© Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., 2020

Серебряная Н.Б.¹, Якуцени П.П.²

Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 195251, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Изучение биологии эритроцитов привело к революционным изменениям представлений об их физиологической роли. Оказалось, что эти «простые переносчики кислорода» являются прямыми участниками и регуляторами реакций врожденного иммунитета. Эритроциты обладают уникальным электрохимическим бактерицидным механизмом (оксидотозом), основанным на их способности приобретать дополнительный трибоэлектрический заряд в подвижной среде кровотока и агрегировать циркулирующие бактерии. При этом связывание с поверхностью эритроцитов вызывает выделение из оксигенированного гемоглобина (Hb) активных форм кислорода, обладающих антибактериальной активностью. Убитые таким образом бактерии перестают удерживаться на поверхности эритроцита, возвращаются в плазму крови, после чего захватываются купферовскими клетками в печени и макрофагами в селезенке. Участие эритроцитов в реакциях иммунной системы сопряжено и со способностью связывать эндогенные и экзогенные воспалительные молекулы, включая хемокины, нуклеиновые кислоты и компоненты патогенов, выделять липидные медиаторы и т. п. Участниками реакций врожденного иммунитета являются и разномасштабные внутренние структуры эритроцитов (гемоглобин, гем, глобины, различные алармины), способные индуцировать и контролировать развитие воспалительных защитных и патологических реакций. При определенных условиях реализация механизмов защиты, инициированных эритроцитами, может вызывать и нежелательные деструктивные ответы на инфекцию. В целом, в зависимости от условий микроокружения, эритроциты могут либо поддерживать противовоспалительное состояние, либо способствовать иммунной активации. Представленная в настоящем обзоре информация обеспечивает понимание роли эритроцитов при генерализации инфекций, патогенетической роли гемолиза и внеклеточного Hb при состояниях ишемии/реперфузии. Дальнейшие исследования в этой области позволят определить новые терапевтические мишени, повысить эффективность терапии многих тяжелых, угрожающих жизни состояний и заболеваний. Поиск литературы осуществлялся по оригинальным публикациям и базам данных PubMed, MedLine, Scopus, Google Scholar и др.

Ключевые слова: эритроциты; оксидотоз; гемоглобин; гем; цитокины; эндотелий; лейкоциты; тромбоциты; врожденный иммунитет; обзор

Статья поступила 09.06.2020. Принята в печать 16.07.2020.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Серебряная Н.Б., Якуцени П.П. Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления. Иммунология. 2020; 41 (5): 458–469. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-458-469>

Для корреспонденции
Серебряная Наталья Борисовна –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией
общей иммунологии
отдела иммунологии
ФБГНУ «Институт экспериментальной
медицины» РАН,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: nbvma@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>

Serebryanaya N.B.¹, Yakutseni P.P.²

Red blood cells as bactericidal cells, participants and regulators of inflammation

¹ Institute of Experimental Medicine, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg Polytechnic University of Peter the Great, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 195251, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The study of the biology of red blood cells has led to revolutionary changes in the understanding of its physiological role. It turned out that these «simple oxygen carriers» are direct participants and regulators of innate immunity reactions. Red blood cells have a unique electrochemical bactericidal mechanism – oxycytosis – based on their ability to acquire an additional triboelectric charge in the mobile medium of the bloodstream and agglutinate circulating bacteria. At the same time, binding to the surface of red blood cells causes the release of reactive oxygen species with antibacterial activity from oxygenated hemoglobin. The bacteria killed in this way cease to be retained on the surface of the red blood cell, return to the blood plasma, after which they are captured by Kupffer cells in the liver and macrophages in the spleen. The participation of red blood cells in immune system reactions is also associated with the ability to bind endogenous and exogenous inflammatory molecules, including chemokines, nucleic acids and components of pathogens, to secrete lipid mediators, etc. The participants in the reactions of innate immunity are the multiscale internal structures of red blood cells (hemoglobin, heme, globins, various alarmins) that can induce and control the development of inflammatory protective and pathological reactions. Under certain conditions, the implementation of protection mechanisms initiated by red blood cells can also cause unwanted destructive responses to infection. In general, depending on the microenvironment, red blood cells can either support anti-inflammatory conditions or promote immune activation. The information presented in this review provides an understanding of the role of red blood cells in the generalization of infections, the pathogenetic role of hemolysis and extracellular hemoglobin in conditions of ischemia/reperfusion. Further research in this area will help identify new therapeutic targets and increase the effectiveness of the treatment of many serious, life-threatening conditions and diseases. Literature was searched using the original publications and databases PubMed, MedLine, Scopus, Google Scholar, etc.

Key words: red blood cells; oxycytosis; hemoglobin; heme; cytokines; endothelium; white blood cells; platelets; innate immunity; review

Received 09.06.2020. **Accepted** 16.07.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P. Red blood cells as bactericidal cells, participants and regulators of inflammation. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 458–69. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-458-69>

Введение

Стремительное развитие иммунологии и смежных наук привело к существенному расширению наших знаний о сопряжении иммунной системы с другими системами организма. Нейтрофилы, рассматриваемые ранее как основные фагоциты, теперь оказались наделенными существенным репертуаром регуляторных функций [1], а к клеткам врожденного иммунитета отнесены и эндотелиальные клетки слизистых оболочек [2] и все популяции клеток крови, включая тромбоциты [3] и эритроциты [4]. Эритроциты долгое время рассматривались в основном как инертные переносчики кислорода, однако они оказались важными участниками и регуляторами реакций врожденного иммунного ответа. Несмотря на их удивительно простое строение (отсутствие ядра, органелл и неспособность осуществлять транскрипцию и трансляцию), эритроциты обладают собственным уникальным бактерицидным механизмом, они способны организо-

вывать удаление иммунных комплексов из циркуляции, связывать эндогенные и экзогенные воспалительные молекулы, включая хемокины, нуклеиновые кислоты и компоненты патогенов, выделять собственные медиаторы и т. п. [5]. Инициаторами реакций врожденного иммунитета являются и внутренние структуры эритроцитов, такие как гемоглобин (Hb) и гем, обладающие возможностями генерировать активные формы кислорода (АФК) для защиты от патогенов или усиления воспалительных и патологических аутоиммунных реакций [6]. Ряд особенностей эритроцитов делают их ключевыми защитными факторами в противостоянии патогенам в ситуациях, связанных с высоким риском развития сепсиса, нерегулируемой реакции организма на инфекцию при избытке эндотоксинов и медиаторов воспаления. Показано, что в зависимости от условий микроокружения эритроциты могут либо индуцировать воспаление, либо проявлять противовоспалительную активность [7].

For correspondence

Natalya B. Serebryanaya –
MD, Professor,
Head Laboratory
of General Immunology,
Department of Immunology,
Institute of Experimental Medicine,
RAS, Saint Petersburg,
Russian Federation
E.mail: nbvma@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>

Эритроциты – основные характеристики

Эритроциты – наиболее распространенный тип клеток в организме человека, их количество составляет от 20 до 30 трлн., т. е. почти 70 % от общего числа клеток в организме взрослого человека [8]. Циркулирующая популяция эритроцитов постоянно меняется, из костного мозга в кровь каждую секунду выходит около 2 млн. новых клеток и примерно такое же количество удаляется из кровообращения макрофагами в селезенке и печени. Обычно эритроцит циркулирует в течение 100–120 дней [9]. Молодые клетки всегда крупнее зрелых или стареющих клеток. На циркулирующих эритроцитах образуются и затем сбрасываются в циркуляцию микрочастицы, небольшие везикулы с мембранной оболочкой, которые поступают в различные жидкости организма [10]. За время циркуляции в кровотоке объем эритроцита уменьшается примерно на 20 %, масса Hb уменьшается примерно на 15 %, также уменьшается площадь поверхности клетки, что сопровождается перераспределением липида фосфатидилсерина во внешнюю половину бислойной мембраны эритроцитов (явление «флип-флоп») [11].

Эритроциты человека и других млекопитающих в норме – безъядерные клетки. Небольшое количество ядерных форм может присутствовать в пуповинной крови и крови новорожденных, при хронических анемиях, например талассемии и серповидноклеточной анемии, и появляться при критических состояниях [12–14]. В процессе развития из эритроцитов млекопитающих вытесняются не только ядро, но и такие жизненно важные органеллы, как эндоплазматический ретикулум, рибосомы и митохондрии [15]. Предполагается, что целесообразность этого упрощения направлена на увеличение отношения площади поверхности к объему клетки, что способствует повышению эффективности газообмена, повышению емкости для клеточного Hb [16] и улучшению способности проходить через малые капилляры [4].

Сигналом к удалению эритроцита из циркуляции может служить, по-видимому, появляющийся во внешнем слое мембраны фосфатидилсерин [17] – общий маркер апоптотических клеток. Хотя эритроциты не могут подвергаться классическому апоптозу из-за отсутствия ядра и других клеточных органелл, старые или поврежденные эритроциты способны подвергаться регулируемому процессу, называемому эриптоз, который является своеобразной формой программируемой гибели клеток [18]. Процесс эриптоза ассоциирован с заменой нормальной дискоидной формы эритроцитов на зазубренную (кренированную) форму (эхиноцит) [19].

С эволюционной точки зрения, участие эритроцитов человека во врожденном иммунитете вполне ожидаемо, так как ядросодержащие эритроциты птиц, амфибий и рыб являются активными участниками иммунного ответа. Они продуцируют цитокиноподобные факторы, активируют гены противовирусного ответа и секвестрируют патогенные микроорганизмы путем поверхностного связывания или фагоцитоза [20–22]. Эритроциты

млекопитающих и человека также остаются важными факторами врожденного иммунитета, поскольку они экспрессируют большое количество рецепторов клеточной поверхности, взаимодействующих как с эндогенными, так и с экзогенными агентами в крови, что дает широкие возможности для удаления или связывания циркулирующих молекул, которые влияют на иммунную систему [5, 23]. Однако безъядерные эритроциты не способны к транскрипции генов или синтезу нового белка, т. е. не могут вносить вклад в иммунный ответ посредством воспроизводства иммунологически активных белковых сигнальных молекул.

Эритроциты как бактерицидные клетки

Одним из наиболее удивительных обобщений многочисленных экспериментальных данных, накопленных за последние десятилетия, является заключение о том, что основными элементами крови, удаляющими бактерии из кровотока, являются эритроциты [24]. В условиях кровотока все клетки движутся очень быстро, средняя скорость крови в аорте составляет 40 см/с, в верхней и нижней полых венах – 15 см/с, а в капиллярах – 0,03 см/с [25]. В циркулирующей крови лейкоциты составляют менее 0,1 % клеток крови (99,9 % составляют эритроциты, число которых соотносится с лейкоцитами как 1000 : 1), причем только ~ 68 % лейкоцитов (~ 60 % нейтрофилов и ~ 8 % моноцитов) периферической крови являются «профессиональными» фагоцитами [25]. Со времен открытия И.И. Мечниковым явления фагоцитоза лейкоциты считаются основными клетками, способными к захвату и удалению бактерий. В различных экспериментальных системах было показано, что среднее время, необходимое для поглощения бактерий фагоцитами, составляет не менее 15 мин [26], по другим данным (в зависимости от размера поглощаемых частиц) длительность фагоцитоза колеблется от 70 ± 10 с до 210 ± 60 с [27]. Таким образом, для фагоцитоза требуется определенный временной интервал, который может быть обеспечен в таких структурах, как субэпителиальное пространство, лимфатическая система, и в тканях, но не в условиях напряжения сдвига (shear stress) в циркуляции [24]. При высокой скорости кровотока единственным процессом, обеспечивающим быстрое притяжение и фиксацию бактерий, является их взаимодействие с клетками, имеющими высокий электрический заряд, каковыми являются эритроциты. При движении в потоке крови эритроциты приобретают трибоэлектрический заряд (явление, известное как статическое электричество), который определяется уникальными физико-механическими свойствами мембраны эритроцита (плотность, упругость, деформируемость, гибкость, сопротивление трению и т. д.) и двояковогнутой формой эритроцита [24]. В зависимости от скорости движения, вида кровотока (ламинарного, турбулентного) и вязкости крови эритроциты приобретают еще и дополнительный заряд. В капиллярах, где кровоток относительно медленный, эритроциты поддерживают трибоэлектрический заряд в результате упругой

деформации и трения о стенки капилляров. Бактериальная клеточная стенка также представляет собой отрицательно заряженную динамическую структуру (характеризуемую дзета-электрокинетическим потенциалом), причем заряд зависит от физиологического состояния бактерий [28]. В кровотоке бактерии, как и эритроциты, также приобретают трибоэлектрический заряд, который подавляет их метаболизм: здесь они не могут расти и размножаться, а только разносятся кровью [29]. Трибоэлектрически заряженная мембрана эритроцитов немедленно привлекает и фиксирует близлежащие бактерии, после чего бактерии на поверхности эритроцитов вызывают выделение кислородных радикалов из оксигенированного Hb, связанного с мембраной, в виде супероксида ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильного радикала ($\bullet OH$), синглетного кислорода и перекиси водорода (H_2O_2) на поверхность эритроцитов. Выделяющийся кислород окисляет структурные компоненты бактерий и убивает их. Способ, которым эритроциты убивают бактерии путем окисления на поверхности своих мембран, назван «оксидитоз». Бактерицидное действие эритроцитов было выявлено методом фазово-контрастной микроскопии крови больных сепсисом и при бактериемии и подтверждено видеосъемкой [7].

Убитые бактерии теряют как трибоэлектрический заряд, так и дзета-потенциал, и отделяются от поверхности эритроцитов в плазму. Проходя через печень и селезенку, убитые бактерии захватываются и перевариваются купферовскими клетками печени и макрофагами в лимфоидной ткани селезенки [29, 30]. Если бактерии устойчивы к окислению или избегают уничтожения эритроцитами по другим причинам, макрофаги печени и селезенка могут справиться с их элиминацией, однако если живых патогенных бактерий слишком много, они могут перегрузить систему клиренса, вызвать гипертрофию и повреждение печени и селезенки [29]. Таким образом, бактерицидными функциями в сердечно-сосудистой системе обладают эритроциты, купферовские клетки печени и макрофаги селезенки. Эритроциты убивают бактерии, а печень и селезенка элиминируют и переваривают/процессируют их. Если бактерии продуцируют различные ферменты (гемолизины, киназы, липазы и т. д.) и порообразующие экзотоксины, которые вызывают локальное разложение мембраны эритроцита, создаются условия для проникновения бактерий во внутреннее пространство эритроцита, богатый источник железа и белка. Однако, проникая внутрь эритроцитов, бактерии сталкиваются с еще более высокими концентрациями кислорода, которые крайне токсичны. Но если бактерия выживает внутри эритроцита, она начинает размножаться с использованием Hb в качестве источника питания и образует бактериальный резервуар, что является важным фактором развития сепсиса [26].

Эритроциты как модуляторы врожденного иммунитета

Важнейшей защитной реакцией на повреждение со стороны сердечно-сосудистой системы и крови является

сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и гемокоагуляция. Образование тромбоцитарно-фибринового сгустка и его последующая ретракция всегда приводят к разрушению захваченных эритроцитов. При повреждении/гемолизе из эритроцита во внеклеточную среду выделяется огромное количество Hb, поскольку на Hb приходится ~ 96 % сухой массы эритроцита. Высвобождаемый из Hb гем проявляет явную провоспалительную активность, действуя как активатор лейкоцитов, усиливая их миграцию, экспрессию молекул адгезии и цитокинов и увеличивая продукцию окислителей [31]. Hb также связывается с микробными лигандами (PAMP) и DAMP, например белком теплового шока и белком HMGB1 [32, 33]. Окисленные формы Hb, независимо от способности выделять гем, также обладают различной биологической активностью в отношении иммунных и неиммунных клеток. Гем является сильным прооксидантом, поэтому обычно в плазме внеклеточный гемоглобин димеризуется и быстро связывается с поглотителями – гаптоглобином и гемопексином. Однако массивный гемолиз может привести к насыщению этих систем удаления Hb и к накоплению Hb и гема в плазме [6]. Свободный Hb активирует систему свертывания крови, поскольку распознающие его макрофаги выделяют тканевой фактор, инициатор каскада коагуляции [34]. Свободный Hb далее окисляется, причем окисленная форма Hb (метгемоглобин, metHb) также обладает провоспалительным действием и далее распадается на свободный гем и глобины, которые, в свою очередь, становятся участниками реакций врожденного иммунитета. Таким образом, гемолиз эритроцитов и высвобождение Hb способствуют развитию гемокоагуляции и провоспалительных реакций.

Поскольку ионы железа необходимы как бактериальным клеткам в качестве метаболического ресурса, так и для организма хозяина, за него разворачивается жесткая конкуренция [35, 36]. Бактерии, вооруженные гемолитическими токсинами (например, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*), лизируют эритроциты, чтобы воспользоваться железом, хранящимся в них. Однако внеклеточный Hb проявляет окислительные свойства, участвуя в образовании АФК, что противодействует бактериальной стратегии [37]. Ионы железа (Fe^{2+}) могут преобразовывать перекись водорода (H_2O_2) в гидроксильные радикалы ($\bullet OH$) и анионы (OH^-). АФК играют ключевую роль в иммунитете и уничтожении патогенов, но при этом могут нарушать как целостность микроорганизмов, так и клеток собственного организма путем перекисного окисления липидов, окисления нуклеиновых и аминокислотных соединений [38]. Интересно, что Hb значительно увеличивает выработку АФК при стимуляции микробными протеазами, но этот процесс не стимулируют протеазы собственного организма [39].

В случае обширного гемолиза разлагаемый Hb может реагировать со значительным количеством внутрисосудистой окиси азота (NO) [40], при этом биодоступность NO существенно снижается, потенциально

увеличивая вазоконстрикцию и изменяя кровоток. Поскольку NO крайне важна для поддержания клеточного гомеостаза, снижение ее содержания внутри сосудов может вызвать эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов, а также ряд других эффектов [41, 42]. Кроме того, связанный с Hb кислород (окси-Hb) может взаимодействовать в плазме с NO с образованием высокотоксичного пероксинитрита (ONOO^-), иона железа (Fe^{3+}) и metHb [43].

И полная молекула Hb, и выделенный из нее гем распознаются как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP) [44]. Внеклеточный Hb через TLR4 могут распознавать эндотелиальные клетки, что приводит к их активации, нарушению кровотока и снижению контроля над барьером проницаемости [38, 45]. TLR2 на нейтрофилах связывает metHb [46]. Это взаимодействие активирует нейтрофилы, усиливает синтез цитокинов и липидных провоспалительных медиаторов.

Интересно, что при участии дополнительных молекул гем может изменять направленность регуляторных реакций и индуцировать цитопротективные и противовоспалительные реакции. Окислительный стресс, вызванный гемом, усиливает экспрессию редокс-чувствительных генов, в частности, фермента гемоксигеназы-1 (HO-1) [47] который проявляет защитные свойства в комплексе с белком ферритином [48]. Фермент HO-1 способен разлагать гем до CO, Fe^{2+} и биливердина, причем последний быстро превращается в билирубин. Далее ферритин связывает высвободившееся железо, детоксицирует его и сохраняет в каталитически неактивной форме [49]. Образовавшиеся продукты деградации гема, то есть билирубин и CO, собственно, и оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие [48]. Таким образом, повреждающее/провоспалительное действие гема контролируется системами тканевой защиты, и баланс этих процессов определяет величину развивающегося тканевого повреждения, вызванного внеклеточным Hb.

Защитные и противовоспалительные свойства глобинов

Молекулы внеклеточного Hb диссоциируют с отщеплением гема и отдельных глобинов, последние частично денатурируют с выделением бактерицидных полипептидов – гемоцидинов, способных связывать и повреждать мембраны бактериальных клеток. Гемоцидины выделяются из глобиновых α -цепей и состоят из ~ 50 аминокислотных остатков, которые имеют характерные амфипатические α -спиральные домены, присутствующие также в других классических микробицидных пептидах, таких как LL-37 [50]. Кроме того, глобиновые цепи обладают антимикробной активностью, которая определяется наличием сайтов связывания липополисахаридов (ЛПС) (и в α -, и в β -цепях). Взаимодействие синтетических пептидов, аналогичных выделяемому из глобиновых цепей, с ЛПС блокирует эндотоксичность [51].

β -цепь Hb задействована и в регуляции противовирусного ответа: она способна подавлять репликацию РНК-содержащих вирусов, воздействуя на RIG-I/MDA5-опосредованные сигнальные пути. Сенсоры вирусной РНК – RIG-I и MDA5 – обладают высокой структурной гомологией и сходными сигнальными функциями, однако они распознают разные виды и типы вирусных РНК [36]. Показано, что β -субъединица Hb при наличии активных форм кислорода усиливает RIG-I-опосредованный противовирусный ответ, но блокирует MDA5-опосредованную передачу противовирусных сигналов путем подавления взаимодействия MDA5 с дцРНК [52].

Другие эритроцитарные DAMP

Кроме Hb в эритроцитах есть и другие молекулы, которые потенциально могут стать аларминами/DAMP после выхода из эритроцитов.

АТФ. АТФ присутствует в эритроцитах в высокой концентрации (~ 1,6 ммоль/л). Гипоксия, гемолиз, повышенное напряжение сдвига и понижение pH приводят к высвобождению АТФ из эритроцитов во внеклеточную среду, где он становится сигнальной молекулой, которая активирует пуриnergические рецепторы на различных клетках [53]. АТФ, полученный из эритроцитов, может активировать пуриnergические рецепторы P2 на эндотелиальных клетках, что приводит к синтезу мощных вазодилататоров, таких как окись азота и простагландины [54]. Связывание АТФ с P2-рецепторами может вызывать воспалительные реакции в различных иммунных и неиммунных клетках [53]. Активация рецептора P2X7 на эритроцитах человека вызывает изменение липидного состава клеточной мембраны, что приводит к сокращению объема клетки, флип-флопу и способствует дальнейшему гемолизу и высвобождению эйкозаноидов, которые обладают сосудорасширяющим, антиагрегантным и противовоспалительным действием [55, 56]. Активируя пуриноцептор P2X7 макрофагов (в присутствии ЛПС), АТФ способствует секреции интерлейкина(ИЛ)-1 β и ИЛ-18 [57]. Активация АТФ рецепторов P2X7 на эндотелии приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B и его генов-мишеней, таких как E-селектин [58]. В определенных концентрациях внеклеточный АТФ вызывает ухудшение функции эндотелиального барьера и может способствовать апоптотической гибели клеток [59]. В условиях воспаления АТФ может индуцировать в эндотелиальных клетках активацию инфламмасомы NLRP3 и последующее высвобождение низких уровней ИЛ-1 β [60].

В организме внеклеточный АТФ быстро превращается эктонуклеотидазами в аденозин – другой вазоактивный медиатор. После эпизодов гемолиза концентрация аденозина повышается и создаются условия для взаимодействия аденозина с аденозиновым рецептором AdoRa2a на эритроцитах, что способствует выделению O_2 из Hb в гипоксической ткани, поддерживая ее нормальное функционирование. Кроме того, в тех тканях,

где присутствуют инвариантные естественные киллерные Т-лимфоциты (iNKT), например, в легких и печени, взаимодействие аденозина с AdoRa2a приводит к ингибированию активности этих клеток, что оказывает защитное противовоспалительное действие в условиях существенного гемолиза [61]. Таким образом, активность выделяемых эритроцитами провоспалительных молекул в физиологических условиях быстро компенсируется или за счет образования противовоспалительных медиаторов, дериватов исходной молекулы (как в случае АТФ), или привлечения белков острой фазы воспаления (как ферритин в случае с Hb), однако в патологических условиях выраженного стрессирования/повреждения эритроцитов защитные системы могут оказаться неэффективными из-за возникающего дефицита определенных ферментов, связывающих белков, что приводит к неконтролируемому воспалению, отягощающему исходный патологический процесс.

Митохондриальная ДНК (мтДНК). Хотя зрелые эритроциты не имеют функциональных митохондрий, они, по-видимому, сохраняют некоторое остаточное количество мтДНК [62]. При индукции воспаления мтДНК может играть роль DAMP из-за своей способности активировать TLR9, а также индуцировать образование инфламмасомы NLRP3 с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов семейства ИЛ-1. [63]. Кроме того, воспалительные эффекты внеклеточной мтДНК могут усиливаться за счет ее модификаций, возникающих во время окислительного стресса [64].

ИЛ-33, член суперсемейства цитокинов ИЛ-1, является хорошо известным алармином, который высвобождается при стрессе и способствует патогенезу различных воспалительных заболеваний посредством активации клеток врожденного иммунитета [65]. Эритроциты содержат ИЛ-33 и высвобождают его в больших количествах после лизиса [66], так что этот DAMP является инициатором и усилителем воспалительных реакций, которые наблюдаются после гемолиза. Выделенный ИЛ-33 передает сигнал через рецепторы ST2 и усиливает функции различных лимфоидных и миелоидных иммунных клеток [67]. Под влиянием медиаторов воспаления рецептор ST2 и, следовательно, чувствительность к ИЛ-33, приобретают НК-клетки, Th1 CD4⁺-Т-хелперы и цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, которые включаются в процесс иммунного воспаления [68]. При ряде гемолитических состояний и заболеваний уровни циркулирующего ИЛ-33 имеют положительную корреляцию со степенью гемолиза [69].

Белки теплового шока (Hsp) – это повсеместно экспрессируемые белки, опосредующие различные защитные механизмы во время клеточного стресса. Белки Hsp 70 кДа, Hsc70 и Hsp70 имеют как конститутивные, так и индуцибельные формы, во время созревания эритроцитов они функционируют как цитозольные шапероны. Хотя на терминальной стадии дифференцировки эритроидных клеток-предшественников экспрессия Hsc70 и Hsp70 значительно снижается, они сохраня-

ются в зрелых эритроцитах [70]. Hsp70 высвобождается эритроцитами и может стимулировать моноциты/макрофаги, микроглию и дендритные клетки через TLR2, TLR4 и CD14, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей [71]. Внеклеточный Hsp70 активирует продукцию ИЛ-12 и Е-селектина макрофагами посредством передачи сигналов, опосредованных рецепторными комплексами CD14/TLR2 и CD14/TLR4 [72].

Таким образом, эритроцитарные алармины являются активаторами иммунных реакций, способными стимулировать различные TLR. Так, эритроцитарные Hsp70 и мтДНК стимулируют TLR2, TLR4 и TLR9 соответственно, в то время как гем оказывает ряд воспалительных эффектов посредством активации TLR4 [45, 73]. Метгемоглобин вызывает TLR4-зависимую секрецию ФНО α из микроглии и макрофагов [74]. Гем также может индуцировать программируемый некроз (некроптоз) макрофагов посредством индукции аутокринной продукции ФНО α и АФК TLR4-зависимым путем [75] и TLR4-опосредованное воспаление ткани мозга в модели внутримозгового кровоизлияния [73, 76]. ФНО α , в свою очередь, является мощным воспалительным цитокином, который индуцирует эндотелиальную активацию, экспрессию липидных воспалительных медиаторов и активацию лейкоцитов [77], а также модулирует выживание, дифференцировку и пролиферацию клеток при связывании TNFR1 и TNFR2. Уровни ФНО α постоянно повышаются во время гемолитических кризов при серповидно-клеточной анемии и малярии [78, 79]. Предполагается, что именно ФНО α играет основную роль в индукции воспалительных состояний, связанных с этими заболеваниями.

Рецепторы эритроцитов во врожденном иммунитете

Антиген Даффи. Одним из важных иммуномодулирующих свойств эритроцитов человека является их способность связывать широкий спектр хемокинов с помощью рецептора, который первоначально был классифицирован как антиген малой группы крови Даффи, а в настоящее время переклассифицирован как антигенный рецептор Даффи для хемокинов (DARC) [80]. В среднем на поверхности эритроцита присутствует от 1000 до 9000 DARC-рецепторов [81, 82].

DARC с высоким сродством связывает большое количество воспалительных CXC- и CC-хемокинов (в частности, CXCL1, CXCL7, CCL2 и CCL5, но не CCL3, CCL4 или CXCL8). Экспериментально показано, что эритроциты связывают хемокины, например CXCL8, и тем самым понижают уровень хемокинов, что замедляет привлечение нейтрофилов к очагу воспаления. В крови животных, у которых отсутствует антиген Даффи, уровни хемокинов в плазме после воздействия ЛПС более высокие [83]. Осмысление роли эритроцитов позволило выдвинуть несколько предположений о физиологической направленности этого процесса. Во-первых, связывание хемокинов снижает активность

воспалительного ответа, что может быть благоприятно, поскольку избыточная активация воспалительных клеток угрожает повреждением тканей. При этом удержание хемокинов с помощью DARC также способствует стабилизации уровней хемокинов в крови, поскольку они сохраняются в циркуляции, а не выводятся из нее [84]. Интересны также экспериментальные данные, показавшие, что при контакте с активированными тромбоцитами DARC изменяет сродство к хемокинам и приобретает склонность к их высвобождению [85], т. е. процесс высвобождения хемокинов мембраной эритроцитов может быть управляемым и координироваться с активностью других участников воспалительной реакции.

Интересно, что DARC используется как рецептор для инвазии возбудителями (мерозоитами) трехдневной малярии *Plasmodium vivax* [86] и связывает ВИЧ-1. Связывание вируса с эритроцитами способствует его распространению в организме и доставке в лимфоидные органы, что приводит к 100-кратному повышению его инфекционности [87–90].

TLR9. Эритроциты человека экспрессируют TLR9, что позволяет им связывать (поглощать или буферизовать) потенциально воспалительные нуклеиновые кислоты в кровообращении. Недавно выявлено, что эритроциты могут сохранять РНК вируса Зика [91], а также связывать мтДНК [92]. Известно, что мтДНК, как и бактериальная ДНК, богата иммуностимулирующими CpG-мотивами, которые распознаются через TLR9 и инициируют продукцию провоспалительных цитокинов и индукцию интерферонов. Связывание эритроцитами вирусных нуклеиновых кислот может быть важно для понимания патогенеза заболевания. Это также необходимо учитывать для безопасности трансфузий донорских эритроцитов.

В клетках незэритроидной природы TLR9 располагается в эндосомах и требует расщепления лизосомальными катепсинами, чтобы инициировать передачу сигналов [93]. Последствия связывания TLR9 на поверхности эритроцитов пока не известны, не определено, подвергается ли он расщеплению, проводит ли сигнал после связывания нуклеиновых кислот. Показано, что невозможность связывания циркулирующей внеклеточной мтДНК TLR9⁺-эритроцитами приводит к усилению повреждения легких во время воспаления. В эксперименте эритроциты удаляют CpG-ДНК от эндотелиальных клеток микрососудов человека (HMVEC), что ослабляет активацию эндотелия через TLR9. При этом связывание мтДНК способствует приобретению эритроцитами формы эхиноцитов, что может привести к их ускоренному клиренсу [92].

Экспрессии TLR9 на эритроцитах очень гетерогенна, различия отмечены как между индивидуумами, так и в организме каждого из них. Даже у тех лиц, эритроциты которых экспрессируют TLR9, он присутствует только на части популяции эритроцитов [92]. Тем не менее, считается, что из-за огромного количества эри-

троцитов в кровотоке, даже если меньшая их часть будет TLR9-несущей, создается огромный потенциал для воздействия на системную функцию [4]. Вероятно, как и в случае связывания эритроцитами хемокинов, связывание нуклеиновых кислот Толл-подобными рецепторами эритроцитов может оказывать разнонаправленное влияние на воспаление: от ослабления воспаления в легких путем удаления мтДНК от эндотелиальных клеток, до усиления воспаления в случае представления молекул нуклеиновых кислот иммунным или эндотелиальным клеткам.

Заключение

Включение эритроцитов в категорию защитных клеток, способных убивать бактерии, завершило включение всех клеток крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) в число участников и регуляторов реакций воспаления и врожденного иммунитета. При этом свойственный эритроцитам уникальный электрохимический бактерицидный механизм – оксидотоз – происходит именно в кровотоке, т. е. среде, где эритроциты и бактерии находятся в постоянном движении, которое препятствует лейкоцитарному фагоцитозу. Выявление этого механизма бактерицидности эритроцитов позволило объяснить огромный разрыв по частоте встречаемости кратковременных эпизодов бактериемии (обыденность, ежедневные эпизоды регистрируются даже у здоровых людей) и гораздо более редких тяжелых состояний типа сепсиса или септического эндокардита. При контакте с микроорганизмами связанный с мембраной эритроцита и внеклеточный Hb проявляет мощные окислительные свойства, становится источником АФК и пероксинитрита, которые обладают прямым бактерицидным действием. Наличие прямых бактерицидных свойств у эритроцитов дополняется наличием регуляторных способностей, которые позволяют сопрягать защитные реакции различных участников врожденного иммунитета. Высвобождаемый из поврежденных эритроцитов Hb становится активатором комплекса событий, обозначаемого как иммунотромбоз (гемокоагуляция, тромбообразование и формирование внеклеточных сетей нейтрофилами). В случае массивного гемолиза и недостаточности доступных белков, способных связать Hb, иммунотромбоз может развиваться лавинообразно, вызывая угрожающую жизни взаимную активацию всех каскадных систем плазмы (гемокоагуляция, фибринолиз и комплемент).

Для более тонкой регуляции иммунных реакций эритроциты оснащены набором DAMP (АТФ → аденозин, ИЛ-33, белки теплового шока), которые в условиях нарушенной гемодинамики и клеточного стресса являются важным источником регуляторных сигналов, способствующих как индукции воспаления, так и его завершению в ситуации изменения микросреды. Хотя в эритроцитах отсутствуют клеточные структуры, способные обеспечить синтез цитокинов, эритроциты имеют возможность влиять на сывороточные уровни

ряда воспалительных хемокинов, связывая их рецептором DARC. Это взаимодействие снижает привлечение к очагу воспаления лейкоцитов, препятствуя развитию выраженного вторичного воспаления, которое определяет объем повреждения, например, при инфаркте миокарда, черепно-мозговой травме и другой патологии. В гомеостатических условиях и при повреждении (собственном или других клеток крови и эндотелия) эритроциты становятся источником разнообразных липидных медиаторов, поскольку сохраняют в процессе эритропоэза ферменты, трансформирующие мембранные липиды. Они активно продуцируют простагландины и сфингозин-1-фосфат, активность которых направлена на регуляцию воспаления, миграции лимфоцитов и поддержание целостности сосудистой стенки.

■ Литература

1. Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета. *Иммунология*. 2016; 37 (2): 129–33.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пашенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 107–13.
3. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 785–96.
4. Anderson H.L., Brodsky I.E., Mangalmurti N.S. The evolving erythrocyte: red blood cells as modulators of innate immunity. *J. Immunol*. 2018; 201 (5): 1343–51.
5. Pretini V., Koenen M.H., Kaestner L., Fens M.H.A.M., Schiffelers R.M., Bartels M. et al. Red blood cells: chasing interactions. *Front. Physiol*. 2019; 10: 945–61.
6. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293 (13): 1653–62.
7. Minasyan H. Erythrocyte and blood antibacterial defense. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*. 2014; 4 (2): 138–43.
8. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei E., Frabetti F. et al. An estimation of the number of cells in the human body [published correction appears in *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40 (6): 471]. *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40 (6): 463–71.
9. Higgins J.M. Red Blood cell population dynamics. *Clin. Lab. Med.* 2015; 35 (1): 43–57.
10. Willekens F.L., Roerdinkholder-Stoelwinder B., Groenen-Döpp Y.A., Boss H.J., Bosmanet G.J.C.G.M., van den Bos A.G. et al. Hemoglobin loss from erythrocytes in vivo results from spleen-facilitated vesiculation. *Blood*. 2003; 101 (2): 747–51.
11. Franco R.S., Puchulu-Campanella M.E., Barber L.A., Palascak M.B., Joiner C.H., Low P.S. et al. Changes in the properties of normal human red blood cells during in vivo aging. *Am. J. Hematol.* 2013; 88 (1): 44–51.
12. Constantino B.T., Rivera G.K.Q. Cutoff value for correcting white blood cell count for nucleated red blood cells: what is it? Why is it important? *Lab. Med.* 2019; 50 (4): e82–90.
13. Stachon A., Segbers E., Holland-Letz T., Kempf R., Hering S., Krieg M. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. *Crit. Care*. 2007; 11 (3): R62.
14. Purtle S.W., Horkan C.M., Moromizato T., Gibbons F.K., Christopher K.B. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: a cohort study. *Crit. Care*. 2017; 21 (1): 154.
15. Moras M., Lefevre S.D., Ostuni M.A. From erythroblasts to mature red blood cells: organelle clearance in mammals. *Front. Physiol.* 2017; 8: 1076.
16. Murata-Hori J.P.M., Lodish H.F. Formation of mammalian erythrocytes: chromatin condensation and enucleation. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (7): 409–15.
17. Boas F.E., Forman L., Beutler E. Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998; 95 (6): 3077–81.
18. Lang K.S., Lang P.A., Bauer C., Duranton C., Wieder T., Huber S.M. et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell. Physiol. Biochem*. 2005; 15 (5): 195–202.
19. Chukhlov A.B. Apoptosis and red blood cell echinocytosis: common features. *Scanning Microsc.* 1996; 10 (3): 795–804.
20. Passantino L., Altamura M., Cianciotta A. et al. Maturation of fish erythrocytes coincides with changes in their morphology, enhanced ability to interact with *Candida albicans* and release of cytokine-like factors active upon autologous macrophages. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2004; 26 (4): 573–85.
21. Workenhe S.T., Kibenge M.J., Wright G.M., Wadowska D.W., Groman D.B., Kibenge F.S. Infectious salmon anaemia virus replication and induction of alpha interferon in Atlantic salmon erythrocytes. *Virology*. 2008; 5: 36.
22. Morera D., MacKenzie S.A. Is there a direct role for erythrocytes in the immune response? *Vet. Res.* 2011; 42 (1): 89.
23. Baum J., Ward R.H., Conway D.J. Natural selection on the erythrocyte surface. *Mol. Biol. Evol.* 2002; 19 (3): 223–9.
24. Minasyan H.A. Erythrocyte and leukocyte: two partners in bacteria killing. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 490–7.
25. Pierigè F., Serafini S., Rossi L., Magnani M. Cell-based drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60 (2): 286–95.
26. Bicker H., Höflich C., Wolk K., Vogt K., Volk H.D., Sabat R. A simple assay to measure phagocytosis of live bacteria. *Clin. Chem.* 2008; 54 (5): 911–5.
27. Herant M., Heinrich V., Dembo M. Mechanics of neutrophil phagocytosis: experiments and quantitative models. *J. Cell Sci.* 2006; 119 (Pt 9): 1903–13.
28. Wilson W.W., Wade M.M., Holman S.C., Champlin F.R. Status of methods for assessing bacterial cell surface charge properties based on zeta potential measurements. *J. Microbiol. Methods*. 2001; 43 (3): 153–64.
29. Minasyan H. Mechanisms and pathways for the clearance of bacteria from blood circulation in health and disease. *Pathophysiology*. 2016; 23 (2): 61–6.
30. Alizadehrad D., Imai Y., Nakaaki K., Ishikawa T., Yamaguchi T. Quantification of red blood cell deformation at high-hematocrit blood flow in microvessels. *J. Biomech.* 2012; 45 (15): 2684–9.
31. Mendonça R., Silveira A.A.A., Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm. Res.* 2016; 65: 665–78.
32. Lin T., Sammy F., Yang H., Thundivalappil S., Hellman J., Tracey K.J., Warren H.S. Identification of hemopexin as an anti-inflammatory factor that inhibits synergy of hemoglobin with HMGB1 in sterile and infectious inflammation. *J. Immunol.* 2012; 189: 2017–22.

33. Du R., Ho B., Ding J.L. Rapid reprogramming of haemoglobin structure-function exposes multiple dual-antimicrobial potencies. *EMBO J.* 2010; 29: 632–42.
34. Bahl N., Winarsih I., Tucker-Kellogg L., Ding J.L. Extracellular haemoglobin upregulates and binds to tissue factor on macrophages: implications for coagulation and oxidative stress. *Thromb. Haemost.* 2014; 11: 167–78.
35. Pishchany G., McCoy A.L., Torres V.J., Krause G.C., Crowe J.E., Fabry M.E. et al. Specificity for human hemoglobin enhances *Staphylococcus aureus* infection. *Cell Host Microbe.* 2010; 8 (6): 544–50.
36. Tullius M.V., Harmston C.A., Owens C.P., Chim N., Morse R.P., McMath L.M. et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (12): 5051–6.
37. Alayash A.I., Patel R.P., Cashion R.E. Redox reactions of hemoglobin and myoglobin: biological and toxicological implications. *Antioxid. Redox Signal.* 2001; 3 (2): 313–27.
38. Lee S.K., Ding J.L. A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system. *DNA Cell Biol.* 2013; 32: 36–40.
39. Goubau D., Deddouche S., Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013; 38 (5): 855–69.
40. Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E., Hogg N., Cannon III R.O., Schechter A.N. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med.* 2002; 8 (12): 1383–9.
41. Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36 (6): 707–17.
42. Helms C.C., Marvel M., Zhao W., Stahle M., Kato G.J., Christ G. et al. Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (12): 2148–54.
43. Auten R.L., Davis J.M. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr. Res.* 2009; 66 (2): 121–7.
44. Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008; 112 (10): 3927–38.
45. Belcher J.D., Nath K.A., Vercellotti G.M. Vasculotoxic and proinflammatory effects of plasma heme: cell signaling and cytoprotective responses. *ISRN Oxidative Med.* 2013; 2013: 831596.
46. Lee S.K., Goh S.Y., Wong Y.Q., Ding L. Response of neutrophils to extracellular haemoglobin and LTA in human blood system. *EBioMedicine.* 2015; 2: 225–33.
47. Yamada N., Yamaya M., Okinaga S., Lie R., Suzuki T., Nakayama K. et al. Protective effects of heme oxygenase-1 against oxidant-induced injury in the cultured human tracheal epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21 (3): 428–35.
48. Gozzelino R., Jeney V., Soares M.P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 50: 323–54.
49. Balla G., Jacob H.S., Balla J., Rosenberg M., Nath K., Apple F. et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (25): 18 148–53.
50. Mak P., Wójcik K., Silberring J., Dubin A. Antimicrobial peptides derived from heme-containing proteins: hemocidins. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2000; 77 (3): 197–207.
51. Yang H., Wang H., Bernik T.R., Ivanova S., Ulloa L., Roth J. et al. Globin attenuates the innate immune response to endotoxin. *Shock.* 2002; 17: 485–90.
52. Yang Q., Bai S.Y., Li L.F., Li S., Zhang Y., Munir M., Qui H.-J. Human hemoglobin subunit beta functions as a pleiotropic regulator of RIG-I/MDA5-mediated antiviral innate immune responses. *J. Virol.* 2019; 93 (16): e00718-19.
53. Idzko M., Ferrari D., Riegel A.K., Eltzschig H.K. Extracellular nucleotide and nucleoside signaling in vascular and blood disease. *Blood.* 2014; 124 (7): 1029–37.
54. Burnstock G. Blood cells: an historical account of the roles of purinergic signalling. *Purinergic Signal.* 2015; 11 (4): 411–34.
55. Jiang H., Anderson G.D., McGiff J.C. Red blood cells (RBCs), epoxycosatrienoic acids (ETs) and adenosine triphosphate (ATP). *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 468–74.
56. Sluyter R. P2X and P2Y receptor signaling in red blood cells. *Front. Mol. Biosci.* 2015; 2: 60.
57. Perregaux D.G., McNiff P., Laliberte R., Conklyn M., Gabel C.A. ATP acts as an agonist to promote stimulus-induced secretion of IL-1 beta and IL-18 in human blood. *J. Immunol.* 2000; 165 (8): 4615–23.
58. Albertini von M., Palmethofer A., Kaczmarek E., Koziak K., Stroka D., Grey S.T., Stuhlmeier K.M., Robson S.C. Extracellular ATP and ADP activate transcription factor NF-kappa B and induce endothelial cell apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248 (3): 822–9.
59. McClenahan D., Hillenbrand K., Kapur A., Carlton D., Czuprynski C. Effects of extracellular ATP on bovine lung endothelial and epithelial cell monolayer morphologies, apoptosis, and permeabilities. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (1): 43–8.
60. Huck O., Elkaim R., Davideau J.L., Tenenbaum H. *Porphyrromonas gingivalis*-impaired innate immune response via NLRP3 proteolysis in endothelial cells. *Innate Immun.* 2015; 21 (1): 65–72.
61. Zhang Y., Xia Y. Adenosine signaling in normal and sickle erythrocytes and beyond. *Microbes Infect.* 2012; 14 (10): 863–73.
62. Lee Y.L., King M.B., Gonzalez R.P., Breward S.B., Frotan M.A., Gillespe M.N. et al. Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2014; 191 (2): 286–9.
63. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464 (7285): 104–7.
64. Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Dagvadorj J., Chiba N., Chen S. et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity.* 2012; 36 (3): 401–14.
65. Rider P., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N., Cohen I. Alarmins: feel the stress. *J. Immunol.* 2017; 198 (4): 1395–402.
66. Wei J.X., Zhao J., Schrott V., Zhang Y.Z., Gladwin M., Bull-ock G., Zhao Y.T. Red blood cells store and release interleukin-33. *J. Invest. Med.* 2015; 63 (6): 806–10.
67. Griesenauer B., Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 475.
68. Molofsky A.B., Savage A.K., Locksley R.M. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation. *Immunity.* 2015; 42 (6): 1005–19.
69. Bu X., Zhang T., Wang C., Ren T., Wen Z. IL-33 reflects dynamics of disease activity in patients with autoimmune hemolytic anemia by regulating autoantibody production. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 381.
70. Patterson S.T., Li J., Kang J.A., Wickrema A., Williams D.B., Reithmeier R.A. Loss of specific chaperones involved in membrane glycoprotein biosynthesis during the maturation of human erythroid progenitor cells. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (21): 14 547–57.
71. Kim J.Y., Yenari M.A. The immune modulating properties of the heat shock proteins after brain injury. *Anat. Cell Biol.* 2013; 46 (1): 1–7.
72. Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., Ghose S., Kirschning C.J., Issels R.D., Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (17): 15 107–12.
73. Lin S., Yin Q., Zhong Q., Lv F.-L., Zhou Y., Li J.-Q. et al. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 46.
74. Kwon M.S., Woo S.K., Kurland D.B., Yoon S.H., Palmer A.F., Baerjee U. et al. Methemoglobin is an endogenous toll-like receptor 4 ligand-relevance to subarachnoid hemorrhage. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (3): 5028–46.
75. Fortes G.B., Alves L.S., de Oliveira R., Dutra F.F., Rodrigues D., Fernandez P.L. et al. Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. *Blood.* 2012; 119 (10): 2368–75.
76. Teng W., Wang L., Xue W., Guan C. Activation of TLR4-mediated NFkappaB signaling in hemorrhagic brain in rats. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009: 473276.
77. Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1843 (11): 2563–82.
78. Qari M.H., Dier U., Mousa S.A. Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012; 18 (2): 195–200.
79. Randall L.M., Engwerda C.R. TNF family members and malaria: old observations, new insights and future directions. *Exp. Parasitol.* 2010; 126 (3): 326–31.
80. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood.* 2008; 112 (10): 3939–48.
81. Darbonne W.C., Rice G.C., Mohler M.A., Apple T., Hebert C.A., Valente A.J. et al. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin. *J. Clin. Invest.* 1991; 88 (4): 1362–9.
82. Szabo M.C., Soo K.S., Zlotnik A., Schall T.J. Chemokine class differences in binding to the Duffy antigen-erythrocyte chemokine receptor. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (43): 25 348–51.

83. Lee J.S., Wurfel M.M., Matute-Bello G., Frevert G.W., Rosengart M.R., Ranganathan M. et al. The Duffy antigen modifies systemic and local tissue chemokine responses following lipopolysaccharide stimulation. *J. Immunol.* 2006; 177 (11): 8086–94.

84. Fukuma N., Akimitsu N., Hamamoto H., Kusuha H., Sugiyama Y., Sekimizu K. A role of the Duffy antigen for the maintenance of plasma chemokine concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 303 (1): 137–9.

85. Xiong Z., Cavaretta J., Qu L., Stolz D.B., Triulzi D., Lee J.S. Red blood cell microparticles show altered inflammatory chemokine binding and release ligand upon interaction with platelets. *Transfusion.* 2011; 51 (3): 610–21.

86. Miller L.H., Mason S.J., Clyde D.F., McGinniss M.H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295 (6): 302–4.

87. Beck Z., Brown B.K., Wiczorek L., Peachman K., Matyas G.R., Polonis V.R. et al. Human erythrocytes selectively bind and enrich infectious HIV-1 virions. *PLoS One.* 2009; 4 (12): e8297.

88. He W., Neil S., Kulkarni H., Wright E., Agan B.K., Marconi V.C. et al. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection

of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe.* 2008; 1: 2–62.

89. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А. Аллельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 119–30.

90. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А., Гудима Г.О. Генетические факторы, влияющие на проникновение ВИЧ в клетку-мишень. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 131–41.

91. Stone M., Bakkour S., Lee T.H., Lanteri M., Simmons G., Brambilla D. et al. Zika RNA persistence in blood and body fluids and clinical outcomes in infected blood donors. *Transfusion.* 2017; 57: 4A.

92. Hotz M.J., Qing D., Shashaty M.G.S., Zhang P., Faust H. Sondheim N. et al. Red blood cells homeostatically bind mitochondrial DNA through TLR9 to maintain quiescence and to prevent lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (4): 470–80.

93. Ewald S.E., Engel A., Lee J., Wang M., Bogoy M., Barton G.M. Nucleic acid recognition by Toll-like receptors is coupled to stepwise processing by cathepsins and asparagine endopeptidase. *J. Exp. Med.* 2011; 208 (4): 643–51.

■ References

1. Belyaeva A.S., Van'ko L.V., Matveeva N.K., Krechetova L.V. Neutrophilic granulocytes as regulators of immunity. *Immunologiya.* 2016; 37 (2): 129–33. (in Russian)

2. Khaïtov R.M., Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Respiratory tract epithelial cells as equal participants in innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 107–13. (in Russian)

3. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part I. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Meditinskaya immunologiya.* 2018; 20 (6): 785–96. (in Russian)

4. Anderson H.L., Brodsky I.E., Mangalmurti N.S. The evolving erythrocyte: red blood cells as modulators of innate immunity. *J. Immunol.* 2018; 201 (5): 1343–51.

5. Pretini V., Koenen M.H., Kaestner L., Fens M.H.A.M., Schiffrers R.M., Bartels M., et al. Red blood cells: chasing interactions. *Front. Physiol.* 2019; 10: 945–61.

6. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005; 293 (13): 1653–62.

7. Minasyan H. Erythrocyte and blood antibacterial defense. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp).* 2014; 4 (2): 138–43.

8. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei E., Frabetti F., et al. An estimation of the number of cells in the human body [published correction appears in *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40 (6): 471]. *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40 (6): 463–71.

9. Higgins J.M. Red Blood cell population dynamics. *Clin. Lab. Med.* 2015; 35 (1): 43–57.

10. Willekens F.L., Roerdinkholder-Stoelwinder B., Groenen-Döpp Y.A., Boss H.J., Bosmanet G.J.C.G.M., van den Bos A.G., et al. Hemoglobin loss from erythrocytes in vivo results from spleen-facilitated vesiculation. *Blood.* 2003; 101 (2): 747–51.

11. Franco R.S., Puchulu-Campanella M.E., Barber L.A., Palasscak M.B., Joiner C.H., Low P.S., et al. Changes in the properties of normal human red blood cells during in vivo aging. *Am. J. Hematol.* 2013; 88 (1): 44–51.

12. Constantino B.T., Rivera G.K.Q. Cutoff value for correcting white blood cell count for nucleated red blood cells: what is it? Why is it important? *Lab. Med.* 2019; 50 (4): e82–90.

13. Stachon A., Segbers E., Holland-Letz T., Kempf R., Hering S., Krieg M. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. *Crit. Care.* 2007; 11 (3): R62.

14. Purtle S.W., Horkan C.M., Moromizato T., Gibbons F.K., Christopher K.B. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: a cohort study. *Crit. Care.* 2017; 21 (1): 154.

15. Moras M., Lefevre S.D., Ostuni M.A. From erythroblasts to mature red blood cells: organelle clearance in mammals. *Front. Physiol.* 2017; 8: 1076.

16. Murata-Hori J. P.M., Lodish H.F. Formation of mammalian erythrocytes: chromatin condensation and enucleation. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (7): 409–15.

17. Boas F.E., Forman L., Beutler E. Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (6): 3077–81.

18. Lang K.S., Lang P.A., Bauer C., Duranton C., Wieder T., Huber S.M., et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell. Physiol. Biochem.* 2005; 15 (5): 195–202.

19. Chukhlov A.B. Apoptosis and red blood cell echinocytosis: common features. *Scanning Microsc.* 1996; 10 (3): 795–804.

20. Passantino L., Altamura M., Cianciotta A., et al. Maturation of fish erythrocytes coincides with changes in their morphology, enhanced ability to interact with *Candida albicans* and release of cytokine-like factors active upon autologous macrophages. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2004; 26 (4): 573–85.

21. Workenhe S.T., Kibenge M.J., Wright G.M., Wadowska D.W., Groman D.B., Kibenge F.S. Infectious salmon anaemia virus replication and induction of alpha interferon in Atlantic salmon erythrocytes. *Virol. J.* 2008; 5: 36.

22. Morera D., MacKenzie S.A. Is there a direct role for erythrocytes in the immune response? *Vet. Res.* 2011; 42 (1): 89.

23. Baum J., Ward R.H., Conway D.J. Natural selection on the erythrocyte surface. *Mol. Biol. Evol.* 2002; 19 (3): 223–9.

24. Minasyan H.A. Erythrocyte and leukocyte: two partners in bacteria killing. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 490–7.

25. Pierigé F., Serafini S., Rossi L., Magnani M. Cell-based drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008; 60 (2): 286–95.

26. Bicker H., Höflich C., Wolk K., Vogt K., Volk H.D., Sabat R. A simple assay to measure phagocytosis of live bacteria. *Clin. Chem.* 2008; 54 (5): 911–5.

27. Herant M., Heinrich V., Dembo M. Mechanics of neutrophil phagocytosis: experiments and quantitative models. *J. Cell Sci.* 2006; 119 (Pt 9): 1903–13.

28. Wilson W.W., Wade M.M., Holman S.C., Champlin F.R. Status of methods for assessing bacterial cell surface charge properties based on zeta potential measurements. *J. Microbiol. Methods.* 2001; 43 (3): 153–64.

29. Minasyan H. Mechanisms and pathways for the clearance of bacteria from blood circulation in health and disease. *Pathophysiology.* 2016; 23 (2): 61–6.

30. Alizadeh D., Imai Y., Nakaaki K., Ishikawa T., Yamaguchi T. Quantification of red blood cell deformation at high-hematocrit blood flow in microvessels. *J. Biomech.* 2012; 45 (15): 2684–9.

31. Mendonça R., Silveira A.A.A., Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm. Res.* 2016; 65: 665–78.

32. Lin T., Sammy F., Yang H., Thundivalappil S., Hellman J., Tracey K.J., Warren H.S. Identification of hemopexin as an anti-inflammatory factor that inhibits synergy of hemoglobin with HMGB1 in sterile and infectious inflammation. *J. Immunol.* 2012; 189: 2017–22.

33. Du R., Ho B., Ding J.L. Rapid reprogramming of haemoglobin structure-function exposes multiple dual-antimicrobial potencies. *EMBO J.* 2010; 29: 632–42.

34. Bahl N., Winarsih I., Tucker-Kellogg L., Ding J.L. Extracellular haemoglobin upregulates and binds to tissue factor on macrophages: implications for coagulation and oxidative stress. *Thromb. Haemost.* 2014; 11: 167–78.
35. Pishchany G., McCoy A.L., Torres V.J., Krause G.C., Crowe J.E., Fabry M.E., et al. Specificity for human hemoglobin enhances *Staphylococcus aureus* infection. *Cell Host Microbe.* 2010; 8 (6): 544–50.
36. Tullius M.V., Harmston C.A., Owens C.P., Chim N., Morse R.P., McMath L.M., et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (12): 5051–6.
37. Alayash A.I., Patel R.P., Cashion R.E. Redox reactions of hemoglobin and myoglobin: biological and toxicological implications. *Antioxid. Redox Signal.* 2001; 3 (2): 313–27.
38. Lee S.K., Ding J.L. A perspective on the role of extracellular hemoglobin on the innate immune system. *DNA Cell Biol.* 2013; 32: 36–40.
39. Goubau D., Deddouche S., Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013; 38 (5): 855–69.
40. Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E., Hogg N., Cannon III R.O., Schechter A.N., et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med.* 2002; 8 (12): 1383–9.
41. Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36 (6): 707–17.
42. Helms C.C., Marvel M., Zhao W., Stahle M., Kato G.J., Christ G., et al. Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (12): 2148–54.
43. Auten R.L., Davis J.M. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr. Res.* 2009; 66 (2): 121–7.
44. Schechter A.N. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008; 112 (10): 3927–38.
45. Belcher J.D., Nath K.A., Vercellotti G.M. Vasculotoxic and proinflammatory effects of plasma heme: cell signaling and cytoprotective responses. *ISRN Oxidative Med.* 2013; 2013: 831596.
46. Lee S.K., Goh S.Y., Wong Y.Q., Ding L. Response of neutrophils to extracellular haemoglobin and LTA in human blood system. *EBioMedicine.* 2015; 2: 225–33.
47. Yamada N., Yamaya M., Okinaga S., Lie R., Suzuki T., Nakayama K., et al. Protective effects of heme oxygenase-1 against oxidant-induced injury in the cultured human tracheal epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21 (3): 428–35.
48. Gozzelino R., Jeney V., Soares M.P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010; 50: 323–54.
49. Balla G., Jacob H.S., Balla J., Rosenberg M., Nath K., Apple F., et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (25): 18 148–53.
50. Mak P., Wójcik K., Silberring J., Dubin A. Antimicrobial peptides derived from heme-containing proteins: hemocidins. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2000; 77 (3): 197–207.
51. Yang H., Wang H., Bernik T.R., Ivanova S., Ulloa L., Roth J., et al. Globin attenuates the innate immune response to endotoxin. *Shock.* 2002; 17: 485–90.
52. Yang Q., Bai S.Y., Li L.F., Li S., Zhang Y., Munir M., Qui H.-J. Human hemoglobin subunit beta functions as a pleiotropic regulator of RIG-I/MDA5-mediated antiviral innate immune responses. *J. Virol.* 2019; 93 (16): e00718-19.
53. Idzko M., Ferrari D., Riegel A.K., Eltzschig H.K. Extracellular nucleotide and nucleoside signaling in vascular and blood disease. *Blood.* 2014; 124 (7): 1029–37.
54. Burnstock G. Blood cells: an historical account of the roles of purinergic signalling. *Purinergic Signal.* 2015; 11 (4): 411–34.
55. Jiang H., Anderson G.D., McGiff J.C. Red blood cells (RBCs), epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and adenosine triphosphate (ATP). *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 468–74.
56. Sluyter R. P2X and P2Y receptor signaling in red blood cells. *Front. Mol. Biosci.* 2015; 2: 60.
57. Perregraux D.G., McNiff P., Laliberte R., Conklyn M., Gabel C.A. ATP acts as an agonist to promote stimulus-induced secretion of IL-1 beta and IL-18 in human blood. *J. Immunol.* 2000; 165 (8): 4615–23.
58. Albertini von M., Palmethofer A., Kaczmarek E., Koziak K., Stroka D., Grey S.T., Stuhlmeier K.M., Robson S.C. Extracellular ATP and ADP activate transcription factor NF-kappa B and induce endothelial cell apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248 (3): 822–9.
59. McClenahan D., Hillenbrand K., Kapur A., Carlton D., Czuprynski C. Effects of extracellular ATP on bovine lung endothelial and epithelial cell monolayer morphologies, apoptoses, and permeabilities. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (1): 43–8.
60. Huck O., Elkaim R., Davideau J.L., Tenenbaum H. Porphyromonas gingivalis-impaired innate immune response via NLRP3 proteolysis in endothelial cells. *Innate Immun.* 2015; 21 (1): 65–72.
61. Zhang Y., Xia Y. Adenosine signaling in normal and sickle erythrocytes and beyond. *Microbes Infect.* 2012; 14 (10): 863–73.
62. Lee Y.L., King M.B., Gonzalez R.P., Breward S.B., Frotan M.A., Gillespie M.N., et al. Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury. *J. Surg. Res.* 2014; 191 (2): 286–9.
63. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010; 464 (7285): 104–7.
64. Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Dagvadorj J., Chiba N., Chen S., et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity.* 2012; 36 (3): 401–14.
65. Rider P., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N., Cohen I. Alarmins: feel the stress. *J. Immunol.* 2017; 198 (4): 1395–402.
66. Wei J.X., Zhao J., Schrott V., Zhang Y.Z., Gladwin M., Bullcock G., Zhao Y.T. Red blood cells store and release interleukin-33. *J. Invest. Med.* 2015; 63 (6): 806–10.
67. Griesenauer B., Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 475.
68. Molofsky A.B., Savage A.K., Locksley R.M. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation. *Immunity.* 2015; 42 (6): 1005–19.
69. Bu X., Zhang T., Wang C., Ren T., Wen Z. IL-33 reflects dynamics of disease activity in patients with autoimmune hemolytic anemia by regulating autoantibody production. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 381.
70. Patterson S.T., Li J., Kang J.A., Wickrema A., Williams D.B., Reithmeier R.A. Loss of specific chaperones involved in membrane glycoprotein biosynthesis during the maturation of human erythroid progenitor cells. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (21): 14 547–57.
71. Kim J.Y., Yenari M.A. The immune modulating properties of the heat shock proteins after brain injury. *Anat. Cell Biol.* 2013; 46 (1): 1–7.
72. Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., Ghose S., Kirschning C.J., Issels R.D., Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (17): 15 107–12.
73. Lin S., Yin Q., Zhong Q., Lv F.-L., Zhou Y., Li J.-Q., et al. Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 46.
74. Kwon M.S., Woo S.K., Kurland D.B., Yoon S.H., Palmer A.F., Baerje U., et al. Methemoglobin is an endogenous toll-like receptor 4 ligand-relevance to subarachnoid hemorrhage. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (3): 5028–46.
75. Fortes G.B., Alves L.S., de Oliveira R., Dutra F.F., Rodrigues D., Fernandez P.L., et al. Heme induces programmed necrosis on macrophages through autocrine TNF and ROS production. *Blood.* 2012; 119 (10): 2368–75.
76. Teng W., Wang L., Xue W., Guan C. Activation of TLR4-mediated NFkappaB signaling in hemorrhagic brain in rats. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009: 473276.
77. Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1843 (11): 2563–82.
78. Qari M.H., Dier U., Mousa S.A. Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012; 18 (2): 195–200.
79. Randall L.M., Engwerda C.R. TNF family members and malaria: old observations, new insights and future directions. *Exp. Parasitol.* 2010; 126 (3): 326–31.
80. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood.* 2008; 112 (10): 3939–48.
81. Darbonne W.C., Rice G.C., Mohler M.A., Apple T., Hebert C.A., Valente A.J., et al. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin. *J. Clin. Invest.* 1991; 88 (4): 1362–9.
82. Szabo M.C., Soo K.S., Zlotnik A., Schall T.J. Chemokine class differences in binding to the Duffy antigen-erythrocyte chemokine receptor. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (43): 25 348–51.

83. Lee J.S., Wurfel M.M., Matute-Bello G., Frevert G.W., Rosengart M.R., Ranganathan M., et al. The Duffy antigen modifies systemic and local tissue chemokine responses following lipopolysaccharide stimulation. *J. Immunol.* 2006; 177 (11): 8086–94.
84. Fukuma N., Akimitsu N., Hamamoto H., Kusuhara H., Sugiyama Y., Sekimizu K. A role of the Duffy antigen for the maintenance of plasma chemokine concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 303 (1): 137–9.
85. Xiong Z., Cavaretta J., Qu L., Stolz D.B., Triulzi D., Lee J.S. Red blood cell microparticles show altered inflammatory chemokine binding and release ligand upon interaction with platelets. *Transfusion.* 2011; 51 (3): 610–21.
86. Miller L.H., Mason S.J., Clyde D.F., McGinniss M.H. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295 (6): 302–4.
87. Beck Z., Brown B.K., Wiczorek L., Peachman K., Matyas G.R., Polonis V.R., et al. Human erythrocytes selectively bind and enrich infectious HIV-1 virions. *PLoS One.* 2009; 4 (12): e8297.
88. He W., Neil S., Kulkarni H., Wright E., Agan B.K., Marconi V.C., et al. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection

of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe.* 2008; 1: 2–62.

89. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Allelic variants of human genes affecting HIV intracellular life cycle and regulating immune response to HIV infection. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2019; 18 (1): 119–30. (in Russian)

90. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Kofiadi I.A., Gudima G.O. Genetic factors influencing HIV entry into target cells. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2019; 18 (1): 131–41. (in Russian)

91. Stone M., Bakkour S., Lee T.H., Lanteri M., Simmons G., Brambilla D., et al. Zika RNA persistence in blood and body fluids and clinical outcomes in infected blood donors. *Transfusion.* 2017; 57: 4A.

92. Hotz M.J., Qing D., Shashaty M.G.S., Zhang P., Faust H. Sondheim N., et al. Red blood cells homeostatically bind mitochondrial DNA through TLR9 to maintain quiescence and to prevent lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (4): 470–80.

93. Ewald S.E., Engel A., Lee J., Wang M., Bogoy M., Barton G.M. Nucleic acid recognition by Toll-like receptors is coupled to stepwise processing by cathepsins and asparagine endopeptidase. *J. Exp. Med.* 2011; 208 (4): 643–51.

Сведения об авторах

Серебряная Наталья Борисовна – д.м.н., проф., зав. лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация; e-mail: nbvma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>

Якуцени Павел Павлович – д.б.н., главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела междисциплинарных исследований наносистем «Центра перспективных исследований» управления научной политики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Российская Федерация; e-mail: yakutseni_pp@spbstu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1412-1095>

Authors' information

Natalya B. Serebryanaya – MD, Prof., Head Laboratory of General Immunology, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, RAS, Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: nbvma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>

Pavel P. Yakutseni – Dr.Sci., Chief Researcher of Scientific Department of Interdisciplinary Nanosystems Investigations of «Center for Advanced Studies», Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: yakutseni_pp@spbstu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1412-1095>