

Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца

Т.Е. Широкова, Л.И. Бурячковская, А.Б. Сумароков, И.А. Учитель, Е.Г. Попов, А.В. Ваваев

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Platelet activation and red blood cell changes in thrombotic and rheological disturbances among coronary heart disease patients

T.E. Shirokova, L.I. Buryachkovskaya, A.B. Sumarokov, I.A. Uchitel, E.G. Popov, A.V. Vavaev

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social development. Moscow, Russia.

Цель. Оценить изменения функциональных особенностей тромбоцитов и эритроцитов, и их связи с образованием эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЭТА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 22 больных ИБС (средний возраст 57 ± 7 лет) и 14 здоровых добровольцев (средний возраст 48 ± 3 лет). Агрегация тромбоцитов и эритроцитов, резистентность эритроцитов одновременно оценивались на лазерном анализаторе агрегации «БИОЛА». Подсчет циркулирующих в крови ЭТА и их морфологический контроль проводились с помощью сканирующей электронной микроскопии. Для использования среднего объема тромбоцитов (СОТ) использовали оригинальный метод, основанный на измерении тромботокрита.

Результаты. У больных ИБС обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми добровольцами спонтанная агрегация тромбоцитов — $1,6 \pm 0,4 / 1,1 \pm 0,3$ отн. ед. ($p < 0,05$). СОТ составил $11,8 \pm 1,4$ фл у больных ИБС и $8,6 \pm 1,3$ фл у здоровых лиц. В кровотоке $4,1 \pm 0,6\%$ эритроцитов находились в составе ЭТА, при этом на один эритроцит приходилось от 1 до 4 тромбоцитов. ЭТА отсутствовали в крови здоровых добровольцев. Агрегация эритроцитов была значительно выше у больных по сравнению со здоровыми добровольцами — $3,3 \pm 0,7$ и $1,4 \pm 0,2$ отн. ед., соответственно, а резистентность клеток снижена, о чем свидетельствовало раннее начало гемолитического разрушения клеток у пациентов по сравнению с контрольной группой. При снижении резистентности возрастает вероятность разрушения эритроцитов, что ведет к выбросу АДФ в кровяной поток и активации тромбоцитов.

Заключение. Образование ЭТА в крови больных сопровождается активацией тромбоцитов и их повышенной способностью агрегировать спонтанно. Одновременное повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов и появление ЭТА в кровотоке служат причиной развития у больных ИБС реологических нарушений.

Ключевые слова: активация и агрегация тромбоцитов, эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты, агрегация и резистентность эритроцитов, средний объем тромбоцита, гемореология, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To assess the role of platelet (PL) and red blood cell (RBC) function changes in RBC-PL aggregate (RPA) formation among coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. The study included 22 CHD patients (mean age 57 ± 7 years) and 14 healthy volunteers (mean age 48 ± 3 years). PL and RBC aggregation, RBC resistance were assessed with laser aggregation analyzer BIOILA. Circulating RPA counting and their morphological assessment were performed by scanning electromicroscopy. Mean PL volume (MPLV) was assessed by thrombocrit measurement.

Results. In CHD patients, spontaneous PL aggregation was higher than in controls ($1,6 \pm 0,4$ vs $1,1 \pm 0,3$ U; $p < 0,05$). MPLV in patients and controls was $11,8 \pm 1,4$ and $8,6 \pm 1,3$, respectively. For circulating RBC, $4,1 \pm 0,6\%$ were

included into RPA, with RB/PL ratio of 1:1-4. No RPA were observed in volunteers' blood. RBC aggregation was significantly higher in CHD participants than in controls ($3,3 \pm 0,7$ vs $1,4 \pm 0,2$ U), and RBC resistance was lower, manifested in early hemolysis. Decreased RBC resistance resulted in ADP release and PL activation.

Conclusion. In CHD patients, RPA formation was associated with PL activation and spontaneous aggregation. Increased PL and RBC aggregation, combined with RPA formation, resulted in rheological disturbances in CHD individuals.

Key words: Platelet activation and aggregation, red blood cell and platelet aggregates, red blood cell aggregation and resistance, mean platelet volume, hemorheology, coronary heart disease.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) развивается в результате атеросклероза коронарных артерий с последующим их тромбозом и окклюзией сосуда. В патогенезе образования тромба ведущую роль играют изменения функциональной активности тромбоцитов, которым свойственна адгезия к коллагену на участках, не покрытых слоем эндотелия. Внешними признаками активации тромбоцитов служат изменение формы, увеличение секреции биологически активных веществ из гранул, усиленная агрегация (АТ). Непосредственными активаторами запуска этих процессов могут служить повышение скорости сдвига, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, биогенные амины, которые также вызывают освобождение мощнейшего активатора агрегации тромбоксана A_2 (ТХА₂). Кроме закрытия просвета коронарного сосуда, приводящего к ишемии сердечной мышцы, тромбоз провоцирует быстрое увеличение размера бляшки. Это происходит в результате секреции тромбоцитами двух очень сильнодействующих митогенных цитокинов, таких как фактора роста тромбоцитарного происхождения и трансформирующего фактора роста β -1, которые стимулируют развитие атеросклеротического поражения в зоне тромба [10]. Одним из факторов, способствующих активации тромбоцитов, могут служить эритроциты. Помимо транспортной, пластической, буферной и ряда других, к важным функциям эритроцитов относится гемостатическая [1]. Изменение свойств эритроцитов, сопровождающее многие патологические процессы в организме, приводит к повышению их агрегации (АЭ), снижению деформируемости и резистентности (РЭ), что может способствовать тромбообразованию. Известно, что время кровотечения у больных с анемией, тромбоцитопенией или тромбоцитопатией нормализуется уже после однократного переливания эритроцитарной массы [4]. Такой эффект с одной стороны может быть связан с освобождением из эритроцитов АДФ, который стимулирует АТ [12], а с

другой — с активацией на эритроцитах молекул адгезии [9] или экспозицией фосфатидилсерина [27]. Прокоагулянтные свойства эритроцитов свойственны их гемолизату [31]. Возможными причинами повышения свертываемости крови могут служить следующие процессы:

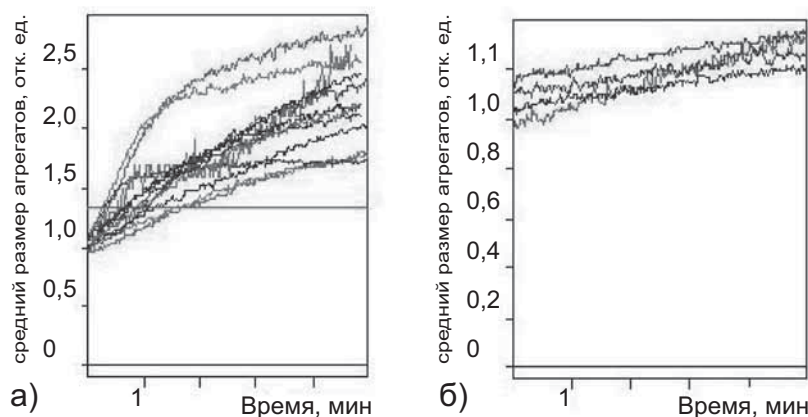
- при разрушении эритроцитов, помимо тромбопластинового фактора, освобождается АДФ, который не только вызывает АТ, но и облегчает активацию фактора Хагемана, способствуя инициации внутреннего пути свертывания;

- появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов;

- внутрисосудистый гемолиз сопровождается выраженной активацией кининовой системы;

- появление в сосудистом русле разрушенных эритроцитов способствует развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого (сосудистого) тромбопластина.

У больных с нарушениями эритроцитов и тромбозами в крови повышается образование тромбина. Оно обнаружено в гемолизате эритроцитов и связано с отделением микровезикул от этих клеток [15]. Образование микровезикул с прокоагулянтной активностью регулируется фосфатидилсерином мембраны [8]. В активации тромбоцитарного звена гемостаза существенную роль играет взаимодействие эритроцитов с тромбоцитами и образование эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЭТА) [30]. Механизмы формирования ЭТА до сегодняшнего дня остаются окончательно не выясненными; возможно, их появление в крови связано с эндотоксинемией [33]. Эритроциты могут модулировать функцию тромбоцитов через физическое взаимодействие между клетками; такие взаимодействия усиливаются при увеличении силы напряжения сдвига. Эритроциты содержат на мембране большое количество молекул адгезии, необходимых для их взаимодействия с лейкоцитами, тромбо-



Примечание: Верхняя граница нормы (1,4 отн. ед.) обозначена горизонтальной прямой.

Рис. 1 (а, б) Спонтанная АТ у больных ИБС (а) и лиц контрольной группы (б).

цитами и эндотелием. Многие из этих молекул имеют белковую цепь, характерную для представителей семейства иммуноглобулинов, осуществляющих функцию распознавания. Экспрессированная на поверхности эритроцитов молекула адгезии ICAM-4 (внутриклеточная адгезивная молекула) может связываться с лигандом на тромбоцитах, которым является гликопротеин IIb/IIIa, что приводит к взаимодействию между этими клетками и появлению гетероклеточного агрегата [14]. Нативные эритроциты не взаимодействуют с другими циркулирующими клетками крови и сосудистой стенкой при нормальных условиях, что свидетельствует о недоступности их молекул адгезии к своему лиганду. Но в условиях патологии, при малярии [18], серповидноклеточной анемии [13] и диабете (СД) [21] инертные эритроциты приобретают способность к взаимодействию с другими клетками крови. Образование ЭТА приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и увеличению проагрегантной активности внеклеточной среды в результате освобождения из этих клеток биологически активных субстанций, таких как TXA_2 и АДФ. В то же время секретируемые тромбоцитами вещества запускают прокоагулянтную активность эритроцитов [23]. Важную роль в стимуляции функциональной активности тромбоцитов эритроцитами играет активация тромбоцитарной циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует образование простагландина H_2 из арахидоновой кислоты [20]. Физическое взаимодействие эритроцитов и тромбоцитов активирует фосфолипазу A_2 и высвобождение арахидоновой кислоты, что в свою очередь вызывает образование TXA_2 и усиливает в 2 раза высвобождение из тромбоцитов серотонина и в дальнейшем вовлекает все новые тромбоциты во взаимодействие. Циркулирующие ЭТА можно наблюдать у больных через 1

сутки после операции коронарного шунтирования [24]. Эритроциты могут способствовать оседанию тромбоцитов на субэндотелий, причем этот процесс прямо пропорционален гематокриту [22]. Такое усиление реактивности тромбоцитов может способствовать атеротромботическому и пролиферативному процессам в сосудистой стенке, что важно с клинической точки зрения.

Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) частично реализуется не только через ингибирование тромбоцитарной ЦОГ, но и через влияние на эритроциты [19]. Существуют ЦОГ-независимые механизмы, обуславливающие эффект аспирина. В опытах *in vitro* обнаружено, что АСК влияет на тромболизис, кроме того, стабилизирует мембрану эритроцитов, подавляя денатурацию белков мембраны при гипотоническом, химическом и механическом гемолизе, улучшает текучесть мембраны эритроцита [17,30].

Помимо участия эритроцитов в процессах гемостаза общепризнанна их роль в развитии реологических нарушений [1,11]. Увеличение вязкости крови связано с повышением количества эритроцитов, появлением агрегатов или снижением их деформальности [16], а также изменением их формы [28]. Способность эритроцитов к агрегации обусловлена увеличением вязкости крови при низких скоростях сдвига. При экспериментальном тромбозе в кровотоке появляется значительное число эритроцитов уплощенной формы с отростками, каплевидной формы, склонных к повышенному разрушению [28].

Физиологическая АЭ — процесс обратимый. В здоровом организме дезагрегация доминирует над агрегацией. Дисбаланс этих сил определяет повышение агрегационной способности красных клеток крови. Свойство эритроцитов образовывать агрегаты зависит от гемодинамичес-

ких, плазменных, электростатических, механических, мембранных и других причин.

Факторы риска развития атеротромбоза, такие как гиперлипидемия, СД, гипертония, воспаление и гиперфибриногенемия способствуют усилению не только АТ, но и АЭ, что нарушает реологию крови [11]. У больных ИБС нарушения реологии крови наиболее выражены при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии; они сопровождаются повышением АЭ и снижением их деформируемости [32,34]. У больных, страдающих хроническими заболеваниями легких и ИБС, также отмечено усиление гемолиза и снижение продолжительности жизни эритроцитов [29].

Целью данной работы была оценка изменений функциональных особенностей тромбоцитов и эритроцитов, и их связи с образованием ЭТА у больных ИБС.

Материал и методы

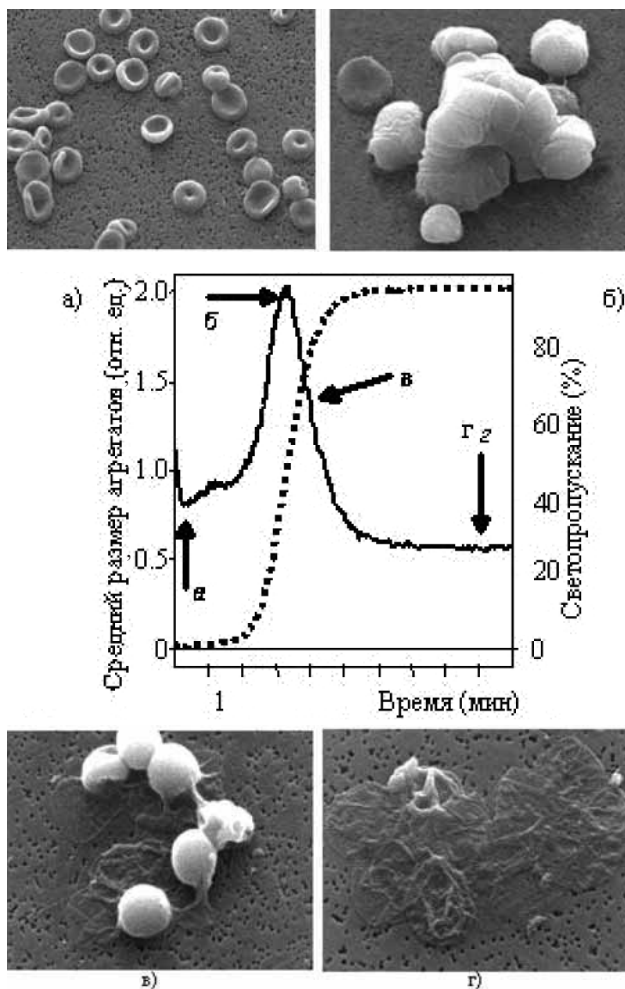
В исследование были включены 22 больных ИБС, средний возраст 57 ± 7 лет, находившихся на лечении в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ РФ, и 14 здоровых добровольцев, средний возраст 48 ± 3 лет. Все больные имели ИБС вследствие коронарного атеросклероза, ангиографически документированного. Атеросклероз брахиоцефальных артерий также был подтвержден при ультрасонографии. 11 больных перенесли ИМ, 4 больным ранее была произведена операция аортокоронарного шунтирования, а 10 больным выполнена процедура чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Больные получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиангинальную терапию, допускался прием аспирина. Все диагностические процедуры и оперативные вмешательства с целью реваскуляризации были выполнены во время предшествующих госпитализаций. В период исследования больные находились в стабильном состоянии; у них отсутствовали признаки почечной, печеночной, тяжелой легочно-сердечной недостаточности, хронических интоксикаций, которые могли бы сказаться на реологических показателях.

Кровь получали самотеком из кубитальной вены натощак с 0,13 М цитратом натрия (рН 7,3). Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) выделяли центрифугированием крови при 180g в течение 15 минут. В работе не использовали бедную тромбоцитами плазму для разбавления ОТП, что позволяет свести до минимума дополнительную активацию, которая может быть вызвана вышедшими в плазму активаторами при дополнительном центрифугировании.

Для приготовления исследуемой суспензии эритроцитов цельную кровь развели в фосфатном буфере с рН 7,3 (Хеликон, Россия) в 200 раз (добавляя 10 μ л цельной крови в 2000 μ л буфера).

АТ и АЭ, РЭ исследовали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации НПФ БИОЛА модель 230LA. В качестве индуктора АТ использовали АДФ в



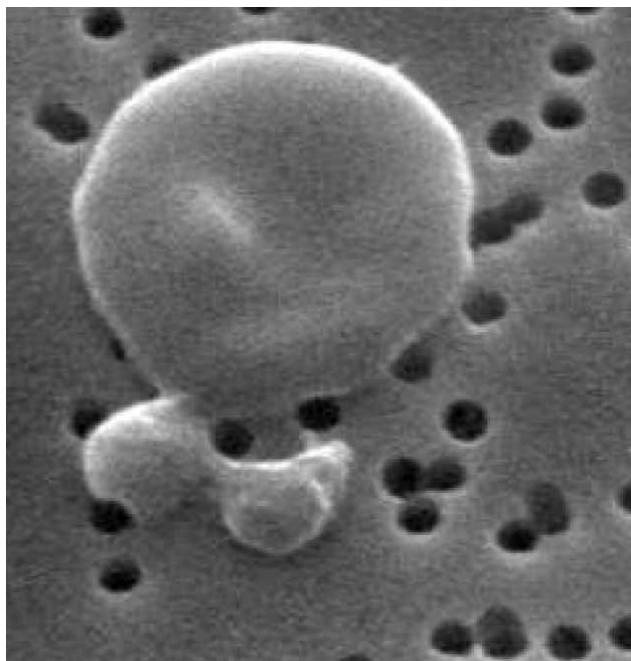
Примечание: образцы взяты в разные промежутки времени:

а) до начала подъема кривых (увеличение 1250 раз), б) на пике кривой среднего размера агрегатов (увеличение 2500 раз), в) на спаде кривой среднего размера агрегатов (увеличение 2500 раз), г) при выходе обеих кривых на плато (увеличение в 2500 раз).

Рис. 2 (а, б, в, г) Сканирующая электронная микроскопия АЭ, при использовании в качестве индуктора 11 мМ молочной кислоты.

концентрации 0,5, 1,0 и 5,0 μ М. Исследование эритроцитов проводили при концентрации клеток 20-30 тыс. клеток/ мм^3 , температуре 37°C и скорости перемешивания — 400 об/мин. Для оценки АЭ и РЭ в кювету последовательно вносили 280 μ л суспензии эритроцитов и магнитную мешалку. В качестве индуктора использовали 20 μ л 1,5% молочную кислоту (Sigma, США) (конечная концентрация $11 \cdot 10^{-3}$ М).

Измерение среднего объема тромбоцитов (СОТ) проводили методом, разработанным на НПФ БИОЛА и основанном на оценке тромбоцитокрита. В кювету переменного диаметра добавляли 1 мл ОТП 100 μ М ЭДТА (10:1), центрифугировали 20 минут при 3000 об/мин. Далее измеряли высоту столбика осевших клеток по линейке бинокуляра и пересчитывали по формуле $(D \cdot H/N^3)$, где D — диаметр капилляра, H — высота столбика осевших клеток, полученная после центрифугирования, N — количество клеток в мм^3 . Объем тромбоцитов выражается в фемтолитрах (фл).



Примечание: В данном случае один эритроцит связан с двумя тромбоцитами.

Рис. 3 ЭТА.

Исследование ЭТА. 10 μ Л цельной крови непосредственно после забора фиксировали в 2,5% глutarовом альдегиде (1:30) для дальнейшего определения количества и морфологии ЭТА. Образцы фиксировали 1,5 ч при комнатной температуре, затем помещали на поликарбонатные мембраны с порами диаметром 0,4 μ М, обезжизивали, высушивали и напыляли. Подсчет ЭТА осуществлялся на 25 полях сканирования при увеличении 2500х в сканирующем электронном микроскопе «PHILLIPS PSEM 550х» и выражали в % к общему количеству клеток. Подсчитывали не менее 100 эритроцитов, разделяя единичные клетки и находящиеся в конгломератах с тромбоцитами.

Результаты и обсуждение

Функциональную активность тромбоцитов оценивали по их агрегационной способности (спонтанной и индуцированной).

Спонтанная АТ или способность образовывать агрегаты малого размера в ответ на перемешивание без дополнительного добавления индуктора *in vitro*. В норме она не превышает 1,4 относительных единиц (отн. ед.). На рисунке 1 представлены типичные кривые спонтанной АТ у больных ИБС и лиц контрольной группы. У больных ИБС была обнаружена повышенная по сравнению со здоровыми добровольцами спонтанная АТ — $1,6 \pm 0,4$ vs $1,1 \pm 0,1$ отн. ед. ($p < 0,05$).

АТ, индуцированная низкими дозами АДФ (0,5 μ М). В норме находится в пределах диапазона 1,6–4,2 отн. ед. Среднее значение 0,5 μ М АДФ-индуцированной АТ в группе ИБС было в пределах нормы и составило $2,7 \pm 0,9$ отн. ед. Не

было отмечено достоверного повышения этого параметра по сравнению с контрольной группой, где среднее значение АТ на 0,5 μ М АДФ находилось в пределах нормы $2,2 \pm 0,1$ отн. ед.

АТ, индуцированная 1,0 μ М АДФ. В норме не превышает 5,4 отн. ед. при регистрации среднего размера агрегата или 15% при регистрации турбидометрическим методом. У 6 больных АТ была выше верхней границы нормы, но среднее значение 1,0 μ М АДФ-индуцированной агрегации оставалось в пределах нормальных величин ($3,4 \pm 1,4$ отн. ед.) и не имело достоверных отличий от средних показателей у здоровых лиц ($2,4 \pm 0,6$ отн. ед.).

АТ, индуцированная 5,0 μ М АДФ. обусловлена в основном формированием крупных агрегатов и оценивается по методу Борна. В норме показатели АТ находятся в пределах 25% – 70%. Среднее значение АДФ-индуцированной АТ на 5,0 μ М АДФ у больных ИБС было в пределах нормы и составило $56,8 \pm 11,3\%$, что не отличается достоверно от среднего показателя в контрольной группе $35,6 \pm 13,1\%$.

Таким образом, для ИБС характерно увеличение спонтанной АТ (при нормальных показателях АДФ-индуцированной АТ), что свидетельствует о повышенной активации тромбоцитов и возрастании риска тромботических осложнений у данных пациентов.

СОТ считается нормальным, если он не превышает 10 фл ($10 \cdot 10^{-15}$ л). У пациентов с ИБС СОТ превышал границы нормы (6,6–9,9 фл) и в среднем составил $11,8 \pm 1,4$ фл. Это свидетельствует о том, что в крови больных ИБС циркулируют более крупные тромбоциты, которые, как известно, увеличивают риск тромботических событий [2,3]. В контрольной группе показатели СОТ не выходили за пределы нормы и составили $8,6 \pm 1,3$ фл.

АЭ и РЭ. На рисунке 2 представлена кривая, отражающая процесс, индуцируемый 11,0 мМ молочной кислотой. Для контроля состояния клеток были взяты пробы из кюветы с анализируемой суспензией на различных стадиях процесса, а именно: после внесения индуктора до начала процесса агрегации (рисунок 2а), в момент времени, соответствующий пику кривой (рисунок 2б), во время спада кривой (рисунок 2в), при выходе кривой на плато (рисунок 2г). Из полученных изображений видно, что после добавления индуктора эритроциты в суспензии представлены в основном нормальными диско-

идными формами (рисунок 2а), образовавшиеся агрегаты состоят из значительного числа клеток, гемолизированных клеток не наблюдается (рисунок 2б). Эритроциты, образующие агрегат, соединяются друг с другом не хаотично, можно выделить определенный порядок взаимодействия. Клетки агрегата образуют столбики, напоминающие «монетные» столбики при оседании эритроцитов, которые, переплетаясь, объединяются в агрегат. Однако, при дальнейшем развитии процесса форма клеток, входящих в состав агрегата, изменяется (рисунок 2в). Происходит набухание клеток с дальнейшим повреждением их мембран, ведущим к гемолизу. При завершении процесса (рисунок 2г) негемолизированных клеток в агрегате становится значительно меньше.

Таким образом, молочная кислота — индуктор, который способен вызывать АЭ с последующим гемолизом клеток. Метод позволяет определять не только агрегационные свойства красных клеток, но и их РЭ. РН в анализируемой суспензии после добавления молочной кислоты снижался с 7,4 до 3,5–4. Данный процесс разрушения клеток является рН-зависимым, однако добавление в качестве контроля к суспензии эритроцитов аналогичных растворов соляной, лимонной, пировиноградной кислот не вызывало последовательных и взаимосвязанных процессов агрегации и гемолиза клеток. Что позволяет заключить, АЭ обусловлена уникальными свойствами молочной кислоты в качестве индуктора.

При изучении процесса, вызываемого молочной кислотой, оценивали время начала АЭ, максимальный размер образующихся агрегатов (амплитуда агрегации), время начала гемолиза.

Для большинства больных ИБС характерно более раннее начало АЭ, чем у лиц из контрольной группы. У 68% пациентов с ИБС АЭ начиналась на 2–4 мин раньше чем в контрольной группе (для сравнения 2 независимых групп применялся статистический критерий Стьюдента, $p < 0,02$), остальные 32% пациентов по данному показателю не отличались от здоровых добровольцев. Амплитуда АЭ, индуцируемой молочной кислотой, которая в норме не превышает 1,5 отн. ед., у пациентов с ИБС была выше ($3,3 \pm 0,7$ отн. ед.) одноименного показателя в контрольной группе — $1,4 \pm 0,2$ отн. ед. ($p < 0,01$). Гемолиз у всех пациентов начинался раньше на 1 мин по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), независимо от того, когда начиналась АЭ.

Механизм АЭ в присутствии молочной кислоты до конца не ясен [7,17]. Данный процесс является рН-зависимым, однако гемолиз клеток наступает позже начала АЭ, поэтому раннее начало АЭ у 68% больных ИБС обусловлено изменением структурных и метаболических свойств эритроцитов. Процесс АЭ может способствовать гемолизу эритроцитов, т.к. в это время происходит деформация клеток, сопровождающаяся нарушением целостности клеточной мембраны. Это приводит к выделению веществ, способствующих гемолизу и усилению дальнейшей АЭ [5,25]. Время, предшествующее гемолизу, может отражать РЭ, т.е. способность до определенного предела противостоять действию осмотических, механических, химических и температурных воздействий. В процессе АЭ свойства мембраны эритроцитов (например, ее вязкость) могут изменяться, что отразится на устойчивости клеток к гемолизу. Кроме того, клетки, находящиеся на поверхности агрегата, испытывают воздействие агрессивной среды отличное от тех, которые оказываются в глубине агрегата. Однако корреляции между максимальным размером агрегата и амплитудой гемолиза отсутствовали. Повышенная АЭ может нарушать реологию. В процессе АЭ из эритроцитов могут выделяться факторы, способствующие активации гемостаза (АДФ и др.) [6,26].

Таким образом, при ИБС отмечается повышение АЭ и снижение РЭ, что увеличивает вероятность разрушения эритроцитов, сопровождающегося выбросом в кровоток АДФ, приводящего к активации тромбоцитов и увеличению вероятности тромботических событий.

ЭТА. В ходе исследования было показано, что в крови 22,7% ($n=5$) с ИБС $4,1 \pm 0,6\%$ эритроцитов находились в составе агрегатов с тромбоцитами, причем с одним эритроцитом взаимодействовали от 1 до 4 тромбоцитов (рисунок 3). В контрольной группе ЭТА не были выявлены ни у одного человека. Причем у всех пациентов с ЭТА был повышен уровень спонтанной АТ, СОТ, АЭ, снижена РЭ, что позволяет предположить непосредственное влияние этих факторов на процесс взаимодействия между эритроцитами и тромбоцитами. В свою очередь, образование ЭТА может дополнительно повышать активацию тромбоцитов и ухудшать реологию крови за счет затруднительного прохождения таких структур через капилляры.

Заключение

Образование ЭТА в крови больных сопровождается активацией тромбоцитов и повышенной их способностью к образованию агрегатов малого размера (< 100 клеток). Это может быть связано с увеличением СОТ и снижением РЕ у больных ИБС. Не исключено, что образо-

вание значительного числа ЭТА может сказаться на кислород-транспортной функции эритроцитов и способствовать развитию хронической ишемии у больных ИБС. Одновременное повышение АТ, АЭ и появление ЭТА в кровотоке может служить причиной развития у больных реологических нарушений.

Литература

1. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(2): 76-82.
2. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri L, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol* 2006; 72(9): 749-56.
3. Bernd van der Loo, John F, Martin A. Role for Changes in Platelet Production in the Cause of Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 672-9.
4. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994; 86: 347-50.
5. Bouix D, Peyreigne C, Raynaud E, Micallef JF. Relationships among body composition, hemorheology and exercise performance. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 245-54.
6. Brun J-F. Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26(3): 155-74.
7. Brun JF, Khaled S, Raynaud E, et al. Triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 89-104.
8. Chung SM, Bae ON, Lim KM, et al. Lysophosphatidic Acid Induces Thrombogenic Activity Through Phosphatidylserine Exposure and Procoagulant Microvesicle Generation in Human Erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 16 [Epub].
9. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
10. Crowther M. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 436-41.
11. Fusman R, Rotstein R, Berliner S, Elishkevich K, et al. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atherothrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 25(3-4): 165-73.
12. Gaardner A, Jonsen J, Laland S, et al. Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 1961; 192: 531-2.
13. Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997; 99: 2561-4.
14. Hermant P, Gane P, Huet M, et al. Red Cell ICAM-4 Is a Novel Ligand for Platelet-activated IIb3 Integrin. *J Biol Chem* 2003; 278(7): 4892-8.
15. Horne MK, Cullinane AM, Merryman PK, Hoddeson EK. The effect of red blood cells on thrombin generation. *Br J Haematol* 2006; 133(4): 403-8.
16. Leone G, Sica S, Chiusolo P, et al. Blood cells diseases and thrombosis. *Haematologica* 2001; 86(12): 1236-44.
17. Nageswari K, Banerjee R, Gupte RV, Puniyani RR. Effects of exercise on rheological and microcirculatory parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 23: 243-7.
18. Oh SS, Chishti AH, Palek J, Liu SC. Erythrocyte membrane alterations in *Plasmodium falciparum* malaria sequestration. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 148-54.
19. Santos MT, Valles J, Aznar J, et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1997; 95: 63-8.
20. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, et al. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest* 1991; 87: 571-80.
21. Schmidt AM, Hofmann M, Taguchi A, et al. RAGE: a multiligand receptor contributing to the cellular response in diabetic vasculopathy and inflammation. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 485-93.
22. Turitto VT, Weiss HJ. Platelet and red cell involvement in mural thrombogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 416: 363-76.
23. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood* 1991; 78: 154-62.
24. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002; 99(11): 3978-84.
25. Yalcin O, Bor-Kucukatay M, Senturk UK, Baskurt OK. Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2074-80.
26. Yalcin O, Erman A, Muratli S, et al. Time course of hemoreological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J Appl Physiol* 2003; 94: 997-1002.
27. Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997; 89: 1121-32.
28. Коробко Ю.А. Исследование измерения поверхности и формы эритроцитов крыс при экспериментальном тромбозе. Доклады АН СССР 1986; 5: 1262-6.
29. Костарева Л.Г. Эритропоэз и отдельные стороны метаболизма эритроцитов при хронической пневмонии у детей. Автореф дисс канд мед наук. Томск 1974; 20 с.
30. Леонова М.В., Разумов В.Б. Роль эритроцитов в патогенезе нарушения функциональной активности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и возможности медикаментозной коррекции. Кардиология 1990; 4: 107-11.
31. Ненашев А.А., Кондурцев В.А., Селезнев А.В. Функциональные особенности и свойства эритроцитов у больных геморрагическими гемостазиопатиями: Монография. Самара 2003; 190 с.
32. Нетяженко В.З., Крамарева В.Н., Ена Я.М., Сушко Е.А. Реологические свойства крови у больных инфарктом миокарда. Врач дело 1992; 1: 15-21.
33. Пак С., Синельникова М., Цукерман Д., Бурычкова Л. Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза при эндотоксинемии и коррекция их ингибитором биосинтеза простагландинов индометацином. Биологич науки 1987; 1: 68-72.
34. Фирсов Н.Н. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы. Тромб гемост реолог 2002; 2(10): 26-8.

Поступила 24/04-2007