

УДК 616.155.1: 615.224: 615.273

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

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ГЕНЕРАЦИИ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ И В ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Создание эффективных лекарственных средств является основным направлением фармацевтической науки и промышленности, которое позволит решить задачи, не решаемые традиционными терапевтическими методами. В то же время продолжают разрабатываться новые терапевтические протоколы, которые остаются основными при лечении сосудистых заболеваний. Данные литературы по исследованию пуринергической сигнализации в клетках крови и сосудов при различных заболеваниях свидетельствуют о том, что нарушение физиологии эритроцитов усугубляет патогенез сосудов, поэтому данные клетки являются потенциальными клетками-мишенями при воздействии лекарственных средств. Это обстоятельство может определить новую терапевтическую стратегию для профилактики и лечения сосудистой патологии, которая будет реализована в медицине.

Ключевые слова: эритроциты, тромбоциты, вазодилататоры, антитромботические средства.

В области микроциркуляции тканей низкое давление кислорода и деформирующее воздействие на эритроциты инициируют последовательность реакций в клетке, в результате которой происходит высвобождение АТФ в плазму крови. После выхода из клеток молекулы АТФ связываются с пуринергическими рецепторами (P2Y) на эндотелиальных клетках и стимулируют повышение уровня оксида азота (NO), который опосредует расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатацию, что обеспечивает улучшение перфузии тканей и поставки кислорода [1, 2]. В венозном отделе высвобождение АТФ блокируется молекулами АДФ при связывании с P2Y13-рецепторами эритроцитов. АТФ и АДФ затем разлагаются эктонуклеотидазами поверхности эритроцитов до аденозина, который быстро поглощается эритроцитами, где перерабатывается в АТФ посредством гликолиза. Описанный механизм отрицательной обратной связи осуществляется пуринергической системой эритроцитов и может быть важным в регуляции периферического кровообращения [3].

У пациентов с легочной гипертензией или диабетом 2-го типа выявлено нарушение высвобождения АТФ из эритроцитов, которое

является патогенным фактором этиологии данных заболеваний [4]. При диабете 2-го типа окислительный стресс нарушает деформируемость эритроцитов, что приводит к снижению степени деформационного высвобождения АТФ в микроциркуляторном русле [5], отрицательно влияет на периферическое кровообращение и способствует развитию микроангиопатий и атеросклероза [6]. Изменение деформируемости эритроцитов у больных легочной гипертензией также не исключается, так как при пропускании их через микропористые фильтры (5–12 мкм) отмечается нарушение данного показателя [7]. Вместе с тем, при инсулинзависимом диабете, гипертонической болезни и гиперхолестеринемии также имеет место нарушение деформируемости эритроцитов, которое является фактором осложнения сосудистой патологии при данных клинических состояниях [8]. Однако экспериментальных работ по изменению высвобождения АТФ из эритроцитов пациентов с указанными заболеваниями нет.

Представленные данные литературы согласуются с гипотезой о том, что дефект в физиологии эритроцитов осложняет патологию сосудистых заболеваний [9]. Показано, что

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, С.С. Ершов и др., 2017

ингибитор фосфодиэстеразы 3 (цилостазол) способствует индуцированному выходу АТФ из эритроцитов пациентов с диабетом 2-го типа [10]. Аналоги простаглицина и ингибиторы фосфодиэстеразы оказывают синергетическое действие на выход АТФ из эритроцитов пациентов с легочной гипертензией [11]. Следовательно, ингибиторы фосфодиэстераз в комбинации с аналогами простаглицина могут использоваться как лекарственные средства при данных заболеваниях.

Участие эритроцитов в контроле перфузии тканей при посредстве последовательности реакций, которые ответственны за высвобождение АТФ из этих клеток [1, 3, 4, 12], производит клетки в ранг терапевтической мишени для разработки подходов к лечению сосудистой дисфункции.

В одном из механизмов контроля кровотока эритроциты служат кислородным сенсором на изменение оксигенации гемоглобина в гипоксических условиях. Дезоксигенированные молекулы гемоглобина активируют G-белки мембран (Gi) и увеличивают уровень цАМФ при последующей активации трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), который активирует АТФ-высвобождающие каналы (Pannexin 1). После выхода молекулы АТФ связываются с P2Y рецепторами эндотелиоцитов и стимулируют повышение уровня NO. NO поступает в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует повышение уровня цГМФ, который опосредует их расслабление – это вазодилатация, опосредованная эндотелием. Кроме того, после выхода из эритроцитов молекулы АТФ аутокринно вызывают вход Ca^{++} в данные клетки (посредством P2X7-рецепторов) и активируют фосфолипазу A2 с последующим образованием эпоксиэйкозатриеновой кислоты. Последняя высвобождается и активирует выход K^+ из гладкомышечных клеток, что приводит к их релаксации – это вазодилатация, независимая от эндотелия. Данные механизмы вазодилатации представлены в скелетных мышцах, мозге и легких [1]. Вместе с тем, в клетках миокарда и коронарных артерий снижение локального давления кислорода также вызывает изменение метаболизма. При этом расход АТФ приводит к активации выхода K^+ , который играет значительную роль в вазодилатации артерий [13]. Метаболическая адаптация кардиомиоцитов и клеток артерий при ишемической болезни

сердца (ишемическое прекондиционирование) является эндогенным механизмом защиты от инфаркта из-за повышения устойчивости миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии-реперфузии [14]. В данной ситуации гипоксия вызывает снижение уровня АТФ в кардиомиоцитах и клетках артерий, что приводит к активации выходящего потока K^+ через АТФ-чувствительные K^+ -каналы. Аденозин, образовавшийся в результате гидролиза АТФ, дополнительно стимулирует эти каналы и вызывает торможение входа Ca^{++} в кардиомиоциты, в итоге снижается сократительная функция миокарда и уменьшается потребление энергии АТФ. Гипоксия стимулирует высвобождение брадикинина из эндотелия артерий с последующей аутокринной стимуляцией повышения уровня NO и ростом уровня цГМФ в гладкомышечных клетках. Это также активирует выход K^+ и ингибирует поступление ионов Ca^{++} . Указанные изменения приводят к дилатации коронарных артерий и улучшению переносимости ишемии миокарда [14].

Основываясь на механизме метаболической адаптации при ишемической болезни сердца и механизме стимуляции вазодилатации, инициируемой АТФ эритроцитарного происхождения, авторы [5] высказали предположение, что эритроциты могут включаться в данную адаптацию.

Вместе с тем, терапевтический эффект некоторых вазодилаторов (дипиридамола, пентоксифеллина и цилостазола) в определенной степени опосредуется ингибированием захвата аденозина эритроцитами, повышением его уровня в плазме с последующим активированием аденозинзависимых функций сосудов [16–18].

Аденозин функционирует в качестве сигнальной молекулы, активируя четыре различных рецептора (A1, A2a, A2b и A3). Эти рецепторы экспрессируются в клетках крови, сосудов и тканей и участвуют в регуляции коронарного и периферического потока, липолиза, потока крови в почках, иммунной функции, ангиогенезе, а также воспалении и реперфузионном повреждении тканей при серповидно-клеточной анемии, диабете и других заболеваниях [19–21].

Агонисты A2a-рецепторов ослабляют повреждение тканей после ишемии или травмы в печени, почках, коже, легких, сердце, кишечнике и спинном мозге и ингибируют про-

дукцию провоспалительных цитокинов аденозинчувствительными iNKT-клетками [20]. Показано на мышах, что блокатор нуклеозидного переносчика (KF24345, 10 mg/kg) ингибирует липополисахарид-индуцированный рост уровня фактора некроза опухоли в плазме и лейкопению. Данное действие связано с повышением эндогенного аденозина за счет ингибирования его захвата эритроцитами и опосредуется A2a-рецепторами iNKT клеток. Указанный блокатор может быть использован при лечении воспалительных заболеваний у человека [22]. Кроме того, терапия дипиридамолом (блокатор нуклеозидного переносчика) ослабляет последствия гипоксии в скелетных мышцах пациентов при высокой физической нагрузке [23].

Показано повышение концентрации аденозина в крови мыши с моделью серповидно-клеточной анемии, что согласуется с повышенным уровнем аденозина в крови пациентов с серповидно-клеточной анемией [24]. В то же время при гемолитическом кризисе аденозиндезаминаза гемолизата может снижать уровень аденозина, что способствует окклюзии и реперфузионным повреждениям микрососудов различных органов [25]. Активация A2a-рецепторов аденозином на воспалительных клетках (iNKT- и NK-клетки) у мышей с серповидно-клеточной анемией улучшает функцию легких и предотвращает реперфузионное обострение легочной травмы [26]. Кроме того, инфузия регаденосона (A2a-агонист) пациентам с серповидно-клеточной анемией во время болезненных вазоокклюзивных кризисов приводит к снижению активности iNKT-клеток и ослаблению болей в груди [27]. В то же время активация A2b-рецепторов эритроцитов аденозином индуцирует повышение 2,3-дифосфоглицерата, который усиливает дезоксигенацию гемоглобина, что может иметь значение для индукции образования серповидных эритроцитов, способствуя усилению гемолиза и повреждению тканей [24].

На основе представленных данных было высказано предположение о том, что терапия при серповидно-клеточной анемии может комбинировать A2b-антагонист и A2a-агонист для предотвращения выработки серповидных эритроцитов и лечения воспалений во время сосудисто-окклюзивного кризиса. При этом A2b-антагонист должен иметь высокое сродство к рецепторам, чтобы избежать использо-

вание его высоких доз, так как есть данные о причастности A2b-сигнализации к защите тканей при ишемии и реперфузии [28].

P2Y12-рецептор тромбоцитов является основной мишенью антитромботической терапии при лечении ишемической болезни сердца такими антагонистами, как тикагрелор и прасугрель [29]. Тикагрелор также используется при профилактике атеротромботических осложнений у пациентов со стабильной стенокардией, инфарктом миокарда, а также у больных после коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования [30].

Установлено, что тикагрелор ингибирует поглощение аденозина эритроцитами человека и данное лекарственное средство вызывает увеличение сердечного кровотока в модели реактивной гипоксии [31]. Кроме того, тикагрелор индуцирует высвобождение АДФ в эритроцитах человека [32]. Было высказано предположение о том, что данное лекарственное средство может иметь дополнительные преимущества у пациентов с острым коронарным синдромом (ингибирование агрегации тромбоцитов + повышение уровня аденозина + индукция высвобождения АДФ). Увеличение уровня аденозина в крови при лечении тикагрелором может обеспечить улучшение функции эндотелия периферических сосудов [33] и кардиопротекцию при действии повреждающих факторов реперфузии, что может способствовать более эффективному восстановлению после инфаркта миокарда [34]. Следовательно, действие антиагрегантов (антагонисты P2Y12-рецепторов) на периферический и коронарный кровоток может усиливаться посредством эритроцитов.

При заболеваниях с гемолитическими проявлениями риск тромбоза определяется высвобождением эритроцитарного АДФ, который активирует тромбоциты посредством P2Y12-рецепторов [35]. То есть при данных заболеваниях эритроциты поставляют АДФ посредством гемолиза. При серповидно-клеточной анемии лечение антагонистом P2Y12-рецепторов прасугрелем приводило к уменьшению тромбоцитарных маркеров активации (P-селектин, тромбоксан B2, CD40L) и ослаблению болевых ощущений в кистях рук и стопах [36]. Тромбоциты пациентов, получавших лечение антагонистом P2Y12-рецептора клопидогрелем, показали сниже-

ние реакции на гемолизат по сравнению с тромбоцитами здоровых лиц без антитромбоцитарной терапии. Произвольная агрегация тромбоцитов, наблюдаемая при болезни холодовых агглютининов, полностью устранялась при лечении антагонистом кангрелором [37]. Следовательно, антиагреганты являются терапевтическими средствами при тромбоцитарных нарушениях в болезнях с гемолитическими анемиями.

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что эритроциты могут опосредовать действие вазодилаторов и антитромботических агентов на периферический и коронарный кровоток и ингибирование функции тромбоцитов и воспалительного процесса. Необходимо отметить, что действие вазодилаторов связано с повышением уровня аденозина в крови вследствие ингибирования его захвата эритроцитами. Тера-

певтические эффекты антитромботических средств могут усиливаться посредством эритроцитов, которые поставляют АТФ и аденозин в плазму крови с последующим приростом ингибирования функции тромбоцитов и улучшением периферической и коронарной перфузии. Связь между АТФ/АДФ-сигнализацией в эритроцитах, тромбоцитах и клетках сосудов генерацией аденозина, активацией его рецепторов и прекращением сигнализации аденозина при захвате эритроцитами подчеркивает сложность связи сигнальных реакций. Данные по использованию вазодилаторов и антиагрегантов в эксперименте с эритроцитами и клинические эффекты указанных лекарственных средств приводят к заключению о том, что эритроциты являются клетками-мишенями, при воздействии на которые проявляется коррекция метаболизма в сосудах, тромбоцитах и воспалительных клетках.

Список литературы

1. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone / M.E. Ellsworth, C.G. Ellis, D. Goldman et al. // *Physiology (Bethesda)*. – 2009. – Vol. 24. – P. 107–116. doi:10.1152/physiol.00038.2008
2. *Ellsworth M.L.* Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle / M.E. Ellsworth, C.G. Ellis, R.S. Sprague // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2016. – Vol. 216, № 3. – P. 265–276. doi:10.1111/apha.12596
3. ADP Acting on P2Y13 Receptors is a Negative Feedback Pathway for ATP Release from Human Red Blood Cells / L. Wang, G. Olivecrona, M. Gotberg et al. // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 96. – P. 189–196. doi://doi.org/10.1161/01.RES.0000153670.07559.E4
4. *Burnstock G.* Blood cells: an historical account of the roles of purinergic signaling / G. Burnstock // *Purinergic Signal*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 411–434. doi:10.1007/s11302-015-9462-7
5. *Subasinghe W.* Simultaneous determination of cell aging and ATP release from erythrocytes and its implications in type 2 diabetes / W. Subasinghe, D.M. Spence // *Anal. Chim. Acta*. – 2008. – Vol. 618. – P. 227–233. doi:10.1016/j.aca.2008.04.061
6. Alterations of adenine nucleotide metabolism and function of blood platelets in patients with diabetes / A. Michno, H. Bielarczyk, T. Pawełczyk et al. // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56, № 2. – P. 462–467.
7. Impaired release of ATP from red blood cells of humans with primary pulmonary hypertension / R.S. Sprague, A.H. Stephenson, M.E. Ellsworth et al. // *Exp. Biol. Med (Maywood)* – 2001. – Vol. 226. – P. 434–439.
8. *Radosinska J.* The role of red blood cell deformability and Na, K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia / J. Radosinska, N. Vrbjar // *Physiol. Res*. – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. S43–S54.
9. Reduced expression of G(i) in erythrocytes of humans with type 2 diabetes is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release / R.S. Sprague, A.H. Stephenson, E.A. Bowles et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, № 12. – P. 3588–3593.
10. A selective phosphodiesterase 3 inhibitor rescues low pO₂-induced ATP release from erythrocytes of humans with type 2 diabetes: implication for vascular control / R.S. Sprague, E.A. Bowles, D. Achilleus et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. – 2011. – Vol. 301. – P. H2466–H2472. doi:10.1152/ajpheart.00729.2011.
11. Synergistic effects of prostacyclin analogs and phosphodiesterase inhibitors on cyclic adenosine 3',5' monophosphate accumulation and adenosine 3'5' triphosphate release from human erythrocytes /

- S.M. Knebel, M.M. Elrick, E.A. Bowles et al. // *Exp. Biol. Med* (Maywood). – 2013. – Vol. 238. – P. 1069–1074. doi: 10.1177/1535370213498981
12. *Sprague R.S.* Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intercellular communication / R.S. Sprague, M.L. Ellsworth // *Microcirculation*. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 430–439. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00158.x
13. Metabolic coronary flow regulation-current concepts / A. Deussen, M. Brand, A. Pexa et al. // *Basic Res. Cardiol*. – 2006. – Vol. 101, № 6. – P. 453–464.
14. *Baxter G.F.* Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium / G.F. Baxter // *Cardiovasc. Res*. – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 483–494.
15. *Gopalakrishnan M.* Is red blood cell a mediator of remote ischaemic preconditioning? / M. Gopalakrishnan, S. Saurabh // *Med. Hypotheses*. – 2014. – Vol. 83, № 6. – P. 816–818. doi:10.1016/j.mehy
16. *Kim H.H.* Translational therapeutics of dipyridamole / H.H. Kim, J.K. Liao // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 39–42. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160226
17. *McCarty M.F.* Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature / M.F. McCarty, J.H. O’Keefe, J.J. DiNicolantonio // *Open Heart*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 1–5. doi:10.1136/openhrt-2015-000365
18. *Shrör K.* The pharmacology of cilostazol / K. Shrör // *Diabetes Obes Metab*. – 2002. – № 4. – P. 14–19.
19. *Chen J.F.* Adenosine receptors as drug targets—what are the challenges? / J.F. Chen, H.K. Eltzschig, B.B. Fredholm // *Nat. Rev. Drug. Discov*. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 265–286. doi:10.1038/nrd3955
20. *Linden J.* Regulation of leukocyte function by adenosine receptors / J. Linden // *Adv. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 61. – P. 95–114. doi:10.1016/B978-0-12-385526-8.00004-7
21. *Mustafa S.J.* Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology / S.J. Mustafa, R.R. Morrison, B. Teng // *Handb. Exp. Pharmacol*. – 2009. – Vol. 193. – P. 161–188. doi:10.1007/978-3-540-89615-9_6
22. *Noji T.* KF24345, an adenosine uptake inhibitor, suppresses lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production and leukopenia via endogenous adenosine in mice / T. Noji, M. Takayama, M. Mizutani // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 2002. – Vol. 300. – P. 200–205.
23. Oral therapy with dipyridamole limits ischemia-reperfusion injury in humans / N.P. Riksen, W.J. Oyen, B.P. Ramakers et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 78. – P. 52–59.
24. Detrimental effects of adenosine signaling in sickle cell disease / Y. Zhang, Y. Dai, J. Wen et al. // *Nat. Med*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 79–86. doi:10.1038/nm.2280
25. *Jackson E.K.* Possible role of adenosine deaminase in vaso-occlusive diseases / E.K. Jackson, M. Koehler, Z. Mi // *J. Hypertens*. – 1996. – Vol. 14, № 1. – P. 19–29.
26. *Wallace K.L.* Adenosine A2A receptors induced on iNKT and NK cells reduce pulmonary inflammation and injury in mice with sickle cell disease / K.L. Wallace, J. Linden // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 23. – P. 5010–5020.
27. Sickle cell vaso-occlusion causes activation of iNKT cells that is decreased by the adenosine A2A receptor agonist regadenoson / J.J. Field, G. Lin, M.M. Okam et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 17. – P. 3329–3334.
28. Extracellular nucleotide and nucleoside signaling in vascular and blood disease / M. Idzko, D. Ferrari, A.K. Riege et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 1029–1037. doi: //doi.org/10.1182/blood-2013-09-402560
29. *Laine M.* P2Y12-ADP receptor antagonists: Days of future and past / M. Laine, F. Paganelli, L. Bonello // *World J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 327–332. doi:10.4330/wjc.v8.i5.327
30. Switching of platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Rev of the literature and practical considerations / L. De Luca, P. Capranzano, G. Patti et al. // *Am. Heart J*. – 2016. – Vol. 176. – P. 44–52. doi:10.1016/j.ahj.2016.03.006
31. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model / J.J. Giezen, J. Sidaway, P. Glaves et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. – 2012. – Vol. 17. – P. 164–172. doi: 10.1177/1074248411410883

32. Ticagrelor induces adenosine triphosphate release from human red blood cells / J. Ohman, R. Kudira, S. Albinsson et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 418, № 4. – P. 754–758. doi:10.1016/j.bbrc.2012.01.093
33. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome / K. Tornngren, J. Ohman, H. Salmi et al. // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 124. – P. 252–258. doi:10.1159/000347122
34. Ticagrelor protects the heart against reperfusion injury and improves remodeling after myocardial infarction / Y. Ye, G.D. Birnbaum, J.R. Perez-Polo et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1805–1814.
35. Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation / C.C. Helms, M. Marve, W. Zhao et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, № 12. – P. 2148–2154. doi:10.1111/jth.12422
36. A double-blind, randomized, multicenter phase 2 study of prasugrel versus placebo in adult patients with sickle cell disease / T. Wun, D. Soulieres, A.L. Frelinger et al. // *J. Hematol. Oncol.* – 2013. – Vol. 6, № 17. – P. 1–10.
37. Underlying mechanism and specific prevention of hemolysis-induced platelet activation / T. Gremmel, S. Fedrizzi, G. Weigel et al. // *Platelets.* – 2016. – Vol. 16. – P. 1–5.

V.V. Рамазанов, Є.Л. Воловельська, С.С. Єршов, Н.А. Єршова, О.О. Шапкіна, С.В. Руденко, В.А. Бондаренко

РОЛЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ГЕНЕРАЦІЇ ПУРИНЕРГІЧНИХ АГОНІСТІВ І ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Створення ефективних лікарських засобів є основним напрямком фармацевтичної науки і промисловості, що дозволить вирішити завдання, не розв'язані існуючими традиційними терапевтичними методами. У той же час продовжують розроблятися нові терапевтичні протоколи, котрі залишаються важливими при лікуванні судинних захворювань. Дані літератури з дослідження пуринергічної сигналізації в клітинах крові і судин при різних захворюваннях свідчать про те, що порушення фізіології еритроцитів погіршує патогенез судин, тому ці клітини є потенційними клітинами-мішенями при впливі лікарських засобів. Ця обставина може визначити нову терапевтичну стратегію для профілактики і лікування судинної патології.

Ключові слова: еритроцити, тромбоцити, вазодилататори, антитромботичні засоби.

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, S.S. Yershov, N.A. Yershova, O.A. Shapkina, V.A. Bondarenko
ROLE OF ERYTHROCYTES IN PURINERGIC AGONIST GENERATION AND MEDICINAL AGENT EFFECT

The design of efficient medicinal agents (MAs) is the main direction in pharmaceutical science and industry, which will solve the tasks still remaining unsolved with the current standard therapies. At the same time, the approach to design the novel therapeutic protocols has not been exhausted yet, actually remaining a major one in therapy of vascular diseases. The reported data on studying the purinergic signaling in blood cells and vessels under different diseases suggest a disorder in erythrocyte physiology to aggravate the vascular pathogenesis, therefore these cells are potential target cells under MAs effect. This fact may determine a novel therapeutic strategy to prevent and treat vascular pathology.

Key words: erythrocytes, platelets, vasodilators, antithrombotic agents.

Поступила 15.02.17