

УДК 616.34-002.1: 612.11

**В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова,
О.А. Шапкина, С.В. Руденко, А.Е. Ананьина, В.А. Бондаренко**

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ

Системное воспаление организма может быть инфекционного или неинфекционного происхождения, а также может формироваться при трансфузии эритроцитов. Разработка эффективного терапевтического подхода для контроля воспаления с целью предупреждения развития полиорганной недостаточности и септического шока является основной задачей, которая может найти решение в экспериментальных исследованиях. В последнее десятилетие отмечается направление исследований, связанное с регуляцией клеточного метаболизма посредством пуринергической сигнализации с целью сбалансирования иммунного гомеостаза организма. Вероятно, данное направление может быть адекватным при разработке нового подхода, сочетание которого с традиционным лечением окажется эффективным методом терапии системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление, кишечник, микроорганизмы, клетки крови, пуринергические медиаторы.

Синдром системного воспалительного ответа может быть вызван инфекцией, травмой, ожогами, кровоизлияниями, переливанием эритроцитов и является патологической составляющей многих заболеваний, включая сердечную и почечную недостаточность, воспаление кишечника, ожирение и диабет [1–5]. Синдром системного воспалительного ответа характеризуется гиперцитокинемиями и повреждением различных клеток, что может привести к дисфункции органов и сепсису, который является опасным клиническим синдромом, а в тяжелых случаях приводит к летальному исходу [6]. Кишечник является основным генератором провоспалительных медиаторов, при воспалении которого отмечается повышение уровня интерлейкинов (например, IL-1, IL-6, IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), источниками которых являются макрофаги [7]. Противовоспалительный цитокин IL-10 секретируется в основном моноцитами/макрофагами и важен для иммунного гомеостаза слизистой в желудочно-кишечном тракте у мышей и человека, где он ограничивает чрезмерное воспаление вследствие подавления

экспрессии провоспалительных генов, а также ограничивает секрецию некоторых цитокинов, таких как TNF- α и IL-12. Отсутствие противовоспалительной реакции и последующее увеличение уровня провоспалительных цитокинов приводит к гипертрофическому состоянию [8]. Установлено, что индуцированное кишечное воспаление приводит к образованию активированной брыжеечной лимфы, содержащей провоспалительные медиаторы, которые поступают в системный кровоток через брыжеечные лимфатические сосуды. После попадания в системный кровоток эти медиаторы вызывают дальнейшую активацию воспалительных клеток и клеток сосудов, что в итоге приводит к повреждению органов [9]. Поэтому кишечник является ключевой мишенью для терапии, направленной на ограничение синдрома системного воспалительного ответа [10].

Наиболее распространенным патогеном грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *S. typhimurium*, *S. flexneri*, *C. trachomatis*, *V. cholerae* и др.) является липополисахарид. Механизм инициации воспаления при инфекции кишечника включает активацию макрофагов

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2017

и нейтрофилов слизистой с липополисахаридами через Toll-подобный рецептор (TLR4) с высвобождением молекул АТФ, которые ауто- и паракринно активируют пуринергические P2Y- и P2X-рецепторы (P2Y-R, P2X-R) и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [11]. Проникновение липополисахаридов и цитокинов в систему циркуляции приводит к эндотоксемии и активации клеток крови и эндотелия, которые также высвобождают АТФ, что усиливает воспаление. Внеклеточный АТФ метаболизирует в аденозин двухступенчато с участием эктонуклеозид-трифосфат дифосфогидролазы (CD39, апираза) и экто-5'-нуклеотидазы (CD73). Данные ферменты необходимы для ослабления воспаления, к тому же аденозин, действуя на A2a-рецепторы нейтрофилов, активирует противовоспалительные эффекты, а активация A2b-рецепторов обеспечивает метаболическую адаптацию кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца [11, 12]. Тем не менее, при острых патологических состояниях внеклеточный уровень АТФ может увеличиваться из-за активного высвобождения или пассивной утечки данного нуклеотида из поврежденных клеток [11–13].

Введение животным или человеку липополисахаридов приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа и последующему проявлению септических эффектов, включая лихорадку, гипотермию, тахикардию, сердечно-сосудистую недостаточность и дисфункцию органов [14]. Обработка моноцитов линии THP-1 липополисахаридом индуцирует быстрое высвобождение АТФ из клеток путем везикулярного экзоцитоза. Блокирование экзоцитоза или ингибирование P2Y11-R антагонистом NF157 подавляет активацию клеток THP-1 и ингибирует продукцию IL-6, что указывает на важную роль аутокринной активации P2Y11-R высвобожденным АТФ. Введение липополисахарида мышам приводило к повышению уровней сывороточного IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF- α . Предварительное введение мышам NF157 подавляло как повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке, так и активацию перитонеальных и селезеночных макрофагов. Более того, введение NF157 через 30 мин после липополисахарида также подавляло повышение уровня цитокинов в сыворотке крови [15]. Авторы данной работы предположили, что антагонисты P2Y11-R могут ис-

пользоваться как лекарственное средство для ограничения чрезмерного развития синдрома системного воспалительного ответа. При исследовании влияния АТФ на повреждение тканей и смертность в мышинной липополисахарид-индуцированной модели воспаления установлено, что действие АТФ не ограничивается активацией инфламмасом, так как снижение уровня внеклеточного АТФ при введении апиразы не только предотвращает накопление IL-1 β , но также выработку инфламмасом-независимых цитокинов, таких как TNF- α и IL-10. Кроме того, истощение внеклеточного АТФ предотвращало клеточный распад, нарушение кишечного барьера и даже летальный исход. Антагонист P2-рецепторов сурамин оказывал такой же положительный эффект, как и лечение апиразой, несмотря на блокирование широкого спектра АТФ-рецепторов. Было высказано предположение о том, что истощение внеклеточного АТФ может быть способом для ослабления воспалительных повреждений при синдроме системного воспалительного ответа [13].

Кроме того, при инфекции кишечника активация макрофагов слизистой липополисахаридами в направлении ЛПС \rightarrow TLR4 \rightarrow АТР \rightarrow P2X7 играют важную роль в устранении внутриклеточных патогенов. Так, активация P2X7 агонистами индуцирует очистку *Toxoplasma gondii* из инфицированных макрофагов и *Chlamydia* из эпителиальных клеток [11]. В то же время длительная инфекция *Shigella flexneri* зараженных эпителиальных клеток сопровождается продукцией липидного медиатора (PtdIns5P), который ингибирует высвобождение АТФ и, таким образом, блокирует активацию защитного механизма иммунной системы хозяина. *Streptococcus agalactiae*, бактерия, которая находится в кишечнике или слизистой оболочке влагалища, иногда становится патогенной, вызывая неонатальную пневмонию вследствие высвобождения эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазы, которая расщепляет АТФ и, таким образом, ингибирует АТФ-опосредованный защитный механизм. Было сделано предположение о том, что при заболеваниях, осложненных инфекцией потенциально патогенных бактерий, лекарственные средства могут включать агонисты P2-рецепторов или ингибиторы эктонуклеотидаз. При этом необходимо учитывать, что данные пуринергические средства могут оказывать провоспа-

лительные эффекты при действии на некоторые клетки хозяина [11].

Воспалительное заболевание кишечника, ожирение и диабет характеризуются снижением количества клеток *Faecalibacterium prausnitzii*, являющихся одним из основных бутират-продуцирующих бактерий кишечника. Бутират является источником энергии для клеток эпителия, поэтому снижение его уровня приводит к уменьшению продукции соединительных белков эпителия. В данном случае повышается проницаемость кишечника и увеличивается транслокация бактерий и липополисахаридов, стимулируются TLR4 макрофагов, высвобождается АДФ с активацией P2X7-R и секрецией провоспалительных цитокинов, что в итоге усиливает кишечное воспаление [3, 11]. P2X7-R представляет собой неселективный катионный канал, присутствующий в эпителиальных и иммунных клетках и участвующий в воспалительной реакции [16]. Активация P2X7-R вызывает апоптоз и аутофагию в эпителиальных клетках человека [17], а повышенная активность P2X7-R в воспаленной слизистой оболочке при воспалительном заболевании кишечника подчеркивает участие пуриnergической сигнализации в патогенезе кишечного воспаления [18]. Внутривентральное введение крысам антагонистов P2X7-R (A740003 или бриллиантового голубого G (BBG) перед индукцией колита тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) значительно ослабляло диарею и кровотечение с уменьшением миелопероксидазной активности крови, а также плотности Т-клеток и макрофагов в слизистой оболочке кишечника. Терапия BBG ингибировала экспрессию P2X7-R и снижала уровни TNF- α и IL-1 в клетках толстого кишечника, в то время как уровни противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10 не изменялись. Введение указанных антагонистов в толстый кишечник незначительно изменяло исследуемые показатели. Было высказано предположение о том, что предотвращение экспериментального колита определяется системным противовоспалительным действием антагонистов P2X7-R, а данный рецептор может представлять собой новую терапевтическую мишень при лечении воспалительного заболевания кишечника [16].

Известно, что тромбоциты играют центральную роль в гемостазе и тромбозе. Кроме того, выявляется их роль в иммунных реак-

циях и системном воспалении. Роль тромбоцитов в развитии синдрома системного воспалительного ответа изучена недостаточно, хотя образование агрегатов тромбоцит-лейкоцит играет важную роль в воспалении, поскольку тромбоциты усиливают продукцию провоспалительных цитокинов лейкоцитами [19]. P2Y₁₂-R играет центральную роль в усилении активности тромбоцитов при связывании АДФ и различных агонистов с данными рецепторами. Последующее увеличение уровня Ca₂₊ и активация сигнального пути приводит к высвобождению содержимого α -гранул – медиаторов тромбообразования и воспаления. Ингибиторы P2Y₁₂-R (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор) замедляют выделение провоспалительных медиаторов из α -гранул. Провоспалительный медиатор Р-селектин из α -гранул опосредует образование агрегатов тромбоцит-лейкоцит, формирование которых ингибируется антагонистами P2Y₁₂-R. Считается, что это ингибирование является одним из основных механизмов, с помощью которых антагонисты P2Y₁₂-R влияют на воспаление [19]. При остром коронарном синдроме образуются агрегаты тромбоцит-моноцит и усиливается провоспалительная функция моноцитов с высвобождением цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-8. Провоспалительные цитокины индуцируют продукцию С-реактивного белка (СРБ) печенью, что приводит к повышению его уровня в крови. У пациентов с острым коронарным синдромом при воздействии клопидогреля снижаются уровни растворимого Р-селектина, CD40L и основных маркеров системного воспаления, TNF- α и СРБ. При стабильной ишемической болезни сердца (без значительного некроза миокарда) высокий уровень реактивности P2Y₁₂-R коррелирует с повышением уровней растворимого CD40L (sCD40L), СРБ и лейкоцитов. После лечения клопидогрелем уровни СРБ и sCD40L при данном заболевании снижаются. Лечение клопидогрелем перед чрезкожным коронарным вмешательством уменьшает экспрессию Р-селектина и CD40L тромбоцитов, а также приводит к снижению уровней IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-13, TNF- α и СРБ после чрезкожного коронарного вмешательства [19].

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника отмечается тромбоцитоз, лейкоцитоз и повышенная экспрессия CD62P и CD40L на поверхности тромбоцитов

с увеличением циркулирующих агрегатов тромбоцит-лейкоцит. Активация и агрегация тромбоцитов происходит в брыжеечной микроциркуляции. Активированные тромбоциты обеспечивают взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками посредством контактов CD62P с PSGL-1 лейкоцитов и CD40L с CD40 лейкоцитов. При взаимодействии активированных тромбоцитов с нейтрофилами усиливается продукция активных форм кислорода последними и их инфильтрация в брыжеечной микроциркуляции с последующим повреждением кишечной ткани [20, 21]. Нейтрофилы способствуют миграции тромбоцитов на апикальную сторону эпителия в просвете кишечника, где они высвобождают молекулы АТФ, которые под действием эктонуклеотидаз эпителиоцитов гидролизуются в аденозин. Последний запускает секрецию хлорида и движение внеклеточной воды в просвет кишечника, приводя к диарее. В экспериментальной модели воспалительного заболевания кишечника на крысах показано, что терапия ингибитором P2Y₁₂-R клопидогрелем блокирует активацию тромбоцитов и устраняет симптомы воспалительного заболевания кишечника [20].

Было проведено исследование влияния ингибиторов P2Y₁₂-R (тикагрелор и клопидогрель) на провоспалительный и протромботический эффекты у здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили эндотоксин липополисахарид. Показано, что уровень плазменных цитокинов, включая IL-6, TNF- α , и СРБ, значительно повышается после введения липополисахаридов. Введение ингибиторов P2Y₁₂-R вызывало снижение уровня указанных провоспалительных цитокинов. Тикагрелор значительно увеличивал уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Тикагрелор и клопидогрель значительно уменьшали образование агрегатов тромбоцит-моноцит. Подобный, но незначительный эффект отмечался относительно агрегатов тромбоцит-нейтрофил [22]. Тромбообразование характеризуется формированием состояния стабильного фибринового сгустка. После введения липополисахарида плотность фибринового сгустка в образцах увеличивалась. Тикагрелор значительно ингибировал формирование сгустка, тогда как клопидогрель имел менее мощный эффект. Данное эффективное подавление

системного воспаления и его протромботического эффекта в экспериментальной модели человека указывает на потенциальную возможность разработки новой стратегии лечения сепсиса, который характеризуется высокой смертностью [22]. В модели ЛПС-индуцированного воспаления у мышей и крыс клопидогрель обладает положительными эффектами, включая снижение уровней IL-6 и TNF- α , а также ослаблением повреждения печени и легких [19]. Авторы работ [19, 20] акцентируют внимание на том, что механизм действия ингибиторов P2Y₁₂-R тромбоцитов на воспаление связан с P2Y₁₂-R-опосредованным ослаблением взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов и уменьшением выделения провоспалительных цитокинов из α -гранул тромбоцитов с последующим спадом провоспалительной функции лейкоцитов. Поэтому указанные антитромботические средства могут быть использованы при разработке специальных терапевтических протоколов для профилактики и лечения синдрома системного воспалительного ответа.

У пациентов с тяжелой травмой или пациентов, перенесших операцию на сердце, при массивной трансфузии эритроцитов, хранившихся в гипотермических условиях при 4 °C (ГТХ-эритроциты), отмечаются негативные последствия и летальный исход, связанные с развитием посттрансфузионного синдрома системного воспалительного ответа [23]. При геморрагическом шоке после массивной трансфузии ГТХ-эритроцитов выявляется более высокий уровень IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови по сравнению с пациентами, которым переливали меньшие объемы ГТХ-эритроцитов. Концентрации интерлейкинов также значительно выше у пациентов с неблагоприятным исходом, поэтому очевидна роль патологической составляющей, связанной с повышением уровня данных цитокинов после массивной трансфузии ГТХ-эритроцитов в развитии органной дисфункции и летальном исходе [2]. Было высказано предположение о том, что освобождение ионов железа при разрушении поврежденных ГТХ-эритроцитов в макрофагах селезенки и печени инициирует провоспалительный ответ через влияние активных форм кислорода на активацию инфламмосом. Кроме того, выход избытка ионов железа из макрофагов приводит к повышению уровня циркулирующего несвязанного железа, что спо-

способствует развитию «феррофильных» грам-отрицательных бактерий, и это является недооцененным фактором неблагоприятных последствий переливания ГТХ-эритроцитов [24]. Показано, что хелатор ионов железа дефероксамин ингибируют цитокинный ответ, индуцированный переливанием ГТХ-эритроцитов в мышинной модели. Вместе с тем, данному агенту свойственны антиоксидантные эффекты и он, возможно, ингибирует действие активных форм кислорода, образовавшихся после разрушения ГТХ-эритроцитов [25]. Поэтому для расшифровки всех сопутствующих механизмов действия дефероксамина как возможного лекарственного средства для коррекции негативных последствий переливания эритроцитов после замораживания и ГТХ необходимы основательные экспериментальные исследования. Показано, что P2X-рецепторы экспрессируются в макрофагах костного мозга и селезенки. Кроме того, с развитием лейкемии экспрессия P2X7-R увеличивается как в макрофагах костного мозга, так и в селезенке [26]. Однако в научной литературе пока нет никаких данных относительно участия внеклеточного АТФ и P2X-R макрофагов селезенки в механизме внесосудистого гемолиза поврежденных эритроцитов.

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что развитие системного воспаления при различных заболеваниях имеет общие характерные патофизиологические признаки. Данные признаки включают активацию воспалительных клеток, клеток эпителия и эндотелия; активацию продукции провоспалительных цитокинов данными клетками; нарушение барьерной функции кишечника; эндотоксимию, что в конечном итоге может привести к полиорганной недостаточности. Механизм активации синтеза и секреции цитокинов включает высвобождение активированными клетками молекул АТФ, которые аутокринно/паракринно стимулируют пуриnergические рецепторы (P2Y, P2X) с последующим усилением секреции провоспалительных цитокинов. Развязка

воспалительного процесса обеспечивается эктонуклеотидазами, которые гидролизуют АТФ до аденозина. Последний связывается с А2-рецепторами и вызывает противовоспалительный эффект. При осложненных патологических состояниях ослабление противовоспалительной реакции приводит к гиперовоспалительному состоянию. Системное воспаление предполагает лечение ингибиторами пуриnergических рецепторов P2Y и P2X и АТФ/АМФ-эктонуклеотидазами. Необходимо отметить, что кишечник является основным звеном формирования воспаления, которое может включаться при самых различных заболеваниях, поэтому данный орган может быть мишенью для терапии, направленной на ограничение системного воспаления. В последние годы накапливаются данные об участии тромбоцитов в развитии воспаления посредством образования агрегатов тромбоцит-лейкоцит с последующим усилением продукции лейкоцитами провоспалительных цитокинов. Ингибирование тромбоцитарного звена генерации провоспалительных медиаторов при использовании антитромботических средств может оказаться важным подходом к коррекции воспаления. Массивная трансфузия эритроцитов после замораживания или гипотермического хранения может также привести к развитию системного воспаления вследствие разрушения поврежденных эритроцитов в макрофагах селезенки и печени, повышения уровня ионов железа и стимуляции продукции цитокинов, характерных для воспалительного состояния кишечника или системного воспаления. Потенциальная возможность изыскания новой стратегии лечения системного воспаления заключается в разработке терапевтических протоколов и лекарственных средств, которые могут включать ингибиторы пуриnergических рецепторов или ферменты, гидролизующие АТФ. Данные пуриnergические средства позволят осуществлять терапевтическую коррекцию системного воспаления и предупреждать развитие полиорганной недостаточности и септического шока.

Список литературы

1. *Angeli P. Tonon M., Pilutti C. et al.* Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis // *Hepatology Int.* 2016. Vol. 10, № 1. P. 115–123. doi: 10.1007/s12072-015-9641-1
2. *Bogner V., Keil L., Kanz K.G. et al.* 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.* 2009. Vol. 14, № 7. P. 284–291.

3. *DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E.* Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models // *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22, № 5. P. 1137–1150. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750
4. *Schwacha M.G.* Gammadelta T-cells: potential regulators of the post-burn inflammatory response // *Burns.* 2009. Vol. 35, № 3. P. 318–326. doi:10.1016/j.burns
5. *Ungureanu-Longrois D., Balligand J.L., Kelly R.A., Smith T.W.* Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995. Vol. 27, № 1. P. 155–167.
6. *Angus D.C., van der Poll T.* Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 9. P. 840–851. doi:10.1056/NEJMra1208623
7. *Mahida Y.R.* The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2000. Vol. 6, № 1. P. 21–33.
8. *Moran C., Walters T., Guo C. et al.* IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Diseases.* 2013. Vol. 19, № 1. P. 115–123.
9. *Damle S.S., Moore E.E., Nydam T.L. et al.* Postshock mesenteric lymph induces endothelial NF-kappaB activation // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 143. P. 136–140.
10. *Costantini T.W., Peterson C.Y., Kroll L. et al.* Burns, inflammation, and intestinal injury: protective effects of an anti-inflammatory resuscitation strategy // *J. Trauma.* 2009. Vol. 67, № 6. P. 1162–1168. doi:10.1097/TA.0b013e3181ba3577
11. *Kurashima Y., Kiyono H., Kunisawa J.* Pathophysiological role of extracellular purinergic mediators in the control of intestinal inflammation // *Mediators Inflamm.* – 2015. Published online 2015: 427125. doi: 10.1155/2015/427125
12. *Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C.* Purinergic signaling during inflammation // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2322–2333.
13. *Cauwels A., Rogge E., Vandendriessche B. et al.* Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality // *Cell Death Dis.* 2014. Vol.5: e1102. doi: 10.1038/cddis.2014.70
14. *Taveira da Silva A.M., Kaulbach H.C., Chuidian F.S. et al.* Brief report: shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of Salmonella endotoxin // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 1457–1460.
15. *Sakaki H., Tsukimoto M., Harada H. et al.* Autocrine regulation of macrophage activation via exocytosis of ATP and activation of P2Y11 receptor // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 4: e59778. doi: 10.1371/journal.pone.0059778
16. *Marques C.C., Castelo-Branco M.T., Pacheco R.G. et al.* Prophylactic systemic P2X7 receptor blockade prevents experimental colitis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842, № 1. P. 65–78. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.012.
17. *Souza C.O., Santoro G.F., Figliuolo V.R. et al.* Extracellular ATP induces cell death in human intestinal epithelial cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1820, № 12. P. 1867–1878. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.013
18. *Neves A.R., Castelo-Branco M.T., Figliuolo V.R. et al.* Overexpression of ATP-activated P2X7 receptors in the intestinal mucosa is implicated in the pathogenesis of Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2014. Vol. 20, № 3. P. 444–457. doi: 10.1097/01.MIB.0000441201.10454.06
19. *Thomas M.R., Storey R.F.* Effect of P2Y12 inhibitors on inflammation and immunity // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 114, № 3. P. 490–497. doi: 10.1160/TH14-12-1068
20. *Schrottmaier W.C., Kral J.B., Badrnya S.* Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 114, № 3. P. 478–489. doi: 10.1160/TH14-11-0943
21. *Vowinkel T., Anthoni C., Wood R.C. et al.* CD40-CD40 ligand mediates the recruitment of leukocytes and platelets in the inflamed murine colon // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, № 3. P. 955–965.
22. *Thomas M.R., Outteridge S.N., Ajjan R.A. et al.* Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35, № 12. P. 2562–2570. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306528
23. *Valeri C.R., Ragno G.* An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products // *Transfus Apher Sci.* – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 223–233. doi: 10.1016/j.transci.2009.08.001

24. *Spitalnik S.L.* Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection // *Transfusion*. 2014. Vol. 54, № 10. P. 2365–2371. doi: 10.1111/trf.12848

25. *Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A. et al.* Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 21. P. 4284–4292. doi: 10.1182/blood-2009-10-245001

26. *Chen S., Feng W., Yang X. et al.* Functional expression of P2X family receptors in macrophages is affected by microenvironment in mouse T cell acute lymphoblastic leukemia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 446, № 4. P. 1002–1009. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.048

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, E.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, O.A. Shapkina, S.V. Rudenko, A.Ye. Ananina, V.A. Bondarenko

ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПУРИНЕРГІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ

Системне запалення організму може бути інфекційного або неінфекційного походження, а також може формуватися при трансфузії еритроцитів. Розробка ефективного терапевтичного підходу щодо контролю запалення з метою попередження розвитку поліорганної недостатності та септичного шоку є основним завданням, що може знайти своє вирішення в експериментальних дослідженнях. В останнє десятиліття відзначається напрям досліджень, пов'язаний з регуляцією клітинного метаболізму за допомогою пуринергічної сигналізації з метою збалансування імунного гомеостазу організму. Ймовірно, що цей напрямок може бути адекватним в разі розробки нового підходу, поєднання якого з традиційним лікуванням виявиться ефективним методом терапії системного запалення.

Ключові слова: системне запалення, кишечник, мікроорганізми, клітини крові, пуринергічні медіатори.

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, E.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, O.A. Shapkina, S.V. Rudenko, A.Ye. Ananina, V.A. Bondarenko

FORMATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF PURINERGIC INHIBITORS

Systemic inflammation of the body may be infectious or non-infectious origin, and can occur with transfusion of red blood cells. Developing an effective therapeutic approach to control inflammation to prevent development of multiple organ failure and septic shock is a major task that can be resolved in experimental studies. In the last decade there has been a line of research associated with regulation of cellular metabolism, via purinergic signaling with the aim of balancing immune homeostasis. Likely, this direction will be adequate for the purpose of developing a new approach, which combined with traditional treatment could be an effective method of treatment of systemic inflammation.

Keywords: systemic inflammation, intestines, microorganisms, blood cells, purinergic mediators.

Поступила 17.05.17