

УДК 616-002.2:616.151.5:616.155.1

*В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова,  
С.В. Руденко, А.Ю. Семенченко, В.А. Бондаренко*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

## **РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБОЗА И В ВОЗДЕЙСТВИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Выявление механизмов взаимодействия систем воспаления и коагуляции, а также степени их участия в патогенезе различных заболеваний является очень важным для разработки эффективных терапевтических протоколов. В последние годы возросло количество исследований, связанных с изучением взаимодействия эритроцитов с клетками крови и сосудов в условиях, моделирующих воспаление и тромбоз. Исследования в данном направлении позволили раскрыть некоторые механизмы клеточных взаимодействий, которые указывают на возможность эффективной терапевтической коррекции воспалительных и тромботических расстройств.

**Ключевые слова:** *воспаление, тромбоз, антитромботические средства, эритроциты.*

### **Введение**

Воспаление является неотъемлемой частью большинства хронических заболеваний человека, включая гепатит, метаболический синдром, лёгочную гипертензию, панкреатит, серповидно-клеточную анемию и сердечно-сосудистые заболевания [1–8]. При развитии воспаления отмечается активация коагуляции, что может приводить к нарушению функции органов [1, 2, 4, 6, 7, 9]. Отрицательные эффекты хронического воспаления и окислительного стресса на сосудистую систему могут быть вызваны нарушением гемодинамики из-за повышения вязкости крови и увеличения степени агрегации тромбоцитов и эритроцитов [10]. Газотранспортная функция эритроцитов является основной, в то же время эритроциты вносят вклад в формирование воспаления и гиперкоагуляции [11]. Вместе с тем, защитная реакция организма на развитие осложнений (тромбоэмболии, инсульта) опосредуется дополнительными функциями эритроцитов, включая метаболизм оксида азота, регуляцию окислительно-восстановительного баланса и вязкости крови. Понимание развития воспалительных и тромботических осложнений при различных заболеваниях требует выявления роли указанных дополнительных функций, а также определения роли внутренней и системной дисфункции эритроцитов на моделях животных и в клинических условиях [12].

Провоспалительные медиаторы (IL-1, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и др.) играют фундаментальную роль в системном и хроническом воспалении и вовлечены в патологические изменения эритроцитов, активацию лейкоцитов, тромбоцитов и образование аномального тромба [13–17]. Эритроциты, добавленные в культуральную среду с активированными моноцитами, значительно повышают активность тканевого фактора свёртывания крови и уровень провоспалительного хемотаксического фактора (MCP-1). Данный эффект потенцировался как человеческими, так и мышинными эритроцитами. Хемокин MCP-1 связывается с рецептором хемокинов DARC на поверхности эритроцитов. DARC-дефицитные мышинные эритроциты не способствовали проявлению указанного эффекта. Эти результаты выявляют механизм стимуляции эритроцитами прокоагулянтной и провоспалительной активности моноцитов, который опосредуется рецепторами хемокина на эритроцитах [17]. Установлено, что обработка цельной крови липополисахаридом, зимозаном или форболмириостат-ацетатом вызывает повышение продукции TNF- $\alpha$  и IL-10 моноцитами. При этом включение в кровь эритроцитов, модифицированных фенилгидразином, приводит к большему повышению уровня указанных цитокинов. Авторы [16] пришли к заключению, что стимуляция эритроцитами

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2018

производства цитокинов в моноцитах может отрицательно повлиять на клиническое течение травм и инфекций, и особенно при переливании эритроцитов.

Посттрансфузионные воздействия на эритроциты (деформационный и окислительный стресс) усиливают повреждения, полученные при гипотермическом хранении (ГТХ) [18]. Нарушение асимметрии мембран и их везикуляция, а также накопление свободного гемоглобина и биологически активных медиаторов являются следствием повреждения эритроцитов при гипотермическом хранении [19, 20]. Экспозиция фосфатидилсерина (ФС) на мембранах является основной причиной адгезии эритроцитов к эндотелию [20–22], что приводит к торможению кровотока, ухудшению оксигенации и перфузии тканей [21, 23, 24]. Данные нарушения отмечаются при трансфузии ГТХ-эритроцитов пациентам с гемолитическими анемиями, геморрагическим синдромом, воспалением или сепсисом [14, 25–29].

Развитие осложнений может определяться повышенным уровнем мембранных частиц в крови, обнаруживаемых при различных заболеваниях, включая серповидно-клеточную анемию, малярию и нефротический синдром [25, 30–32]. Накопление мембранных частиц в образцах ГТХ-эритроцитов считается признаком повреждения, а их переливание может вызывать посттрансфузионное воспаление и тромботическое осложнение у реципиентов [25, 30, 31]. Включение мембранных частиц эритроцитов в кровь вызывает ускорение её свертывания, а инкубационная процедура системы кровь – мембранные частицы приводит к повышению уровней ТФ, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 за счёт стимуляции их производства в моноцитах, а также к увеличению числа активированных тромбоцитов [31]. Неблагоприятные клинические последствия при трансфузии ГТХ-эритроцитов определяются также свободным гемоглобином, который окисляется в метгемоглобин и инициирует образование активных форм кислорода и окислительный гемолиз эритроцитов [19, 33]. При гемолитических анемиях и некоторых заболеваниях, включая лёгочную гипертензию и острый респираторный синдром, свободный гемоглобин является медиатором сосудистой патологии, повреждения лёгких, тромботических осложнений и воспаления [33–38]. Окислительный стресс при хранении эритроцитов приводит к производству липидных медиаторов (про-

стагландины, изопростаны, тромбосан), которые накапливаются в микрочастицах и супернатанте образцов ГТХ-эритроцитов и могут способствовать указанным осложнениям при переливании [19, 39].

Трансфузия ГТХ-эритроцитов в мышинной модели вызывает острую воспалительную реакцию с повышением уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) [15], характерных для хронической лёгочной гипертензии, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления кишечника и диабета [3, 4, 8, 40, 41]. Массивная трансфузия ГТХ-эритроцитов пациентам с геморрагическим шоком (тяжёлая травма, операция на сердце) приводит к росту уровней IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови и вызывает развитие посттрансфузионного воспаления [14, 28].

Вместе с тем, есть данные о том, что концентрации провоспалительных медиаторов (простагландин E2, тромбосан, IL-1 $\beta$ , IL-6) в образцах эритроцитов и цельной крови после гипотермического хранения остаются в допустимых пределах. Сделано предположение, что даже массивное переливание подобных образцов не будет приводить к негативным последствиям [39]. Кроме того, активация Т-клеток с продукцией про- и противовоспалительных цитокинов блокируется при включении в среду инкубации интактных эритроцитов, но при включении ГТХ-эритроцитов эффект был более выражен. Поэтому трансфузия ГТХ-эритроцитов может представлять потенциальный вклад в иммуносупрессивные осложнения, наблюдаемые у пациентов с травмой после переливания [42].

Следовательно, при развитии воспаления отмечается адгезия эритроцитов к эндотелию, что может приводить к торможению кровотока, нарушению перфузии и ухудшению оксигенации тканей. Данные негативные проявления более выражены при трансфузии ГТХ-эритроцитов. Посттрансфузионный стресс усиливает повреждения ГТХ-эритроцитов, которые стимулируют синтез провоспалительных медиаторов в моноцитах, но ингибируют производство про- и противовоспалительных цитокинов в Т-клетках.

При лечении пентоксифиллином больных с церебральным атеросклерозом степень агрегации эритроцитов увеличивалась у пациентов с первоначально низкой агрегируемостью. В то же время у пациентов с первоначально высоким уровнем агрегации эритро-

цитов терапия пентоксифиллином заметно снижала агрегируемость данных клеток. Эритроциты, полученные из крови пациентов, с их высокой степенью агрегации при инкубации с пентоксифиллином показывали снижение степени агрегации, тогда как в подгруппе пациентов с низкой агрегируемостью данный показатель увеличивался [43]. Подобный эффект пентоксифиллина был выявлен при использовании эритроцитов, полученных от пациентов с хроническим венозным заболеванием. Ингибирующее влияние пентоксифиллина на агрегацию эритроцитов было наиболее очевидным для тех клеток, тенденция которых к агрегации и общая стабильность агрегатов были наибольшими [44]. Введение пентоксифиллина здоровым добровольцам приводило к улучшению фильтруемости цельной крови, связанной как с однократной дозой, так и с семидневным введением препарата. Однако исследование не выявило влияния данного средства на деформируемость и агрегацию эритроцитов [45]. Показано, что пентоксифиллин ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови больше, чем в плазме. Данный эффект определяется тем, что препарат ингибирует поглощение эритроцитами аденозина, и это способствует действию пентоксифиллина [46], поскольку аденозин ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов [47]. Представленные данные указывают на то, что различные реакции агрегации эритроцитов на лекарственные препараты зависят от начального состояния указанного показателя перед лечением пациентов. Кроме того, эритроциты опосредуют усиление антиагрегантного действия пентоксифиллина на тромбоциты.

Терапия пентоксифиллином улучшает микроциркуляцию, особенно при заболеваниях, связанных с периферическими сосудами [48]. Терапевтический эффект дипиридамола, как и пентоксифиллина, в определенной степени опосредуется ингибированием захвата аденозина эритроцитами, повышением его уровня в плазме с последующим ингибированием активации тромбоцитов и воспаления [49, 50]. Аспирин является препаратом для профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, но его быстрый метаболизм в крови ограничивает ингибирование продукции тромбоксана A<sub>2</sub>, активации тромбоцитов и развития тромбоза. Поэтому до 50% пациентов при терапии аспирином продолжают испытывать тромбоземболические

осложнения. Данное явление называется резистентностью к аспирину, которая может быть также связана с воспалением и метаболическим синдромом [51]. В то же время эритроциты содержат фермент ацетилгидролазу, которая является основной аспирингидролазой крови человека, но значительно варьирует среди индивидуумов. Авторы исследования [52] предположили, что уровень активности эритроцитарного фермента в значительной степени определяет феномен резистентности к аспирину.

Показано, что обработка крови аспирином или дипиридамолом вызывает ингибирование агрегации тромбоцитов и нарушает агрегацию эритроцитов в условиях потока в перфузионной системе [53–55]. Эритроциты, обработанные дипиридамолом с последующим отмыванием, обладают способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. Эффект частично определяется препаратом, который удерживается клетками и проявляет свое действие после высвобождения [53]. Ингибирование агрегации тромбоцитов при обработке цельной крови аспирином сопровождается увеличением их адгезии к субэндотелию [54]. В то же время эритроциты, обработанные комбинацией аспирина и дипиридамола, по сравнению с интактными, в большей степени уменьшают взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием. Эти результаты подтверждают синергизм данных препаратов в антитромбоцитарной терапии, а также показывают усиливающий эффект эритроцитов [56]. Вместе с тем, гипоксические условия устраняют ингибиторное действие аспирина на дальнейшую активацию тромбоцитов [54]. Показано, что аспирин в нормальных дозах может инициировать перекисное окисление липидов в эритроцитах человека и миокарде морской свинки. Авторы исследования предположили, что пациентам, использующим аспирин в течение длительного времени, может быть показана дополнительная терапия антиоксидантами [57]. В то же время дипиридамолом, обладая антиоксидантным свойством, ингибирует пероксидацию липидов и гемолиз эритроцитов [58], предотвращает окисление липопротеинов низкой плотности и может стабилизировать мембраны тромбоцитов и эндотелия [49]. В сумме эффективность комбинированной терапии дипиридамолом и аспирином складывается из положительных воздействий и, вероятно, блокирования прооксидантного эффекта аспирина дипиридамолом. При дан-

ной терапии эритроциты способствуют ингибированию агрегации тромбоцитов и предотвращению их адгезии к субэндотелию. В то же время гипоксические условия в некоторых тканях организма при хроническом воспалении могут ослаблять терапевтическую эффективность аспирина.

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что при развитии воспаления отмечается нарушение деформируемости эритроцитов, усиление их адгезии к эндотелию и агрегация, что способствует развитию тромбоза и нарушению гемодинамики. Кроме того, эритроциты могут усиливать воспалительное состояние посредством стимуляции провоспалительной активности моноцитов. Осложнения могут усугубляться везикуляцией эритроцитов с повышением уровня мембранных микрочастиц, которые способствуют развитию тромбоза при различных заболеваниях. Накопление мембранных частиц, свободного гемоглобина и биологически активных медиаторов в образцах эритроцитов при гипо-

термическом хранении и последующей трансфузии может стимулировать развитие воспаления и тромбоза. Противовоспалительное и антиагрегантное действие пентоксифиллина и дипиридамола усиливается посредством ингибирования захвата аденозина эритроцитами и повышения уровня данного противовоспалительного медиатора в крови. Терапевтическая эффективность аспирина может в значительной степени подавляться эритроцитарной ацетилгидролазой, вариация активности которой у различных пациентов может определять феномен резистентности к аспирину. Следовательно, эритроциты стимулируют развитие воспаления и тромбоза посредством взаимодействия с эндотелием и активации моноцитов. Однако при воздействии некоторых антитромботических средств (пентоксифиллина, дипиридамола) эритроциты опосредуют усиление их противовоспалительных и антикоагуляционных свойств, за исключением аспирина, эффективность которого может определяться влиянием нескольких факторов.

## References

1. Foley J.H., Conway E.M. (2016). Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.* 118, 9: 1392–1408. DOI: b10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.
2. Gonzalez-Reimers E., Quintero-Platt G., Martin-Gonzalez C., Perez-Hernandez O., Romero-Acevedo L., Santolaria-Fernandez F. et al. (2016). Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 22, 18: 4427–4437. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4427.
3. Grandl G., Wolfrum C. (2018). Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.* 40, 2: 215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.
4. Lang I.M., Dorfmueller P., Vonk Noordegraaf A. (2016). The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac Soc.* 13, 3: S215–221. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
5. Sparkenbaugh E., Pawlinski R. (2013). Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.* 162, 1: 3–14. DOI: 10.1111/bjh.12336.
6. Weber S.M., Rikkers L.F. (2003). Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J. Surg.* 27, 11: 1271–1274.
7. Zacharowski K. (2007). New reflections on inflammation and coagulation. *Anaesthetist.* 56, 5: 482–484.
8. Zaldivia M.T.K., McFadyen J.D., Lim B., Wang X., Peter K. (2017). Platelet-derived microvesicles in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 4: 74. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00074. eCollection 2017.
9. Gando S. (2010). Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* 38, 2: S35–42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e.
10. Gyawali P., Richards R.S. (2015). Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Redox Rep.* 20, 3: 139–144. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000120.
11. Pretorius E. (2013). The adaptability of red blood cells. *Cardiovasc. Diabetol.* 12, 1: 63. DOI: 10.1186/1475-2840-12-63.
12. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C., Kramer C.M., Luckstadt W., Panknin C. et al. (2017). Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxid Redox Signal.* 26, 13: 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
13. Bester J., Pretorius E. (2016). Effects of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep.* 26, 6: 32188. DOI: 10.1038/srep32188.

14. Bogner V., Keil L., Kanz K.G., Kirchhoff C., Leidel B.A., Mutschler W. et al. (2009). Very early posttraumatic serum alterations are significantly associated to initial massive RBC substitution, injury severity, multiple organ failure and adverse clinical outcome in multiple injured patients. *Eur. J. Med. Res.* 14, 7: 284–291.
15. Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A., Wojczyk B.S., Francis R.O., Ansaldi D. et al. (2010). Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood.* 115, 21: 4284–4292. DOI: 10.1182/blood-2009-10-245001.
16. Liese A.M., Siddiqi M.Q., Siegel J.H., Denny T., Spolarics Z. et al. (2001). Augmented TNF-alpha and IL-10 production by primed human monocytes following interaction with oxidatively modified autologous erythrocytes. *J. Leukoc. Biol.* 70, 2: 289–296.
17. Osterud B., Unruh D., Olsen J.O., Kirchhofer D., Owens A.P. 3rd, Bogdanov V.Y. (2015). Procoagulant and proinflammatory effects of red blood cells on lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *J. Thromb. Haemost.* 13, 9: 1676–1682. DOI: 10.1111/jth.13041.
18. Mittag D., Sran A., Chan K.S., Boland M.P., Bandala-Sanchez E., Huet O. et al. (2015). Stored red blood cell susceptibility to in vitro transfusion-associated stress conditions is higher after longer storage and increased by storage in saline-adenine-glucose-mannitol compared to AS-1. *Transfusion.* 55, 9: 2197–2206. DOI: 10.1111/trf.13138.
19. Grimshaw K., Sahler J., Spinelli S.L., Phipps R.P., Blumberg N. et al. (2011). New frontiers in transfusion biology: identification and significance of mediators of morbidity and mortality in stored red blood cells. *Transfusion.* 51, 4: 874–880. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03095.x.
20. Setty B.N., Betal S.G. (2008). Microvascular endothelial cells express a phosphatidylserine receptor: a functionally active receptor for phosphatidylserine-positive erythrocytes. *Blood.* 111, 2: 905–914.
21. Annis A.M., Sparrow R.L. (2006). Storage duration and white blood cell content of red blood cell products increases adhesion of stored RBCs to endothelium under flow conditions. *Transfusion.* 46, 9: 1561–1567.
22. Sparrow R.L., Sran A., Healey G., Veale M.F., Norris P.J. (2014). In vitro measures of membrane changes reveal differences between red blood cells stored in saline-adenine-glucose-mannitol and AS-1 additive solutions: a paired study. *Transfusion.* 54, 3: 560–568. DOI: 10.1111/trf.12344.
23. Annis A.M., Sparrow R.L. (2007). Variable adhesion of different red blood cell products to activated vascular endothelium under flow conditions. *Am. J. Hematol.* 82, 6: 439–445.
24. Shiu Y.T., McIntire L.V. (2003). In vitro studies of erythrocyte-vascular endothelium interactions. *Ann. Biomed. Eng.* 31, 11: 1299–1313.
25. Garcia-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., Gonzalez-Fernandez A., Martin M.P. et al. (2017). Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus.* 15, 3: 222–231. DOI: 10.2450/2017.0345-16.
26. Remy K.E., Hall M.W., Cholette J., Juffermans N.P., Nicol K., Doctor A. et al. (2018). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 30, 1: 1–12. DOI: 10.1111/trf.14488.
27. Sparrow R.L. (2015). Red blood cell storage duration and trauma. *Transfus. Med. Rev.* 29, 2: 120–126. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.09.007.
28. Valeri C.R., Ragno G. (2010). A approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products. *Transfus. Apher. Sci.* 42, 3: 223–233. DOI: 10.1016/j.transci.2009.08.001.
29. Wendelbo O., Hervig T., Haugen O., Seghatchian J., Reikvam H. (2017). Microcirculation and red cell transfusion in patients with sepsis. *Transfus. Apher. Sci.* 56, 6: 900–905. DOI: 10.1016/j.transci.2017.11.020.
30. Antonelou M.H., Kriebardis A.G., Papassideri I.S. (2010). Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. *Blood Transfus.* 8, 3: 39–47. DOI: 10.2450/2010.007S.
31. Fischer D., Bussow J., Meybohm P., Weber C.F., Zacharowski K., Urbschat A. et al. (2017). Microparticles from stored red blood cells enhance procoagulant and proinflammatory activity. *Transfusion.* 57, 11: 2701–2711. DOI: 10.1111/trf.14268.
32. Gao C., Xie R., Yu C., Wang Q., Shi F., Yao C. et al. (2012). Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb. Haemost.* 107, 4: 681–689. DOI: 10.1160/TH11-09-0673.
33. Balaji S.N., Trivedi V. (2012). Extracellular methemoglobin mediated early ROS spike triggers osmotic fragility and RBC destruction: an insight into the enhanced hemolysis during malaria. *Indian J. Clin. Biochem.* 27, 2: 178–185. DOI: 10.1007/s12291-011-0176-5.

34. Janz D.R., Ware L.B. (2015). The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *J. Intensive Care*. 3: 20. DOI: 10.1186/s40560-015-0086-3. eCollection 2015.
35. Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. (2017). Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 127, 3: 750–760. DOI: 10.1172/JCI89741.
36. Parker C.J. (2012). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr. Opin. Hematol.* 19, 3: 141–148. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328351c348.
37. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 293, 13: 1653–1662.
38. Vinchi F., Tolosano E. (2013). Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013: 396527. DOI: 10.1155/2013/396527
39. Jacobi K.E., Wanke C., Jacobi A., Weisbach V., Hemmerling T.M. et al. (2000). Determination of eicosanoid and cytokine production in salvaged blood, stored red blood cell concentrates, and whole blood. *J. Clin. Anesth.* 12, 2: 94–99.
40. Bamias G., Cominelli F. (2016). Cytokines and intestinal inflammation. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 32, 6: 437–442.
41. Suryavanshi S.V., Kulkarni Y.A. (2017). NF- $\kappa$ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol.* 8: 798. DOI: 10.3389/fphar.2017.00798. eCollection 2017.
42. Long K., Woodward J., Procter L., Ward M., Meier C. et al. (2014). In vitro transfusion of red blood cells results in decreased cytokine production by human T cells. *J. Trauma Acute Care Surg.* 77, 2: 198–201. DOI: 10.1097/TA.0000000000000330.
43. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., Maimistova A.A., Bulaeva S.V., Mikhailov P.V. et al. (2011). Red blood cell aggregation changes are depended on its initial value: Effect of long-term drug treatment and short-term cell incubation with drug. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 48, 4: 231–240. DOI: 10.3233/CH-2011-1415.
44. Słoczyńska K., Kózka M., Pękala E., Marchewka A., Marona H. et al. (2013). In vitro effect of pentoxifylline and lisofylline on deformability and aggregation of red blood cells from healthy subjects and patients with chronic venous disease. *Acta Biochim. Pol.* 60, 1: 129–135.
45. Cummings D.M., Ballas S.K., Ellison M.J. (1992). Lack of effect of pentoxifylline on red blood cell deformability. *J. Clin. Pharmacol.* 32, 11: 1050–1053.
46. De la Cruz J.P., Romero M.M., Sanchez P. (1993). Antiplatelet effect of pentoxifylline in human whole blood. *Gen. Pharmacol.* 24, 3: 605–609.
47. Fuentes E., Pereira J., Mezzano D., Alarcon M., Caballero J., Palomo I. et al. (2014). Inhibition of platelet activation and thrombus formation by adenosine and inosine: studies on their relative contribution and molecular modeling. *PLoS One*. 9, 11. e112741. DOI: 10.1371/journal.pone.0112741.
48. Wiernsperger N., Rapin J.R. (2012). Microvascular diseases: is a new era coming? *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 10, 2: 167–183.
49. Kim H.H., Liao J.K. (2008). Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 3: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226.
50. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. (2016). Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 3, 1: 1–5. DOI:10.1136/openhrt-2015-000365.
51. Du G., Lin Q., Wang J. (2016). A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int. J. Cardiol.* 220: 21–26. DOI: 0.1016/j.ijcard.2016.06.104.
52. Zhou G., Marathe G.K., Willard B., McIntyre T.M. (2011). Intracellular erythrocyte platelet-activating factor acetylhydrolase I inactivates aspirin in blood. *J. Biol Chem.* 286 (40): 34820–34829. DOI: 10.1074/jbc.M111.267161.
53. Bozzo J., Hernandez M.R., Del Giorgio A. (1996). Red blood cell aggregability is increased by aspirin and flow stress, whereas dipyridamole induces cell shape alterations: measurements by digital image analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 9: 747–754.
54. Bozzo J., Hernandez M.R., Galan A.M., Heras M., Ordinas A., Escolar G. (1999). Impaired antiplatelet effects of aspirin associated with hypoxia and ATP release from erythrocytes. Studies in a system with flowing human blood. *Eur. J. Clin. Invest.* 29, 5: 438–444.
55. Bozzo J., Hernandez M.R., Ordinas A. (1996). Erythrocytes modulate the anti-aggregation effect of aspirin and dipyridamole. Study under static conditions and in a flow system. *Sangre (Barc)*. 41, 1: 13–18.
56. Bozzo J., Hernandez M.R., Alemany M., Rossel G., Bastida E., Escolar G. et al. (1993). Potentiation of the antiplatelet effect of dipyridamole and aspirin by erythrocytes. Study under flow conditions. *Sangre (Barc)*. 38, 4: 273–277.

57. Durak I., Karaayvaz M., Cimen M.Y., Avci A., Cimen O.B., Buyukkocak S. et al. (2001). Aspirin impairs antioxidant system and causes peroxidation in human erythrocytes and guinea pig myocardial tissue. *Hum. Exp. Toxicol.* 20, 1: 34–37.

58. Ruggiero A.C., Nepomuceno M.F., Jacob R.F., Dorta D.J., Tabak M. et al. (2000). Antioxidant effect of dipyriddyamole (DIP) and its derivative RA 25 upon lipid peroxidation and hemolysis in red blood cells. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* 32, 1: 35–48.

**В.В. Рамазанов, Є.Л. Воловельська, О.Е. Ніпот, С.С. Єршов, Н.А. Єршова, С.В. Руденко, О.Ю. Семенченко, В.А. Бондаренко**

#### **РОЛЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ФОРМУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ ТА ТРОМБОЗУ І В ДІЇ АНТИТРОМБОТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

Виявлення механізмів взаємодії систем запалення і коагуляції, а також ступеня їх участі у патогенезі різних захворювань є ключем для розробки ефективних терапевтичних протоколів. Останніми роками зросла кількість досліджень, що пов'язані із взаємодією еритроцитів з клітинами крові і судин в умовах, що моделюють запалення і тромбоз. Дослідження в даному напрямку дозволили розкрити деякі механізми клітинних взаємодій, які вказують на можливість ефективної терапевтичної корекції запальних і тромботичних розладів.

**Ключові слова:** запалення, тромбоз, антитромботичні засоби, еритроцити.

**V.V. Ramazanov, E.L. Volovelskaya, E.E. Nipot, S.S. Ershov, N.A. Ershova, S.V. Rudenko, A.Yu. Semenchenko, V.A. Bondarenko**

#### **ROLE ERYTHROCYTES IN THE FORMATION OF INFLAMMATION AND THROMBOSIS AND IN INFLUENCE OF ANTITHROMBOTIC AGENTS**

The identification of mechanisms interaction of inflammation and coagulation systems, as well as the extent to which they participate in the pathogenesis of various diseases, is the key to the development of effective therapeutic protocols. In recent years, the number of studies related to the interaction of erythrocytes with blood and vascular cells in conditions simulating inflammation and thrombosis has increased. This line of research has already revealed some mechanisms of cellular interactions, which indicate the possibility of an effective therapeutic correction of inflammatory and thrombotic disorders.

**Keywords:** inflammation, thrombosis, antithrombotic agents, erythrocytes.

Надійшла до редакції 14.03.18

#### **Контактна інформація**

*Рамазанов Віктор Володимирович* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Адреса: Україна, 61015, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Тел.: +380573734135; +380663668797.

E-mail: ramazanovvictor9891@gmail.com.

*Ніпот Олена Євгенівна* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

*Єршов Сергій Сергійович* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

*Єршова Наталія Анатоліївна* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

*Руденко Сергій Віталійович* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

*Семенченко Олександр Юрійович* – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

*Бондаренко Валерій Антонович* – доктор біологічних наук, професор відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.