o innym podłożu). Chodzi o bezpośrednie interakcje płytek krwi z neutrofilami podczas tworzenia przez PMN i funkcjonowania zewnątrzkomórkowej sieci pułapkowej (NET), głównie w naczyniach włosowatych wątroby i płuc. Nadmierna stymulacja przez aktywowane płytki krwi tworzenia NET przez fagocyty prowadzi do uwolnienia związanych z siecią białek, histonów, DNA, nasilając miejscowy stan zapalny w mikrokrążeniu [25]. Oprócz udziału płytek krwi w procesie tworzenia przez granulocyty sieci NET, również aktywowane podczas stanów zapalnych komórki śródbłonna, przez wydzielanie chemokiny IL-8, przyczyniają się do tworzenia NET. W następstwie wzmożonego powstawania NET dochodzi do blokowania przepływu krwi w naczyniach włosowatych, a to doprowadza do uszkodzenia narządów i ostatecznie ich martwicy. Stąd terapia sepsy jest

wielokierunkowa - ma na celu przede wszystkim przywrócenie funkcji fizjologicznych organizmu, usunięcie czynnika zakaźnego przez antybiotykoterapię oraz leczenie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe [42,48].

PODSUMOWANIE

Rola płytek krwi, do niedawna była utożsamiana jedynie z procesami krzepnięcia i procesami zaangażowanymi w utrzymanie homeostazy. Jednak obecność na ich powierzchni wielu receptorów uczestniczących w interakcjach zarówno z komórkami układu odpornościowego jak i z drobnoustrojami, a także różnorodność substancji zawartych w ich granulach wewnątrzkomórkowych dowodzi, iż trombocyty to komórki o zróżnicowanych funkcjach. Coraz dokładniejsze wiadomości o ich istotnym udziale w procesach zapalnych, a także w eradykacji zakażeń, pozwoli w perspektywie opracować nowe możliwości terapeutyczne.

PIŚMIENICTWO

- [1] Antczak A.J., Vieth J.A., Singh N., Worth R.G.: Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2011; 18: 210-206
- [2] Banach M., Ostrowski S., Okoński P.: Infekcyjne zapalenie wsierdza – aktualny stan wiedzy. *Przew. Lek.*, 2004; 10: 80-88
- [3] Blair P., Flaumenhaft R.: Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.*, 2009; 23: 177-189
- [4] Chavakis T., Wiechmann K., Preissner K.T., Herrmann M.: *Staphylococcus aureus* interactions with the endothelium: the role of bacterial "secretable expanded repertoire adhesive molecules" (SERAM) in disturbing host defense systems. *Thromb. Haemost.*, 2005; 94: 278-285
- [5] Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P.: Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J. Thromb. Haemost.*, 2011; 9: 1097-1107
- [6] Daga S., Shepherd J.G., Callaghan J.G., Hung R.K., Dawson D.K., Padfield G.J., Hey S.Y., Cartwright R.A., Newby D.E., Fitzgerald J.R.: Platelet receptor polymorphisms do not influence *Staphylococcus aureus* - platelet interactions or infective endocarditis. *Microbes Infect.*, 2011; 13: 216-225
- [7] Dhawan V.K., Bayer A.S., Yeaman M.R.: Thrombin-induced platelet microbicidal protein susceptibility phenotype influences the outcome of oxacillin prophylaxis and therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000; 44: 3206-3209
- [8] Diegelmann R.F., Evans M.C.: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 283-289
- [9] Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D.: The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Na. Rev. Microbiol.*, 2006; 4: 445-457
- [10] Garraud O., Berthet J., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F.: Pathogen sensing, subsequent signalling, and signalosome in human platelets. *Thromb. Res.*, 2011; 127: 283-286
- [11] George N.P., Wei Q., Shin P.K., Konstantopoulos K., Ross J.M.: *Staphylococcus aureus* adhesion via Spa, ClfA, and SdrCDE to immobilized platelets demonstrates shear-dependent behavior. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2394-2400
- [12] Grabowski M., Jaworska-Wilczyńska M., Ablewska U., Czerwińska-Jelonkiewicz K., Abramczuk E., Miłkowska M., Hryniewiecki T.: Zatorowość ośrodkowego układu nerwowego jako powikłanie infekcyjnego zapalenia wsierdza. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2013; 47: 53-62
- [13] Harding M., Kuberski P.: Innate immunity in the vasculature: interactions with pathogenic bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2012; 15: 85-91
- [14] Hryniewiecki T.: Leczenie infekcyjnego zapalenia wsierdza – co zalecają standardy? *Zakażenia*, 2007; 1: 29-33
- [15] Ivanov I.B., Gritsenko V.A.: Assessment of a microplate method for detection of staphylococcal secretory inhibitor of platelet microbicidal protein. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009; 63: 118-120
- [16] Ivanov I.B., Gritsenko V.A., Kuzmin M.D.: Staphylococcal secretory inhibitor of platelet microbicidal protein is associated with prostatitis source. *J. Med. Microbiol.*, 2006; 55: 1645-1648
- [17] Johansson D., Shannon O., Rasmussen M.: Platelet and neutrophil responses to Gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. *PLoS One*, 2011; 6: e26928
- [18] Kerrigan S.W., Clarke N., Loughman A., Meade G., Foster T.J., Cox D.: Molecular basis for *Staphylococcus aureus* - mediated platelet aggregate formation under arterial shear in vitro. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 335-340
- [19] Kerrigan S.W., Cox D.: Platelet-bacterial interactions. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010; 67: 513-523
- [20] Kim H.K., Thammavongsa V., Schneewind O., Missiakas D.: Recurrent infections and immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2012; 15: 92-99
- [21] Klouche M.: Diagnostic methods for platelet function analysis. *Transf. Med. Chemother.*, 2007; 34: 20-32
- [22] Lacci K.M., Dardik A.: Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J. Biol. Med.* 2010; 83: 1-9
- [23] Łopaciuk U., Tukendorf A.: Infekcyjne zapalenie wsierdza – czynniki etiologiczne i diagnostyka mikrobiologiczna. *Aktualności bioMérieux*, 2010; 55: 10-12
- [24] Łuksza E., Mantur M.: Nowe spojrzenie na płytki krwi i mikro-płytki z uwzględnieniem ich roli w zaburzeniach krzepnięcia i progresji choroby nowotworowej. *Pol. Merk. Lek.*, 2009; 162: 491-495

- [25] Ma A.C., Kubes P.: Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J. Thromb. Haemost.*, 2008; 6: 415-420
- [26] Mallefet P., Dweck A.C.: Mechanisms involved in wound healing. *Biomed. Scientist*, 2008; 52: 609-615
- [27] Martin P.: Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997; 276: 75-81
- [28] McAdow M., Kim H.K., Dedent A.C., Hendrickx A.P., Schneewind O., Missiakas D.M.: Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1002307
- [29] McNicol A., Israels, S.J.: Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*, 2008; 8: 99-117
- [30] Mercier R.C., Dietz R.M., Mazzola J.L., Bayer A.S., Yeaman M.R.: Beneficial influence of platelets on antibiotic efficacy in an *in vitro* model of *Staphylococcus aureus*-induced endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004; 48: 2551-2557
- [31] Miajlovic H., Loughman A., Brennan M., Cox D., Foster T.J.: Both complement- and fibrinogen-dependent mechanisms contribute to platelet aggregation mediated by *Staphylococcus aureus* clumping factor B. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 3335-3343
- [32] Moise P.A., Forrest A., Bayer A.S., Xiong Y.Q., Yeaman M.R., Sakoulas G.: Factors influencing time to vancomycin-induced clearance of nonendocarditis methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: role of platelet microbicidal protein killing and *agr* genotypes. *J. Infect. Dis.*, 2010; 15: 233-240
- [33] Nguyen T., Ghebrehiwet B., Peerschke E.I.: *Staphylococcus aureus* protein A recognizes platelet gC1qR/p33: a novel mechanism for staphylococcal interactions with platelets. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 2061-2068
- [34] Ni H., Freedman J.: Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands. *Transf. Apheresis Sci.*, 2003; 28: 257-264
- [35] Polek A., Sobiczewski W., Matowicka-Karna J.: P-selektyna i jej rola w niektórych chorobach. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 465-470
- [36] Rasmussen M., Johansson D., Söbirk S.K., Mörgelin M., Shannon O.: Clinical isolates of *Enterococcus faecalis* aggregate human platelets. *Microb. Infect.*, 2010; 12: 295-301
- [37] Różalski M.I., Micota B., Sadowska B., Paszkiewicz M., Więckowska-Szakiel M., Różalska B.: Antimicrobial and anti-biofilm activity of expired blood platelets and their released products. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2013; 67: 321-325
- [38] Schubert S., Schwertz, H., Weyrich A.S., Franks Z.G., Lindemann S., Otto M.; Behr H., Loppnow H., Schlitt A., Russ M., Presek P., Werdan K., Buerke M.: *Staphylococcus aureus* α -toxin triggers the synthesis of B-cell lymphoma 3 by human platelets. *Toxins*, 2011; 3: 120-133
- [39] Shaw T.J., Martin P.: Wound repair at a glance. *J. Cell Sci.*, 2009; 122: 3209-3213
- [40] Siboo I.R., Cheung A.L., Bayer A.S., Sullam P.M.: Clumping factor A mediates binding of *Staphylococcus aureus* to human platelets. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 3120-3127
- [41] Sinha B., Herrmann M.: Mechanism and consequences of invasion of endothelial cells by *Staphylococcus aureus*. *Thromb. Haemost.*, 2005; 94: 266-277
- [42] Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H.: Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2003; 1: 497-519
- [43] Ważna E.: Płytki krwi jako regulatory procesów odpornościowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 265-277
- [44] Weyrich A. S., Lindemann, S., Zimmerman G.A.: The evolving role of platelets in inflammation. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1: 1897-1905
- [45] Widmer E., Que Y.A., Entenza J.M., Moreillon P.: New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2006; 8: 271-279
- [46] Woth G., Varga A., Ghosh S., Krupp M., Kiss T., Bogár L., Mühl D.: Platelet aggregation in severe sepsis. *J. Thromb. Thrombolysis.*, 2011; 31: 6-12
- [47] Wu B.Q., Zhi M.J., Liu H., Huang J., Zhou Y.Q., Zhang T.T.: Inhibitory effects of lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* on platelet function and platelet-monocyte aggregation. *Inflamm. Res.*, 2011; 60: 775-782
- [48] Yaguchi A., Lobo F.L., Vincent, J.L., Pradier O.: Platelet function in sepsis. *J. Thromb. Haemost.*, 2004; 2: 2096-2102
- [49] Yeaman M.R.: Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010; 67: 525-544
- [50] Yeaman M.R., Sullam P.M., Dazin P.F., Bayer A.S.: Platelet microbicidal protein alone and in combination with antibiotics reduces *Staphylococcus aureus* adherence to platelets *in vitro*. *Infect. Immun.*, 1994; 62: 3416-3423
- [51] Zander D.M., Klinger M.: The blood platelets contribution to innate host defense - what they have learned from their big brothers. *Biotechnol. J.*, 2009; 4: 914-926
- [52] Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K.: Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.*, 2007; 21: 99-111

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.