

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

**Изменения клеток красной крови, связанные с развитием
сердечно-сосудистых осложнений,
у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19**

М.В. Кручинина^{1, 2}, А.А. Громов¹, И.И. Логвиненко^{1, 2}, Э.В. Кручинина²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Аннотация

Цель обзора – осветить наиболее значимые изменения параметров клеток красной крови, связанные с развитием тромбозов, у пациентов с коронавирусной инфекцией. Проведен поиск с использованием ключевых слов в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам последних трех лет об изменениях показателей эритроцитов, ассоциированных с тромбозом на фоне инфекции COVID-19. Представлена информация об основных сдвигах показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанных с развитием тромбозов: прикрепление вируса и амплификация вирусных белков в клетках-предшественниках эритропоэза; активация стрессового эритропоэза с увеличением доли ядерных эритроцитарных клеток до 45 %; активация процессов окисления белка полосы 3 с его избыточным расщеплением, окисление и расщепление альфа-цепи спектрина, анкирина; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение антиоксидантной активности эритроцита, что опосредуют нарушения деформируемости клеток и нарушение высвобождения АТФ; уменьшение способности эритроцитов секретировать оксид азота; снижение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточная продукция микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности эритроцитов с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного оксида азота вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 1-бета-цепи гемоглобина с захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема; увеличение экспрессии на поверхности эритроцитов активированных компонентов комплемента C3b и C4d, иммуноглобулина IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление эритроцитов через Толл-подобный рецептор 9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах эритроцитов, облегчающая сборку теназного и протромбиназного комплексов и способствующая выработке тромбина, увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом; активация окислительного стресса в эритроцитах в условиях гипоксии с генерацией активных форм кислорода, аутоокислением гемоглобина. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об активной роли эритроцитов в развитии внутрисосудистых нарушений и нарушений микроциркуляции с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19. Вероятно, участие эритроцитов обуславливает формирование системной гипоксии у данных больных. Детальное изучение выявленных сдвигов дает возможность определить новые мишени для терапии и улучшения прогноза пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: эритроциты, внутрисосудистые нарушения, тромбозы, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических забо-

леваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 35–46. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection

M.V. Kruchinina^{1,2}, A.A. Gromov¹, I.I. Logvinenko^{1,2}, E.V. Kruchinina²

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

²Novosibirsk State Medical University
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The purpose of the review is to highlight the most significant changes in the parameters of red blood cells associated with the development of thrombosis in patients with coronavirus infection. A search was carried out using keywords in the databases Scopus, Web of Science, PubMed according to literary sources of the last 3 years on changes in erythrocyte indices associated with thrombosis against the background of COVID-19 infection. Information is presented on the main shifts in red blood indicators during SARS-CoV-2 infection associated with the development of thrombosis: virus attachment and amplification of viral proteins in erythropoiesis progenitor cells; activation of stress erythropoiesis with an increase in nuclear erythrocyte cell content up to 45 %; activation of band 3 protein oxidation with its excessive cleavage, oxidation and cleavage of alpha-chains of spectrin, ankyrin; changes in the lipid architecture of the membrane and a decrease in the activity of erythrocyte antioxidant activity, which mediate violations of cell deformability and impaired release of ATP; a decrease in the ability of erythrocytes to secrete nitric oxide; a decrease in the level of sphingolipids of the erythrocyte membrane; excessive production of microvesicles with tissue factor; an increase in the rigidity of erythrocytes with impaired release of intra-erythrocyte nitric oxide due to an attack by the SARS-CoV-2 virus 1-hemoglobin beta chain and porphyrin capture with potential heme inhibition; an increase in activated complement components C3b and C4d, immunoglobulin IgG expression on erythrocyte surface, which worsens cell deformability; attachment of erythrocytes through Toll-like receptor 9 to neutrophil extracellular traps, which promotes thrombosis; increased presentation of phosphatidylcholine on erythrocyte membranes, which facilitates the assembly of the tenase complex and prothrombinase complex, contributing to the production of thrombin, an increase in intracellular calcium levels with stimulation of the formation of microvesicles with prothrombotic potential; activation of oxidative stress in erythrocytes under conditions of hypoxia with generation of reactive oxygen species, hemoglobin autooxidation. **Conclusions.** The data obtained indicate the active role of erythrocytes in the development of intravascular disorders and microcirculation disorders with the risk of cardiovascular complications in patients with COVID-19. Probably, the involvement of red blood cells causes the development of systemic hypoxia in those patients. A detailed study of the identified shifts makes it possible to identify new targets for therapy and improve the prognosis of patients with COVID-19.

Keywords: erythrocytes, intravascular disorders, thrombosis, COVID-19.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 35–46. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в кратко- и долгосрочной перспективе согласно исследованию, в котором приняли участие около 160 000 человек. Вероятность смерти пациентов с COVID-19 была в 81 раз выше в первые три недели заражения и оставалась в 5 раз больше в течение 18 месяцев после перенесенной инфекции по сравнению с неинфицированными людьми [1]. Патогенез внутрисосудистых нарушений окончательно не уточнен.

Одним из наиболее частых осложнений острой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома является развитие тромбоза, тромбоэмболии. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром отмечались у 3,9 % пациентов, инсульт — у 1,6 % [2], острая ишемия конечностей и брыжейки — у 1 % [3, 4]. При метаанализе данных 64 503 человек с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационары, тромбоз глубоких вен отмечался у 11,2 %, тромбоэмболия легочной артерии — у 7,8 % [5]. Ретроспективный метаанализ данных 18 093 пациентов показал, что венозные тромбозы наблюдались в среднем в 17,0 % случаев, однако при использовании скрининга проявлений тромбоза частота их выявления достигала 33,0 % [3]. Изменения свертывающей системы крови отражают внутрисосудистые нарушения лишь у части больных коронавирусной инфекцией. По итогам первой волны эпидемии в Китае проанализированы данные 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из 552 больных, повышенное содержание D-димеров в плазме крови (более 0,5 мг/л) обнаружено лишь в 46,4 % случаев [6]. При проведении анализа данных 2377 пациентов, госпитализированных в крупные клиники Нью-Йорка, в качестве отрезной точки использовался уровень D-димеров менее 0,23 мг/л, свидетельствующий об отсутствии тромбообразования и локального свертывания в очагах воспаления. Концентрация D-димеров более 0,23 мг/л отмечена у 76 % больных, у 24 % не наблюдалось даже минимального усиления свертывания крови [7]. Необходимы поиск и оценка других возможных внутрисосудистых нарушений.

Клетки красной крови являются непосредственными участниками процесса тромбообразования. Способность эритроцитов влиять на гемостаз и тромбоз многофакторна и имеет множество механизмов: модулирование вязкости крови через гематокрит, деформируемость

и агрегация эритроцитов; адгезия к стенке сосуда, зависящая от функционального состояния эритроцитов и эндотелия; модулирование реактивности тромбоцитов; маргинация тромбоцитов; высвобождение микровезикул с активным тканевым фактором; выделение сфингозин-1-фосфата; экспрессия адгезивных белков, фосфатидилсерина, активированного тканевого фактора на внешней мембране; изменение доступности оксида азота (NO); экспрессия антигенов группы крови, связанных с тромботическим и геморрагическим риском [8, 9].

Исследования последних лет продемонстрировали выраженные сдвиги показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанные с развитием внутрисосудистых нарушений и тромбозов.

Анализ показателей красной крови обнаружил связь эритроцитарных характеристик с прогнозом COVID-19. Увеличение ширины распределения эритроцитов при госпитализации предложено в качестве независимого предиктора смертности от новой коронавирусной инфекции. Отрезная точка повышения ширины распределения эритроцитов по объему (RDW, >14,5 %) на момент госпитализации пациентов с COVID-19 связана с увеличением риска развития смерти в течение 48 ч и с повышением риска смертности в целом (соответственно в 6,12 и 2,81 раза по сравнению с лицами с нормальным уровнем RDW на момент госпитализации). Сильная ассоциация RDW с исходом указывает на высокую вероятность участия эритроцитов в патогенезе заболевания. Причем отмечено, что продолжающееся увеличение ширины распределения эритроцитов после госпитализации было характерно для умерших больных (в среднем на 1,5 %). Также отмечалось наличие зависимости между повышением RDW и относительным уменьшением среднего объема эритроцитов (MCV) [10]. Развитие анемии у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 является независимым прогностическим фактором тяжести заболевания [11].

Для коронавирусной инфекции характерно наличие тканевой гипоксии, являющейся важнейшим критерием госпитализации пациентов [12, 13]. Нарушения в обмене кислорода могут быть обусловлены изменениями вентиляции в легких и перфузии, доставки кислорода в системе микроциркуляции [14]. В физиологических условиях содержание кислорода равномерно снижается по пути его транспортировки: в альвеолах легких, в легочных капиллярах, в камерах сердца и, наконец, в периферических тканях. Наличие «немой» гипоксемии косвенно указывает на наличие доминирующих наруше-

ний именно в системе микроциркуляции, в нарушениях доставки кислорода клетками крови [15], не контролируемой каротидными синусами. Система детекции парциального давления O_2 в крови расположена прежде всего в каротидных синусах, в сонных артериях, выходящих из сердца. Каротидные синусы не связаны с системой микроциркуляции и перфузионными нарушениями [14].

Для входа в эпителиальные клетки шиповидный спайковый белок S вируса SARS-CoV2 соединяется с молекулой ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) на поверхности клетки и расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2. Зрелые эритроциты не несут на своей поверхности АПФ-2, однако он и TMPRSS2 представлены в большом количестве на созревающих предшественниках эритроцитов с 6-го по 16-й день дифференцировки [16]. Н. Nuerga Encabo et al. обнаружили не только прикрепление вируса к предшественникам эритропоэза и проникновение внутрь, но и амплификацию в них вирусных белков. Вирусы обнаруживались в эритроцитарных клетках — предшественниках костного мозга ($CD34^+CD117^+CD71^+CD235a^-$), уже через 24 часа после заражения и продолжали выявляться через 14 дней после заражения [16, 17]. Инфекция SARS-CoV-2 индуцировала стрессовый эритропоэз.

Эритроидные клетки-предшественники пациентов с COVID-19 демонстрировали значительную экспрессию аргиназы I/II и активных форм кислорода (АФК) [17]. Кроме этого они имели изменения в структуре мембраны по сравнению с клетками здоровых людей и большую устойчивость к лизису. У лиц с COVID-19 отмечался низкий уровень гемоглобина, особенно у тяжелых больных. На фоне стрессового эритропоэза количество поступивших в кровообращение эритроцитарных ядерных клеток-предшественников достигало 45 % от числа мононуклеарных клеток периферической крови. Более низкий уровень гемоглобина, по мнению S. Shahbaz et al., связан с увеличением доли клеток-предшественников в кровообращении [17].

Молекулярный анализ белкового спектра выявил ангиотензин и АПФ-2-взаимодействующие белки на поверхности циркулирующих эритроцитов [18]. Вирусы SARS-CoV-2 могут проникать в эритроциты при взаимодействии шиповидного спайкового белка S1 с клеточным рецептором CD147 (басигин) [19], с трансмембранным белком полосы 3 [20]. У пациентов с COVID-19 выявлено избыточное окисление и расщепление белка полосы 3 эритроцитов, альфа-цепи спектрина, анкирина. Отмечались также изменения

липидной архитектуры мембраны эритроцитов и снижение её антиоксидантной активности. T. Thomas et al. предполагают, что эти изменения опосредуют уменьшение деформируемости эритроцитов и нарушение высвобождения АТФ [18]. Вероятны затруднения прохождения эритроцитов в капиллярах и нарушения вазодилатации, а также доставки кислорода к тканям.

В эритроцитах пациентов с новой коронавирусной инфекцией повышена активность аргиназы и снижена активность NO-синтазы, вследствие чего уменьшается их способность секретировать NO. В связи с избыточным потреблением снижается уровень сфинголипидов эритроцитарной мембраны и активируется тканевой фактор. Эритроциты демонстрировали избыточную продукцию везикул с тканевым фактором, являющихся основой для свертывания крови [18]. Изменения белка полосы 3 приводят к нарушению освобождения АТФ из эритроцитов при деоксигенации клеток красной крови в тканях. В связи с этим, по данным F. Misiti et al., при коронавирусной инфекции возможно нарушение доставки в ткани кислорода из-за отсутствия высвобождения АТФ эритроцитами и вызываемой ими вазодилатации [21].

На поверхности эритроцитов у пациентов с COVID-19 обнаружен спайковый белок (гликопротеин) S вируса SARS-CoV-2 и активированные компоненты комплемента C3b и C4d. L.M. Lam et al. предположили, что они ухудшают деформируемость эритроцитов [22]. При исследовании крови 113 пациентов с новой коронавирусной инфекцией у 52 (46 %) на поверхности эритроцитов выявлено наличие иммуноглобулина IgG, в 12 % случаев отмечалось также отложение компонентов комплемента C3d. По данным A. Berzuini et al., появление мембранно-связанных иммуноглобулинов связано с тяжестью анемии, более низкой концентрацией гемоглобина [23]. При исследовании ряда компонентов комплемента A. Kisserli et al. у 52 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, в более чем в 80 % случаев отмечено наличие отложений компонента комплемента C4d на поверхности эритроцитов [24]. Ранее подобные отложения фиксировались на капиллярах при отторжении трансплантата и у больных системной красной волчанкой [24]; С.М. Magro et al. наблюдали их в капиллярах легких у пациентов с COVID-19 [25]. В то же время значительные отложения компонента комплемента C3 отмечались только у трети больных COVID-19. Возможно, у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладает активация C4, происходящая через

ллектиновый путь, без существенного задействования петли C3. Ранее было показано, что при осаждении компонента комплемента C4d у пациентов с системной красной волчанкой и лиц, перенесших травму, наблюдалась однотипная реакция снижения деформируемости эритроцитов, связанная с избыточным поступлением ионов кальция в клетку [26, 27], уменьшением фосфорилирования β -спектрина и повышением фосфорилирования белка полосы 3, двух ключевых протеинов цитоскелета эритроцитов. Наряду со снижением деформируемости эритроцитов увеличивался синтез NO в эритроцитах, но он не компенсировал изменений деформируемости клеток. Цитоскелет эритроцитов состоит из удлинённых α - и β -спектриновых тетрамеров, связанных с короткими актиновыми нитями и вспомогательными белками, которые образуют плотную эластичную сеть на цитоплазматической стороне плазматической мембраны. Белок полосы 3 осуществляет связь с фосфолипидной мембраной. Уменьшение фосфорилирования серина в молекуле β -спектрина коррелирует со снижением деформируемости мембраны эритроцитов [28, 29].

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией также отмечено снижение экспрессии рецептора комплемента 1-го типа (CR1, CD35), представляющего собой трансмембранный гликопротеин эритроцита, который подавляет активность комплемента, связывая C3b и C4b с последующим транспортом в печень и селезенку и удалением из кровотока [24]. Уменьшение плотности CR1 у больных COVID-19, по данным А. Kisserli et al., коррелировало с тяжестью заболевания и, вероятно, было обусловлено его потреблением, в связи с чем авторы предложили рассматривать данный параметр как маркер активации комплемента у данных пациентов [24]. В то же время потребление CR1 в реакции сдерживания активации комплемента и уменьшение его экспрессии приводит к снижению возможности организма контролировать избыточную реакцию комплемента.

L.M. Grobbelaar et al. показали, что инкубация цельной крови здоровых лиц с крайне малым количеством спайкового белка S1 приводила к агглютинации и агрегации эритроцитов, активации, секреции и агрегации тромбоцитов, образованию клеточных везикул [30]. При исследовании L.K.M. Lam et al. эритроцитов у 100 больных COVID-19 и 50 пациентов с сепсисом обнаружена повышенная экспрессия Toll-подобного рецептора 9 (TLR9), связывающего внеклеточную митохондриальную ДНК. В данном случае эритроцит становился элементом поиска поврежденных бактериальных агентов, а

также поврежденных травмой или вирусом собственных клеток. При избыточной экспрессии TLR9 и захвате митохондриальной ДНК эритроциты приобретали звездчатую форму, маскируя CD47, TLR9 взаимодействовал с белком полосы 3, в результате происходили захват нагруженных ДНК эритроцитов макрофагами селезенки и стимуляция синтеза интерферона, цитокинов макрофагами, т.е. эритроциты выступали в роли антиген-презентирующих клеток иммунной системы. Авторы обнаружили связь избыточной экспрессии TLR9 эритроцитов у больных COVID-19 с возникновением острой анемии и тяжелых форм COVID-19 [31]. TLR9 эритроцитов также опосредует их взаимодействие с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), благодаря чему эритроциты участвуют в создании объемного тромба. Н.М. Al-Kuraishy et al. установили, что при контакте TLR9 иммунных клеток с комплексом гистон-ДНК NETs стимулируется продукция IL-6, IL-1 β , TNF- α [32]. Ранее Т.А. Fuchs et al. показали, что эритроциты и тромбоциты прикрепляются к гистонам и ДНК NETs, участвуя в развитии тромба [33].

Недавно L.K.M. Lam et al. обнаружено, что эритроциты человека несут на себе TLR7, связывающие РНК и являющиеся их сенсором. TLR7 находится на внешней мембране эритроцитов и ассоциирован с белком полосы 3. Эритроциты связывают РНК из патогенных одноцепочечных РНК-вирусов [34]. J.D. McFadyen et al. обнаружили, что SARS-CoV-2 содержит несколько фрагментов РНК, которые могут быть распознаны TLR7 и TLR8 [35]. TLR7 взаимодействует с мембранным белком полосы 3 эритроцитов, и это взаимодействие усиливается при острой инфекции SARS-CoV-2. Также отмечено связывание спайкового белка вируса с эритроцитами [34]. Белок полосы 3 соединяет липидный бислой с нижележащим мембранным белковым скелетом, анкирином. Также он поддерживает анионный обмен (HCO_3^- и Cl^-) между клеткой и плазмой крови. Его дефекты проявляются развитием овалоцитоза и части случаев наследственного сфероцитоза [36].

При исследовании структуры мембраны эритроцитов у больных COVID-19 А. Bouchla et al. выявлено повышение экспрессии фосфатидилсерина на мембране эритроцитов [37]. Увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция приводит к перемещению фосфатидилсерина на внешнюю мембрану эритроцита [29]. Его экспрессия является мембранной основой для развития свертывания крови: экспонированный на поверхности клеток крови белок облегчает сборку теназного комплекса и протромбиназно-

го комплекса, способствуя выработке тромбина [38]. Экспрессия фосфатидилсерина на мембране эритроцитов у больных коронавирусной инфекцией коррелировала с уровнем маркера тромбообразования D-димеров [37]. Повышение содержания внутриклеточного кальция также стимулирует образование микровезикул [38]. В плазме крови пациентов с COVID-19 отмечалось увеличение содержания лактатдегидрогеназы и свободного гемоглобина, маркеров гемолиза. По данным A. Bouchla et al., повышение уровня свободного гемоглобина коррелирует с площадью патологических изменений легких при компьютерной томографии [37]. Вирус SARS-CoV-2 индуцирует окислительный стресс эритроцитов, увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и хрупкость эритроцитов в ответ на механическое воздействие [37]. Показано, что увеличение генерации АФК в эритроцитах [39] и гипоксия [28] приводят к снижению деформируемости эритроцитов. По данным M. Piagnerelli et al., у пациентов с новой коронавирусной инфекцией деформируемость эритроцитов резко нарушается при продукции АФК с одновременной деградацией мембранных белков, индукцией перекисного окисления фосфолипидов эритроцитарной мембраны, набуханием эритроцитов, образованием метгемоглобина и окислительным гемолизом [40].

A. Bouchla et al. выявлена корреляция между содержанием иммуноглобулинов IgG, связанных с белками и фосфатидилсерином поверхности эритроцитов, и насыщением крови кислородом (индекс оксигенации PO_2/FiO_2) у больных COVID-19 [37]. Эта корреляция отражает значение отложения иммуноглобулинов и, возможно, иммунных комплексов с компонентом в развитии нарушений кислородного транспорта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В пользу этого также свидетельствует увеличение доли эритроцитов, связавших IgG, у пациентов с большей площадью поражения легких по данным компьютерной томографии легких [37].

E. Nader et al. при исследовании цельной крови 172 госпитализированных больных COVID-19 выявили повышение вязкости крови, несмотря на более низкий гематокрит, чем у здоровых людей, и также усиление агрегации эритроцитов [41]. Отмечалось сильное влияние уровня фибриногена плазмы на развитие гипер-агрегации эритроцитов. Пациенты, получавшие кислородную поддержку, имели более высокую агрегацию эритроцитов и вязкость крови, чем пациенты без нее. Авторы не нашли достоверных изменений деформируемости эритроцитов, но это может быть связано с особенностями используемых ими технологий [41]. При анализе

периферической микроциркуляции у 73 пациентов с новой коронавирусной инфекцией из отделений интенсивной терапии методом инфракрасной спектроскопии в проспективном международном исследовании J. Mesquida et al. обнаружены нарушения микроциркуляции в периферических тканях. Они коррелировались с тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома, с соотношением между насыщением периферических артерий кислородом и содержанием кислорода во фракции вдыхаемого воздуха [42].

Характерное для коронавирусной инфекции состояние гипоксии в значительной степени может быть обусловлено изменением деформируемости эритроцитов [15]. Результаты молекулярного докинга, выполненного W. Liu и H. Li, показали, что белки вируса SARS-CoV-2 orf1ab, ORF10 и ORF3a скоординированно атакуют β_1 -цепь гемоглобина с последующей диссоциацией железа и образованием порфирина, тем самым уменьшая способность гемоглобина связывать кислород [43]. Данный механизм ассоциирован с нарастанием ригидности эритроцитов, а также с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного NO, что существенно влияет на гемореологию [28, 29].

По данным E. Nader et al., у больных COVID-19 отмечался легкий гемолиз [41]. F. Vallelle et al. показали, что молекулы гема, образующиеся при гемолизе эритроцитов, под действием пероксида водорода могут вызвать образование ковалентно стабилизированных мультимеров глобина с внутримолекулярным сшиванием между альфа-глобиновыми цепями [44]. Обнаруженное в клетках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, снижение синтеза гемоксигеназы свидетельствует о высокой вероятности такого пути [45]. Гемоксигеназа отвечает за утилизацию гема, катализируя его деградацию с образованием биливердина и иона железа.

При гипоксии эритроциты высвобождают АФК, активируют эндотелий и индуцируют приток лейкоцитов [15]. Гипоксия сопряжена с аутоокислением гемоглобина и образованием перекиси водорода из супероксидного анион-радикала. Аутоокислению подвергается связанный с мембраной гемоглобин — 90 % гема, деградирующего при аутоокислении в эритроцитах, образуется на мембране клеток. Перекись водорода, супероксид-анион и другие АФК при контакте эритроцитов с эндотелиальными клетками в капиллярах поступают в эндотелий. Активированные эндотелиоциты открывают ионные каналы для внеклеточного кальция, вызывая поступление Ca^{2+} и инициацию избыточной экспрессии эндотелиоцитами молекулы адгезии

Р-селектина, усиление адгезии лейкоцитов в капиллярах и венах легких. В результате гипоксия вызывает воспаление тканей легких [15]. Инфицированные SARS-CoV-2 моноциты и гипоксия способствуют дисфункции Т-клеток и гибели эпителиальных клеток легких. Патологическая прогрессия заболевания зависит от наличия индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α). Так, его ингибирование угнетает апоптоз клеток легких [46]. Предотвращение гипоксии и продукции факторов, индуцируемых гипоксией, ограничивает развитие пневмонии.

В эритроцитах непрерывно происходят генерация супероксидного анион-радикала и медленное аутоокисление им гемоглобина; супероксид-анион взаимодействует с NO с образованием высокотоксичного пероксинитрита. В условиях гипоксии эти процессы резко усиливаются [47, 48]. Диффузия перекиси водорода из эритроцитов в капиллярные вены продемонстрирована при перфузии легких эритроцитов в условиях гипоксии [15]. Эритроциты также содержат НАДФН-оксидазы, продуцирующие супероксид-анион [47]. Повышение активности НАДФН-оксидаз у пациентов с серповидно-клеточной анемией сопровождается резким снижением деформируемости и повышением адгезии эритроцитов к эндотелию [49]. Полагают, что прерывистая гипоксия активирует эритроцитарную НАДФН-оксидазу, тем самым индуцируя окислительный стресс, что приводит к усилению нарушения деформируемости эритроцитов и их адгезии к эндотелию, вызывая развитие тромбоза у больных серповидно-клеточной анемией [49]. Окислительный стресс, особенно в условиях гипоксии, и взаимодействие гемоглобина с белком полосы 3 имеют решающее значение для изменений мембраны клеток красной крови и нарушения их деформируемости. Отмечается окисление белков эритроцитов, увеличение потока кальция в клетки и возрастающая утечка калия из эритроцитов по каналу Горда, вызывающие усадку клеток и нарушение деформируемости [47, 50]. При окислительном стрессе реакция между перекисью водорода и гемоглобином приводит к деградации гема и высвобождению свободного железа [50].

В дополнение к обратимому взаимодействию с белком полосы 3, связанным с оксигенацией гемоглобина, окисленный гемоглобин и продукты его распада образуют необратимые поперечные сшивки с участием белка полосы 3 и спектрина, способствуя нарушению деформируемости эритроцитов. Аналогичные сшивки гемоглобина и спектрина инициирует перекись водорода [50]. Адгезия эритроцитов к эндотелию возрастает при усилении продукции АФК у па-

циентов с серповидно-клеточной анемией. АФК непосредственно являются хемоаттрактантами для нейтрофилов [50]. Избыточная продукция АФК отмечена не только у тяжелых больных COVID-19, но и у амбулаторных пациентов с легкой формой заболевания [51]. Окислительный стресс и связанное с ним воспаление в настоящее время признаны важными факторами патогенеза и тяжести COVID-19 [52].

Используя цитометрию для определения деформируемости эритроцитов в реальном времени, M. Kubánková et al. при исследовании крови 17 пациентов отметили, что новая коронавирусная инфекция существенно влияет на размер и жесткость эритроцитов и лейкоцитов, причем изменения иногда сохраняются в течение нескольких месяцев [53]. Ранее в работе M. Kruchinina et al. выявлено повышение обобщенного показателя жесткости эритроцитов пациентов, перенесших инсульт, ассоциированный с коронавирусной инфекцией [54]. Проведенное нами исследование выявило выраженные изменения электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у реконвалесцентов COVID-19 в сроки от 2 до 14 месяцев после перенесенного заболевания: значительное снижение поверхностного заряда клеток с повышенной склонностью к образованию агрегатов, достоверное уменьшение способности к деформации на фоне высоких обобщенных показателей вязкости и жесткости, преобладание незрелых клеток со сниженными показателями поляризуемости, с высокой готовностью к гемолизу, со значительно измененной структурой мембран эритроцитов, ассоциированной с их утолщением и повышенной способностью проводить электрический ток [55].

M. Grau et al. при исследовании характеристик эритроцитов у 50 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, отмечено существенное снижение деформируемости эритроцитов и наличие морфологических изменений, связанных с нарушениями цитоскелета клеток красной крови [56]. Но по данным T. Maquyama et al., обследовавших 49 пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, при поступлении больных с тяжелой гипоксемией их эритроциты имели нормальную деформируемость (в отличие от значительно измененной формы и сниженной деформируемости у пациентов с бактериальным сепсисом), и эта картина не изменилась в течение первой недели, несмотря на более сферическую форму клеток у выживших [57].

A. Mahdi et al., исследовавшие взаимодействие эритроцитов и эндотелия сосудистой стен-

ки у больных COVID-19 средней степени тяжести, выявили выраженную дисфункцию эндотелия, избыточное образование АФК и снижение секреции NO эритроцитами. При инкубировании со здоровой сосудистой стенкой *in vitro* эритроциты больных новой коронавирусной инфекцией обеспечивали развитие эндотелиальной дисфункции; плазма крови таким эффектом не обладала. Показано, что после воздействия эритроцитов у пациентов увеличивается содержание аргиназы-1 в эндотелии и гладкомышечных клетках, что приводит к уменьшению содержания NO и разобщению эндотелиальной NO-синтазы с последующим усилением продукции АФК [58].

В другом исследовании A. Mahdi et al. показали, что в эритроцитах больных COVID-19 повышено содержание IL-9, воспалительного белка макрофагов I β , интерферона- γ и TNF- α . При проведении проб *in vitro* выявлен второй механизм индукции эндотелиальной дисфункции эритроцитами: взаимодействие с эндотелием эритроцитов с повышенным содержанием интерферона- γ [59]. Эритроциты больных COVID-19 способны вызвать системную эндотелиальную дисфункцию вне очагов поражения коронавирусом. Эндотелиальная дисфункция сохранялась и через 4 месяца после заболевания, после обновления пула эритроцитов, при этом эритроциты выздоровевших пациентов теряли способность вызывать ее [58].

При движении в сосудах микроциркуляции в физиологических условиях эритроциты выделяют АТФ и NO, обеспечивая прохождение клеток через узкие капилляры [28, 29]. Эритроциты пациентов с новой коронавирусной инфекцией вызывают эндотелиальную дисфункцию, ограничивают синтез NO в эндотелии. Это способствует развитию тканевой гипоксии [58, 59]. В то же время дисфункция эндотелия также обуславливает уменьшение продукции NO и простагличина эндотелием [60, 61]. Снижение генерации NO ослабляет контроль за агрегацией тромбоцитов и миграцией лейкоцитов [62, 63]. Повышение жесткости клеток крови, возрастание уровня крупномолекулярных белков (фибриноген, фактор Виллебранда) приводят к увеличению вязкости крови и возникновению избыточного напряжения сдвига [64]. S. Sastry et al. продемонстрировали, что избыточная вязкость крови замедляет время прохождения крови через микроциркуляцию с возможной адгезией эритроцитов и сверхбольших мультимеров фактора Виллебранда к эндотелию, что может инициировать стаз крови [65].

При комплексном исследовании гемостаза и вязкоупругих свойств эритроцитов у 58 па-

циентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 у всех больных выявлено усиление лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, что частично компенсировалось развитием вторичной дисфункции дезагрегировавших тромбоцитов [55]. У 75 % пациентов обнаружено выраженное усиление жесткости и вязкости эритроцитов, вызывающие существенные нарушения микроциркуляторного кровообращения. Уровень фактора Виллебранда, свидетельствующий об активации эндотелия, был повышен в 76,2 % случаев. Значимые нарушения свертывающей системы отмечены лишь у половины пациентов: содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов 0,100 г/л и более – у 54 %, D-димеров – у 42 % (более 500 нг/мл). Изменения фибринолиза и концентрации антитромбинов не носили определяющего характера – в целом доминировали признаки активации лейкоцитов и эндотелия, нарушений деформируемости эритроцитов. В связи с этим авторы выдвинули концепцию микроциркуляторного гипоксического ангиита, являющегося основой внутрисосудистых нарушений при коронавирусной инфекции, и нарушений деформируемости эритроцитов в качестве его основного звена [55].

Заключение

Исследования, проведенные у пациентов с COVID-19, продемонстрировали выраженные сдвиги показателей красной крови при инфицировании SARS-CoV-2, связанные с развитием тромбозов: прикрепление вируса и амплификация вирусных белков в клетках-предшественниках эритропоэза; активация стрессового эритропоэза с увеличением доли ядерных эритроцитарных клеток до 45 %; активация процессов окисления белка полосы 3 с его избыточным расщеплением, окисление и расщепление альфа-цепи спектрина, анкирина; изменения липидной архитектуры мембраны и снижение антиоксидантной активности эритроцитов, что опосредуют нарушения деформируемости клеток и высвобождения АТФ; снижение возможности эритроцитов к секреции NO; уменьшение уровня сфинголипидов эритроцитарной мембраны; избыточная продукция микровезикул с тканевым фактором; нарастание ригидности эритроцитов с нарушением высвобождения внутриэритроцитарного NO вследствие атаки вирусом SARS-CoV-2 β_1 -цепи гемоглобина с образованием порфирина, что приводит к уменьшению способности гемоглобина связывать кислород, и захватом порфирина с потенциальным ингибированием гема; увеличение на поверхности

эритроцитов активированных компонентов комплекса C3b и C4d, иммуноглобулина IgG, что ухудшает деформируемость клеток; прикрепление эритроцитов через toll-подобный рецептор-9 к нейтрофильным внеклеточным ловушкам, что способствует тромбообразованию; повышенная презентация фосфатидилхолина на мембранах эритроцитов, что облегчает сборку теназного и протромбиназного комплексов, способствуя выработке тромбина; увеличение уровня внутриклеточного кальция со стимуляцией образования микровезикул с протромботическим потенциалом; активация окислительного стресса в эритроцитах в условиях гипоксии с генерацией АФК, аутоокислением гемоглобина.

Полученные данные свидетельствуют об активной роли эритроцитов в развитии внутрисосудистых нарушений и нарушений микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, участие эритроцитов обуславливает развитие у них системной гипоксии.

Список литературы / References

1. Wan E.Y.F., Mathur S., Zhang R., Yan V.K.C., Lai F.T.T., Chui C.S.L., Li X., Wong C.K.H., Chan E.W.Y., Yiu K.H., Wong I.C.K. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK. Biobank. *Cardiovasc. Res.*, 2023; cvac195. doi: 10.1093/cvr/cvac195
2. Thilagar B., Beidoun M., Rhoades R., Kaatz S. COVID-19 and thrombosis: searching for evidence. *Hematology Am. Soc. Hematol Educ. Program.*, 2021; 2021 (1): 621–627. doi: 10.1182/hematology.2021000298
3. Gorog D.A., Storey R.F., Gurbel P.A., Tantry U.S., Berger J.S., Chan M.Y., Duerschmied D., Smyth S.S., Parker W.A.E., Aijan R.A., Vilahur G., Badimon L., Berg J.M.T., Cate H.T., Peyvandi F., Wang T.T., Becker R.C. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2022; 19 (7): 475–495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7
4. Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertolotti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.*, 2021; 76 (10): 970–979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383
5. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., Muriel A., Bickdeli B., Ruiz-Artacho P., le Mao R., Rodríguez C., Hunt B.J., Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.*, 2021; 159 (3): 1182–1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005
6. Guan W., Ni Z., Hu Yu., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J.-L., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Berger J.S., Kunichoff D., Adhikari S., Ahuja T., Amoroso N., Aphinyanaphongs Y., Cao M., Goldenberg R., Hindenburg A., Horowitz J., Parnia S., Petrilli C., Reynolds H., Simon E., Slater J., Yaghi S., Yuriditsky E., Hochman J., Horwitz L.I. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2020; 40 (10): 2539–2547. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314872
8. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2019; 17 (2): 271–282. doi: 10.1111/jth.14360
9. Alamin A.A. The Role of Red Blood Cells in Hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2021; 47 (1): 26–31. doi: 10.1055/s-0040-1718889
10. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I., Valls R., Pallares L.R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.*, 2020; 3 (9): e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058
11. Bellmann-Weiler R., Lanser L., Barkert R., Rangger L., Schapfl A., Schaber M., Fritzsche G., Wöll E., Weiss G. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (8): 2429. doi: 10.3390/jcm9082429
12. Goodall J.W., Reed T.A.N., Ardisino M., Bassett P., Whittington A.M., Cohen D.L., Vaid N. Risk factors for severe disease in patients admitted with COVID-19 to a hospital in London, England: a retrospective cohort study. *Epidemiol. Infect.*, 2020; 148: e251. doi: 10.1017/S0950268820002472
13. Chen Y., Gaber T. Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses. *Biomedicines*, 2021; 9 (3): 260. doi: 10.3390/biomedicines9030260
14. Miller C. Human Biology: Human Anatomy and Physiology. Thompson Rivers University, 2020. 1711 p.
15. Kieffmann R., Rifkind J.M., Nagababu E., Bhattacharya J. Red blood cells induce hypoxic lung inflammation. *Blood*, 2008; 111 (10): 5205–5214. doi: 10.1182/blood-2007-09-113902
16. Huerfaga Encabo H., Grey W., Garcia-Albornoz M., Wood H., Ulferts R., Aramburu I.V., Kulasekara A.G., Mufti G., Papayannopoulos V., Beale R., Bonnet D. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem. Cell Reports.*, 2021; 16 (3): 428–436. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001
17. Shahbaz S., Xu L., Osman M., Sligl W., Shields J., Joyce M., Tyrrell D.L., Oyegbami O., Elahi S. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. *Stem. Cell*

- Reports., 2021; 16 (5): 1165–1181. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.04.001
18. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., Issaian A., Nemkov T., Hill R.C., Francis R.O., Hudson K.E., Buehler P.W., Zimring J.C., Hod E.A., Hansen K.C., Spitalnik S.L., D'Alessandro A. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J. Proteome Res.*, 2020; 19 (11): 4455–4469. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606
19. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.M., Nan G., Jiang J.L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.H., Zhang K., Miao J.L., Cui H.Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.F., Lu Y., Liu Y.Y., Wang Q.Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.N. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.*, 2020; 5 (1): 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x
20. Cosic I., Cosic D., Loncarevic I. RRM prediction of erythrocyte band 3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus. *Appl. Sci.*, 2020; 11 (10): 4053. doi.org/10.3390/app10114053
21. Misiti F. SARS-CoV-2 infection and red blood cells: Implications for long term symptoms during exercise. *Sports Med. Health Sci.*, 2021; 3 (3): 181–182. doi: 10.1016/j.smhs.2021.07.002
22. Lam L.M., Murphy S.J., Kuri-Cervantes L., Weisman A.R., Ittner C.A.G., Reilly J.P., Pampena M.B., Betts M.R., Wherry E.J., Song W.C., Lambris J.D., Cines D.B., Meyer N.J., Mangalmurti N.S. Erythrocytes Reveal Complement Activation in Patients with COVID-19. medRxiv [Preprint]., 2020: 2020.05.20.20104398. Update in: *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2021; 321 (2): L485–L489. doi: 10.1101/2020.05.20.20104398
23. Berzuini A., Bianco C., Paccapelo C., Bertolini F., Gregato G., Cattaneo A., Erba E., Bandera A., Gori A., Lamorte G., Manunta M., Porretti L., Revelli N., Truglio F., Grasselli G., Zanella A., Villa S., Valenti L., Prati D. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood*, 2020; 136 (6): 766–768. doi: 10.1182/blood.2020006695
24. Kisserli A., Schneider N., Audonnet S., Tabary T., Goury A., Cousson J., Mahmoudi R., Bani-Sadr F., Kanagaratnam L., Jolly D., Cohen J.H. Acquired decrease of the C3b/C4b receptor (CR1, CD35) and increased C4d deposits on erythrocytes from ICU COVID-19 patients. *Immunobiology*, 2021; 226 (3): 152093. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152093
25. Magro C.M., Mulvey J., Kubiak J., Mikhail S., Susster D., Crowson A.N., Laurence J., Nuovo G. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2021; 50: 151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
26. Ghiran I.C., Zeidel M.L., Shevkoplyas S.S., Burns J.M., Tsokos G.C., Kyttaris V.C. Systemic lupus erythematosus serum deposits C4d on red blood cells, decreases red blood cell membrane deformability, and promotes nitric oxide production. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63 (2): 503–512. doi: 10.1002/art.30143
27. Muroya T., Kannan L., Ghiran I.C., Shevkoplyas S.S., Paz Z., Tsokos M., Dalle Lucca J.J., Shapiro N.I., Tsokos G.C. C4d deposits on the surface of RBCs in trauma patients and interferes with their function. *Crit. Care Med.*, 2014; 42 (5): e364–e372. doi: 10.1097/CCM.0000000000000231
28. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи физиол. наук*, 2001; 32 (3): 66–78. [Zinchuk V.V. Deformability of erythrocytes: physiological aspects. *Successes of Physiological Sciences*, 2001; 32 (3): 66–78. (In Russ.)]
29. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с. [Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk: Tomsk Publishing House. un-ta, 2004. 202 p. (In Russ.)]
30. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep.*, 2021; 41 (8): BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611
31. Lam L.K.M., Murphy S., Kokkinaki D., Venosa A., Sherrill-Mix S., Casu C., Rivella S., Weiner A., Park J., Shin S., Vaughan A.E., Hahn B.H., Odom J.A.R., Meyer N.J., Hunter C.A., Worthen G.S., Mangalmurti N.S. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Sci. Transl. Med.*, 2021; 13 (616): eabj1008. doi: 10.1126/scitranslmed.abj1008
32. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hussaniy H.A., Al-Harcan N.A.H., Alexiou A., Batiha G.E. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. *Int. Immunopharmacol.*, 2022; 104: 108516. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108516
33. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D.Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107 (36): 15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
34. Lam L.K.M., Clements R.L., Eckart K.A., Weisman A.R., Vaughan N.Y., Meyer N.J., Jurado K.A., Mangalmurti N.S. Human red blood cells express the RNA sensor TLR7 and bind viral RNA., bioRxiv 2022.01.01.474694. doi: 10.1101/2022.01.01.474694
35. McFadyen J.D., Stevens H., Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ. Res.*, 2020; 127 (4): 571–587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
36. Functional organization of vertebrate plasma membrane. Vol. 72. Editor: Vann Bennett Amsterdam, Boston, MA: Academic Press Inc, 2013. 357 p. doi: 10.1016/c2012-0-07243-2
37. Bouchla A., Kriebardis A.G., Georgatzakou H.T., Fortis S.P., Thomopoulos T.P., Lekakou L., Markakis K., Gkatzias D., Panagiotou A., Papageorgiou E.G., Pouliakis A., Stamoulis K.E., Papageorgiou S.G., Pappa V., Valsami S. Red Blood Cell

- Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity: A Pilot Study. *Front. Physiol.*, 2022; 12: 825055. doi: 10.3389/fphys.2021.825055
38. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови: функции и их роль в тромбообразовании. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 167 с. [Zubairov D.M., Zubairov L.D. Microvesicles in the blood: functions and their role in thrombosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 167 p. (In Russ.)]
39. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2018; 69 (4): 545–550. doi: 10.3233/CH-189205
40. Piagnerelli M., Vanderelst J., Rousseau A., Monteyne D., Perez-Morga D., Biston P., Zouaoui Boudjeltia K. Red Blood Cell Shape and Deformability in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front. Physiol.*, 2022; 13: 849910. doi: 10.3389/fphys.2022.849910
41. Nader E., Nougier C., Boisson C., Poutrel S., Catella J., Martin F., Charvet J., Girard S., Havard-Guibert S., Martin M., Rezigue H., Desmurs-Clavel H., Renoux C., Joly P., Guillot N., Bertrand Y., Hot A., Dargaud Y., Connes P. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am. J. Hematol.*, 2022; 97 (3): 283–292. doi: 10.1002/ajh.26440
42. Mesquida J., Caballer A., Cortese L., Vila C., Karadeniz U., Pagliuzzi M., Zanoletti M., Pacheco A.P., Castro P., García-de-Acila M., Mesquita R.C., Busch D.R., Durduran T. HEMOCOV-19 Consortium. Peripheral microcirculatory alterations are associated with the severity of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients admitted to intermediate respiratory and intensive care units. *Crit. Care.*, 2021; 25 (1): 381. doi: 10.1186/s13054-021-03803-2
43. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage, 2021. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v7
44. Vallelia F., Pimenova T., Pereira C.P., Abraham B., Mikolajczyk M.G., Schoedon G., Zenobi R., Alayash A.I., Buehler P.W., Schaer D.J. The reaction of hydrogen peroxide with hemoglobin induces extensive alpha-globin crosslinking and impairs the interaction of hemoglobin with endogenous scavenger pathways. *Free Radic. Biol. Med.*, 2008; 45 (8): 1150–1158. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.013
45. Olgner D., Farahani E., Thyrted J., Blay-Candant J., Herengt A., Idorn M., Hait A., Hernaez B., Knudsen A., Iversen M.B., Schilling M., Jørgensen S.E., Thomsen M., Reinert L.S., Lappe M., Hoang H.D., Gilchrist V.H., Hansen A.L., Ottosen R., Nielsen C.G., Møller C., van der Horst D., Peri S., Balachandran S., Huang J., Jakobsen M., Svenningsen E.B., Poulsen T.B., Bartsch L., Thielke A.L., Luo Y., Alain T., Rehwinkel J., Alcamí A., Hiscott J., Mogensen T.H., Paludan S.R., Holm C.K. Author Correction: SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 5419. doi: 10.1038/s41467-020-19363-y
46. Codo A.C., Davanzo G.G., Monteiro L.B., de Souza G.F., Muraro S.P., Virgilio-da-Silva J.V., Prodonoff J.S., Carregari V.C., de Biagi Junior C.A.O., Crunfli F., Jimenez Restrepo J.L., Vendramini P.H., Reis-de-Oliveira G., Bispo Dos Santos K., Toledo-Teixeira D.A., Parise P.L., Martini M.C., Marques R.E., Carmo H.R., Borin A., Coimbra L.D., Boldrini V.O., Brunetti N.S., Vieira A.S., Mansour E., Ulf R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Ribeiro L.C., Palma A.C., Agrela M.V., Moretti M.L., Spósito A.C., Pereira F.B., Velloso L.A., Vinolo M.A.R., Damasio A., Proença-Módena J.L., Carvalho R.F., Mori M.A., Martins-de-Souza D., Nakaya H.I., Farias A.S., Moraes-Vieira P.M. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.*, 2020; 32 (3): 437–446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007
47. Rifkind J.M., Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid Redox Signal.*, 2013; 18 (17): 2274–2283. doi: 10.1089/ars.2012.4867
48. Pretini V., Koenen M.H., Kaestner L., Fens M.H.A.M., Schiffelers R.M., Bartels M., van Wijk R. Red Blood Cells: Chasing Interactions. *Front. Physiol.*, 2019; 10: 945. doi: 10.3389/fphys.2019.00945
49. MacKinney A., Woska E., Spasojevic I., Batinic-Haberle I., Zennadi R. Disrupting the vicious cycle created by NOX activation in sickle erythrocytes exposed to hypoxia/reoxygenation prevents adhesion and vasoocclusion. *Redox. Biol.* 2019; 25: 101097. doi: 10.1016/j.redox.2019.101097
50. Wang Q., Zennadi R. Oxidative Stress and Thrombosis during Aging: The Roles of Oxidative Stress in RBCs in Venous Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (12): 4259. doi: 10.3390/ijms21124259
51. van Eijk L.E., Tami A., Hillebrands J.L., den Dunnen W.F.A., de Borst M.H., van der Voort P.H.J., Bulthuis M.L.C., Veloo A.C.M., Wold K.I., Vincenti González M.F., van der Gun B.T.F., van Goor H., Bourgonje A.R. Mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Is Marked by Systemic Oxidative Stress: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel)*, 2021; 10 (12): 2022. doi: 10.3390/antiox10122022
52. Alam M.S., Czajkowski D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2022; 63: 44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
53. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J., Fürst J., Herrmann M., Guck J., Kräter M. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys. J.*, 2021; 120 (14): 2838–2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025
54. Kruchinina M., Gromov A.A., Generalov V.M., Rabko A.V., Kruchinin V.N. Stroke mechanisms associated with coronavirus disease (COVID-19). *European Heart. J.*, 2021; 42 (1): ehab724.1977, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1977>
55. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинина Э.В. Эритроциты: роль в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза. Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2022. 308 с. ISBN 978-5-85957-200-7. [Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinina E.V. Erythrocytes: the

- role in the development of microcirculation and hemostasis disorders. Novosibirsk: Offset-TM LLC, 2022. 308 p. ISBN 978-5-85957-200-7. (In Russ.)]
56. Grau M., Ibershoff L., Zacher J., Bros J., Tomschi F., Diebold K.F., Predel H.G., Bloch W. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J. Cell Mol. Med.*, 2022; 26 (10): 3022–3030. doi: 10.1111/jcmm.17320
 57. Maruyama T., Hieda M., Mawatari S., Fujino T. Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation. *Front. Physiol.*, 2022; 13: 837926. doi: 10.3389/fphys.2022.837926
 58. Mahdi A., Collado A., Tengbom J., Jiao T., Wodaje T., Johansson N., Farnebo F., Färnert A., Yang J., Lundberg J.O., Zhou Z., Pernow J. Erythrocytes Induce Vascular Dysfunction in COVID-19. *JACC Basic. Transl. Sci.*, 2022; 7 (3): 193–204. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.12.003
 59. Mahdi A., Tengbom J., Alvarsson M., Wernly B., Zhou Z., Pernow J. Red Blood Cell Peroxynitrite Causes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus via Arginase. *Cells*, 2020; 9 (7): 1712. <https://doi.org/10.3390/cells9071712>
 60. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 61. Rauti R., Shahoha M., Leichtmann-Bardoogo Y., Nasser R., Paz E., Tamir R., Miller V., Babich T., Shaked K., Ehrlich A., Ioannidis K., Nahmias Y., Sharan R., Ashery U., Maoz B.M. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability. *Elife*, 2021; 10: e69314. doi: 10.7554/eLife.69314
 62. Nikolaidis A., Kramer R., Ostojic S. Nitric Oxide: The Missing Factor in COVID-19 Severity? *Med. Sci. (Basel)*, 2021; 10 (1): 3. doi: 10.3390/medsci10010003
 63. Hottz E.D., Bozza P.T. Platelet-leukocyte interactions in COVID-19: Contributions to hypercoagulability, inflammation, and disease severity. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2022; 6 (3): e12709. doi: 10.1002/rth2.12709
 64. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН, 2000. 364 с. [Zubairov D.M. Molecular bases of blood clotting and thrombosis. Kazan: Feng, 2000. 364 p. (In Russ.)]
 65. Sastry S., Cuomo F., Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb. Res.*, 2022; 212: 51–57. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, НГМУ, Новосибирск, Россия, SC: 5881-3315, AID: 155918, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Ирина Ивановна Логвиненко, д-р мед. наук, проф., зам. руководителя, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, НГМУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Элина Владимировна Кручинина, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, leading scientific researcher, head of laboratory of gastroenterology, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the center, clinical laboratory diagnostics doctor, Center for the prevention and treatment of thrombosis, Center for Medical Prevention, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, deputy head of the, leading researcher of the laboratory of preventive medicine, NIITPM – Branch of ICG SB RAS, professor of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, Budgetary Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Elina V. Kruchinina, resident, Novosibirsk, Russia, e-mail: elinakruch@yandex.ru

Статья поступила 25.01.2023

После доработки 01.02.2023

Принята к печати 05.02.2023

Received

25.01.2023

Revision received

01.02.2023

Accepted

05.02.2023

