

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ. ГЕМОЛИЗ И ЭРИПТОЗ

Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis

Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitskiy V. V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Цель настоящего обзора литературы — осветить изменения внутриклеточной организации эритроидных клеток в ходе их созревания (формирование цитоскелета, поверхностных детерминант, энуклеация, миграция ретикулоцитов в кровотоки) и охарактеризовать основные транскрипционные факторы, участвующие в реализации эритропоэтинового сигнала. Описаны особенности движения эритроцитов в потоке крови, их деформируемость, изменения формы и ионной проницаемости мембраны в зависимости от сектора кровеносного русла. Рассмотрены эритроцитарные факторы, способные модулировать тонус сосудов, гемостаз и активность воспаления, а также рецепторы и поверхностные детерминанты эритроцитов. Проанализированы механизмы и последствия внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза, молекулярные механизмы, индукторы и ингибиторы эриптоза, связанные с усилением эриптоза заболевания и принцип функционирования «селезеночного фильтра». Проанализирован 61 литературный источник, выявленный путем систематического поиска литературы в базе данных PubMed (Medline, PreMedline), научной электронной библиотеке (eLIBRAR.ru) и среди печатных изданий, вышедших с 1997 г. по май 2017 г.

Ключевые слова: эритроциты; эритропоэз; эритропоэтин; эриптоз; гемолиз; мембрана; поверхностные молекулы; деформируемость; ионный транспорт

Для цитирования: Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эриптоз. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4): 343–351
doi: 10.25837/HAT.2019.51.80.003

ABSTRACT

This article reviews the data on the changes of erythroid cells intracellular organization during maturation (including cytoskeleton and surface determinants formation, enucleation, and reticulocytes migration into the bloodstream), and primary transcription factors involved in the realization of erythropoietin signaling. The features of erythrocytes movement in the bloodstream; their deformability, form and membrane ion permeability variations depending on the bloodstream sector are described. The erythrocytic factors capable of modulating the vascular tonus, hemostasis, and inflammation degree, as well as the erythrocytes receptors and surface determinants are discussed. The mechanisms and consequences of intravascular and intracellular hemolysis; eryptosis molecular mechanisms, inductors and inhibitors; the pathologies associated with enhanced eryptosis and principle of «splenic filter» functioning are analyzed. 61 sources were analyzed, which were identified through systematic literature search in PubMed (Medline, PreMedline), scientific electronic library (eLIBRAR.ru) and among printed publications appeared from 1997 to May 2017.

Keywords: erythrocytes; erythropoiesis; erythropoietin; eryptosis; hemolysis; membrane; surface molecules; deformability; ion transport

For citation: Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitskiy V. V. Features of the physiology of erythrocytes. Hemolysis and eryptosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2018;63(4): 343–351 (in Russian).
doi: 10.25837/HAT.2019.51.80.003

For correspondence: Chumakova Svetlana P., MD, associate professor of the department of pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: chumakova_s@mail.ru

Для корреспонденции: Чумакова Светлана Петровна, д. м. н., доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Россия. Электронная почта: chumakova_s@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2018

Принята к печати 24.12.2018

Information about authors:

Chumakova S. P.; <http://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Urazova O. I.; <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Zima A. P.; <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Novitskiy V. V.; <http://orcid.org/0000-0002-9577-8370>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Received 16 May 2018

Accepted 24 Dec 2018

Введение

Эритроциты — это безъядерные клетки крови, имеющие форму двояковогнутого диска, 98% белкового состава которых приходится на гемоглобин, обеспечивающий их кислородотранспортную функцию. В силу структурных и метаболических особенностей эритроциты не способны к синтезу белков и липидов, окислительному фосфорилированию и поддержанию реакций цикла трикарбоновых кислот [1–3]. Редукция данных обменных процессов и механизмов трансляции генетического материала в зрелых клетках эритроидного ряда позволила длительное время рассматривать эритроциты как клетки с ограниченными возможностями и изучать их лишь в качестве моделей клеточной мембраны [4]. Между тем эритроциты обладают рядом особенностей, определяющих уникальность этих форменных элементов крови.

Генез и свойства эритроцитов

Образование красных кровяных клеток происходит в костном мозге в результате энуклеации эритрокариоцитов, которая представляет собой аномальное клеточное деление оксифильного нормобласта с формированием разделительной пластинки между эксцентрично расположенным ядром и цитоплазмой. Дальнейшее сокращение нитей актина цитоскелета опосредует появление перетяжки, разделяющей клетку на ретикулоцит и «пиреноцит» — ядро, окруженное мембраной и тонким кольцом цитоплазмы, которое далее фагоцитируется костномозговыми макрофагами [5]. В течение 30–40 ч ретикулоциты дозревают в костном мозге, избавляясь от ненужных компартментов (рибосом, митохондрий, эндоплазматического ретикулума) путем образования цитоплазматических везикул, которые сливаются с органеллами и подвергаются либо экзоцитозу, либо аутофагии при взаимодействии с лизосомами [6, 7]. Достигая определенной степени зрелости, ретикулоциты приобретают способность к упругой деформации и покидают костный мозг, проникая в кровь через цилиндрические поры, пронизывающие цитоплазму эндотелиоцитов костномозговых синусов (диаметр пор не более 4 мкм), и затем, циркулируя в

периферической крови, в течение 24–30 ч дифференцируются до эритроцитов [6, 8, 9].

В норме молодые формы ретикулоцитов не выходят за пределы миелоидной ткани, так как характеризуются низкой деформируемостью вследствие незавершенности процессов формирования цитоскелета, которые прекращаются лишь на стадии поздних форм ретикулоцитов. Несмотря на то что синтез белков цитоскелета происходит только в эритрокариоцитах, процессы структурной организации сети путем самосборки активно продолжают и после того, как клетки лишатся ядер. Это подтверждается наличием в цитоплазме молодых форм ретикулоцитов, преждевременно высвобождающихся из кроветворной ткани при кровопотере, свободных молекул спектрина и интенсивно фосфорилированного белка полосы 4.1, которые отсутствуют во внутриклеточном матриксе зрелых эритроцитов [9, 10].

Синтез субъединиц спектрина, актина и аддуцина наиболее активно протекает в малодифференцированных клетках (пронормобластах и базофильных нормобластах), но фиксация спектрин-актиновой сети к внутренней поверхности мембраны эритроцитов происходит благодаря белкам полос 3 и 4.1, которые синтезируются на этапе более зрелых клеток (полихроматофильных и оксифильных нормобластов) [9–11]. Интенсивная выработка ферментов гликолиза фосфофруктокиназы и пируваткиназы также начинается со стадии эритробласта и характеризуется чередованием экспрессии нескольких изоферментов на различных стадиях созревания эритрокариоцитов [12]. Экспрессия гликофорина А на клетках эритроидного ряда происходит на поздних стадиях эритропоэза, в то время как кластер дифференцировки CD55 синтезируется на стадии эритробластов [9, 13].

Образование основной части эритроцитарных белков происходит на этапе дифференцировки эритропоэтинзависимых кроветворных клеток. Эритропоэтин (ЭПО) регулирует не только пролиферацию, но и созревание эритроидных предшественников. Связывание этого цитокина с его рецептором на эритрокариоцитах инициирует гомодимеризацию, ас-

социированную с рецептором тирозиновой киназы Jak2 (Janus kinase 2), которая фосфорилирует молекулу рецептора по восьми остаткам тирозина, саму себя и цитозольный фактор транскрипции STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5), проникающий в ядро для усиления экспрессии антиапоптотического гена *BCL-XL*. Одновременно при взаимодействии фосфорилированных остатков тирозина с белком p85 активируется PI3-киназа, которая через связывание с протеинкиназой Akt фосфорилирует ядерный транскрипционный фактор GATA-1 [14, 15]. Последний интенсивно экспрессируется во всех эритроидных клетках, поскольку функциональные GATA-связывающие сайты присутствуют в регуляторных областях практически всех эритроидспецифичных генов и прежде всего генов ферментов синтеза гемоглобина [16].

В периферической крови эритроциты, двигаясь по магистральным сосудам, совершают не только поступательное движение, но и вращаются вокруг своей оси, благодаря чему фильтруют и осаждают на своей поверхности компоненты плазмы крови. При этом максимально удаленные от оси вращения торообразующие области эритроцита наиболее уязвимы к повреждениям, в том числе и иммунными комплексами [18, 19]. Кроме того, эритроциты на уровне дуги аорты подвергаются сепарации: наиболее молодые и полноценные клетки отправляются в головной мозг, а старые и дегенеративные — на периферию [20].

В зависимости от участка кровеносного русла эритроциты модулируют свои вязкостно-эластические свойства, меняя степень сродства между белками цитоскелета, что регулируется уровнем фосфорилирования последних и внутриклеточным содержанием кальция [2, 3]. Между тем мембрана эритроцитов слабо проницаема для катионов, поскольку в ней отсутствуют каналы ионов натрия [21, 22], а каналы ионов калия открываются только при увеличении концентрации внутриклеточного кальция [23, 24]. В настоящее время показано, что поступление кальция в эритроциты происходит через неспецифические ионные каналы TRPC6 (transient receptor potential channel 6), которые активируются при окислительном стрессе и действии простагландина E_2 [23, 25, 26]. Не исключается наличие в клетках рецепторуправляемых, механочувствительных и даже потенциалзависимых каналов ионов кальция L-типа, поскольку в эксперименте входящий ток кальция блокируется производными дигидропиридина [10, 21, 27].

В магистральных сосудах эритроцит испытывает проходящее повышение мембранной проницаемости для катионов при сдвиговой деформации — «деформационный стресс», — в результате чего ионы Na^+ и Ca^{2+} поступают внутрь через участки пониженной плотности упаковки молекул липидного двойного слоя при его кренировании [10]. Увеличение концентрации

внутриклеточного Ca^{2+} приводит к тесному взаимодействию белков цитоскелета, придающих прочность (стабильность) мембране и дисковидную форму клетке, что решает задачу сохранения ее целостности в экстремальных условиях турбулентного потока крови. По мере продвижения клеток по сосудистому руслу в эритроцитах за счет функционирования Na^+/K^+ - и Ca^{2+} -аденозитрифосфатаз (АТФаз) внутриклеточная концентрация Na^+ и Ca^{2+} уменьшается, и белки цитоскелета подвергаются фосфорилированию, что приводит к снижению жесткости мембраны и клетки в целом. Фосфорилируются в основном молекулы белков полос 3, 4.1, 4.9, спектрина, анкирина и аддуцина, в структуру которых входят до трех остатков фосфорной кислоты, в результате чего они теряют сродство к друг другу, и жесткость мембраны уменьшается, обеспечивая проявление деформируемости эритроцитов в микроциркуляторном русле [3, 9, 10, 28, 29]. *In vivo* при определенных условиях Na^+/K^+ -АТФаза может превращаться в фермент, транспортирующий ионы Na^+ и H^+ по градиенту их концентраций с образованием короткоживущих молекул АТФ, которые имеют сигналиндуцирующее значение [30].

Показано, что АТФ в эритроцитах может находиться в цитозоле или же быть мембранносвязанной [30—32] и образуется исключительно анаэробным путем, на что уходит 90% поступающей глюкозы [33]. Эритроциты не утилизируют кислород, но в процессе его транспорта могут подвергаться повреждающему действию активных форм кислорода, поэтому они обладают мощной системой антиоксидантной защиты, основными компонентами которой являются супероксиддисмутаза, каталаза и система глутатиона. В свою очередь восстановление глутатиона осуществляется за счет окисления восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), который является продуктом пентозофосфатного шунта, потребляющего оставшиеся 10% глюкозы [2].

Удивительно то, что в зрелых безъядерных клетках эритроидного ряда обнаруживается ядерный фактор транскрипции kВ, фармакологическая блокада которого *in vitro* приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона, экспонированию фосфатидилсерина на внешней поверхности мембраны и гибели эритроцитов [4]. Кроме того, показано наличие цитокиновых рецепторов на мембране эритроцитов, в частности рецепторов к интерлейкину (ИЛ) 8, которые, как предполагается, служат эквивалентом растворимых рецепторов, связывая избыток цитокина [34]. Наряду с этим эритрокарициты человека *in vitro* способны секретировать ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β 1, интерферон γ [35].

Экспериментально доказано наличие на мембране зрелых красных кровяных клеток рецепторов к инсулину, эндотелину, фибриногену, гистамину, тромбок-

сану A_2 , простациклину, церулоплазмину, α_2 -макроглобулину, эритропоэтину, рецептора Fas, лиганда к рецептору Fas и Fas-ассоциированного белка с доменом смерти FADD (Fas-associated protein with death domain), а также α - и β -адренорецепторов [10, 27, 31, 36, 37]. Их роль в клетке еще до конца не изучена. Однако показано, что поступление глюкозы в эритроциты не зависит от инсулина и происходит путем облегченной диффузии с помощью белка-переносчика GLUT1, мутация гена которого может приводить к функционированию переносчика как кальцийпроницаемого катионного канала [37].

Кроме того, эритроциты способны вступать в межклеточные контакты с тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием, что опосредуется молекулами межклеточной адгезии 4-го типа (CD242), экспонированными на мембране эритроцитов [31, 38]. Среди множества мембранных гликопротеинов, несущих антигенные детерминанты групп крови, есть и функциональные молекулы, определяющие, например, электростатические взаимодействия эритроцитов с другими объектами (гликофорины A, B, C, D) и степень активации системы комплемента (молекулы CD35, CD55, CD59) [7, 39]. Наличие на эритроцитах антигенов системы АВ0, не обладающих какой-либо функциональной значимостью и представленных на всех клетках организма, существенно модулирует свойства эритроцита. Эритроциты с 0-фенотипом характеризуются низкой склонностью к агрегации и малым средним объемом, клетки В-фенотипа имеют противоположные характеристики, в то время как эритроциты с фенотипом АВ быстро разрушаются при хранении [40]. К тому же у лиц с группами крови, отличными от первой, интенсивность перекисного окисления липидов в эритроцитах выше, а электрофоретическая подвижность эритроцитов ниже, чем у лиц группы 0 [31]. В отношении антигенов системы крови реузус показано, что С-антиген обладает защитным влиянием на устойчивость эритроцитов к гемолизу и его отсутствие на мембране эритроцитов (сс-фенотип) предрасполагает к внутрисосудистому гемолизу [41].

Эритроциты являются важными участниками коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, источником фосфолипидных везикул, антигепаринового фактора, аденозиндифосфата (АДФ), NO и модулируют ретракцию кровяного сгустка. В эритроцитах содержатся фибринакцелератор (возможно, гликофорин), фибринстабилизирующий фактор и естественные антикоагулянты (сорбируются из плазмы и депонируются в эритроцитах), активаторы и ингибиторы фибринолиза [31]. Кроме того, красные кровяные клетки транспортируют аминокислоты, белки, углеводы, ферменты, липиды, иммунные комплексы, продукты обмена, гормоны и другие биологически активные вещества, регулируют рН крови и участвуют в водно-солевом обмене [6, 22, 31]. Зре-

лые клетки эритроидного ряда обладают также способностью модулировать тонус резистивных сосудов, высвобождая в кровоток вазодилатирующие агенты, в том числе адениловые нуклеотиды (АТФ, АДФ), эпоксиэйкозатриеновые кислоты и молекулы NO. Последние вырабатываются в эритроцитах при участии NO-синтазы эндотелиального типа либо депонируются из плазмы крови путем связывания с гемоглобином [31, 42–44]. Кроме того, эритроциты способны модулировать воспаление, поскольку содержат в цитоплазме белки теплового шока и ИЛ-33, которые индуцируют системную воспалительную реакцию в условиях внутрисосудистого гемолиза [45].

Таким образом, роль эритроцитов в организме не ограничивается газотранспортной функцией, их свойства многообразны, а клеточная и молекулярная организация гораздо сложнее, чем кажется на первый взгляд. Выполняя жизненно важные задачи, красные кровяные клетки совершают кругооборот по организму более миллиона раз, проходя сотни километров. За это время эритроциты подвергаются механическому повреждению, в них происходят метаболические изменения, которые через 90–120 суток после образования клеток приводят к их гибели [2, 6, 22, 36].

Общие закономерности гибели эритроцитов в норме и при патологии

В норме у человека за 1 секунду разрушается 5 млн эритроцитов, за сутки — более 360 млрд. При этом физиологический эритродиализ на 80–90% обусловлен внутриклеточным гемолизом и лишь на 10–20% — внутрисосудистым [6]. Гемолизом (гематолизом, эритроцитоллизом; от греч. *haima* — кровь, *lysis* — распад, разрушение, растворение) называется разрушение эритроцитов с выходом гемоглобина в окружающую их среду. Внутриклеточный гемолиз представляет собой разрушение клетками-киллерами (макрофагами, гранулоцитами, натуральными киллерами) «маркированных» иммуноглобулинами класса G (IgG) или измененных эритроцитов в селезенке, печени и костном мозге. Внутрисосудистый гемолиз — это комплементзависимый лизис «маркированных» Ig класса M (реже G) эритроцитов в кровотоке, а также результат физического повреждения эритроцитов в условиях турбулентного тока крови, при фазовых переходах и инвазии паразитами (малярия, бабезиоз) [6, 46]. В процессе внутрисосудистого гемолиза эритроциты проходят ряд стадий: предгемолитическая — сферуляция эритроцитов; осмотический гемоглобинолиз — распад и выход части гемоглобина в плазму, что связано с достижением эритроцитом критического объема (146% от первоначального) и увеличением размера пор в мембране до более 6 нм; химический гемоглобинолиз — изменение химического состава (электрохимических и коллоидно-осмотических свойств) эритро-

цитов с полным расщеплением гемоглобина; полное разрушение клеточной структуры [47].

Чрезмерное усиление гемолитических реакций на фоне патологии приводит к развитию гемолитической анемии. При этом наследственные гемолитические анемии сопровождаются усилением преимущественно внутриклеточного пути эритродиереза, а приобретенные — чаще всего активацией внутрисосудистого механизма разрушения эритроцитов [6, 46].

Если эритроцит разрушается непосредственно в кровотоке, большинство поступившего в плазму свободного гемоглобина взаимодействует с гаптоглобином, препятствующим проникновению гемоглобина через гломерулярный фильтр в почках, после чего данный комплекс поглощается тканевыми макрофагами с участием scavenger-рецепторов («рецепторов-мусорщиков») CD163 [48, 49]. Часть гемоглобина в плазме окисляется и распадается на гем и глобин. Гем в плазме крови связывается с гемопексином и транспортируется в печень. При внутриклеточном гемолизе оба компонента гемоглобина поступают в цитоплазму клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) после разрушения фагоцитированных ими эритроцитов [6, 50, 51].

Механизмы внутриклеточного гемолиза и эриптоз

Гиперактивация внутриклеточного эритроцитолита является следствием ускоренного старения эритроцитов, приводящего к изменению структурно-функциональных характеристик клетки и приобретению ею свойств, характерных для старых эритроцитов. Существует ряд гипотез, которые объясняют механизмы старения эритроцитов и их смерти: снижение активности внутриклеточных ферментов, изменение баланса Ca^{2+} , углеводного состава мембраны и заряда эритроцитов, окислительная модификация структур клетки, появление антител к компонентам мембраны [53, 54]. Все эти факторы играют роль, однако истинный механизм старения эритроцитов до конца не изучен [6]. В последние годы появились сведения о феномене запрограммированной гибели эритроцитов, которая отличается от апоптоза ядродержащих клеток и поэтому называется эриптозом [23, 26, 37, 55—57].

Эриптоз является физиологическим процессом и основным механизмом эритродиереза в норме. Гибель эритроцитов путем эриптоза характерна для стареющих или поврежденных клеток. При этом активаторы эриптоза реализуют свое действие через внешние и внутренние механизмы. В первом случае ключевым моментом инициации гибели клетки служит связывание Fas-лиганда с Fas-рецептором (CD95) на мембране эритроцита и образование Fas-ассоциированного комплекса с доменом смерти FADD, который активирует прокаспазу-8 и затем каспазу-3. Считается, что Fas-рецептор, Fas-лиганд, FADD и прокаспазы-8

локализованы в детергентрезистентных микродоменах мембраны эритроцитов. В стареющих или подвергнутых окислительному стрессу эритроцитах отмечается непосредственная активация каспазы-3, что влечет за собой снижение активности аминифосфолипид-трансферазы, поддерживающей функциональную асимметрию мембранных фосфолипидов, экстернализацию фосфатидилсерина и каспазы-3-опосредованную деградацию белка полосы 3 [36, 37, 55], выполняющей функцию ионного обменника (Cl^-/HCO_3^-), якоря для закрепления цитоскелета в мембране и сайта для связывания ферментов гликолиза [2, 32]. В эритроцитах с истощением запасов АТФ инициация эриптоза связана с активацией протеинкиназы С и фосфорилированием неселективных катионных каналов, что приводит к их открыванию и входу ионов кальция в клетку (см. рис. 1) [37, 55].

Активация процессов эриптоза отмечается при дефиците ЭПО и была обнаружена у больных хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе, а также при сепсисе, малярии, серповидноклеточной анемии, β -талассемии, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефиците железа, гемолитико-уремическом синдроме и болезни Вильсона [37, 55, 56]. Инициация эриптоза также возможна при разрушении рецепторов к ЭПО, экспрессированных на мембране эритроцитов в небольших количествах [23, 56], что подчеркивает особую значимость эритропоэтина как защитного фактора среди всех ингибиторов эриптоза, к которым относят аденозин, амитриптилин, ацетилцистеин, эритропоэтин, дибутирил-цГМФ, кофеин, катехоламины, фурсемид, глутатион, нитропруссид, мочевины, витамин Е, зидовудин и др. Активаторами эриптоза являются азатиоприн, амиодарон, ацилсфингозин (церамид), валиномицин, витамин K_3 , гликофорин С, гранзим В, диметилфумарат, ионофор А23187, ипратропиум бромид, лейкотриен С, лизофосфатидная кислота, метилдопа, метилглиоксаль, нистатин, пептидогликан, простагландин E_2 , радиоcontrastные препараты, ретиноидная кислота, рибавирин, рифампицин, сфингомиелиназа, сфингозин, тирозиназа, хлорпромазин, циклоспорин, CD95/Fas-лиганд и др. [57].

В норме взаимодействие рецептора с эритропоэтином поддерживает ионные каналы эритроцитарной мембраны в закрытом состоянии. Деградация этих рецепторов по мере старения эритроцитов (или по другим причинам) приводит к увеличению притока в их цитоплазму Ca^{2+} , который активирует фосфолипазу A_2 , Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, Ca^{2+} -чувствительную скрэмблазу и повышает степень сродства белков цитоскелета друг к другу. В свою очередь скрэмблаза переносит молекулы фосфатидилсерина, локализованного в интактных эритроцитах на внутренней стороне мембраны, на внешний слой липидного бислоя, что является «меткой» для макрофагов, фагоцитирующих

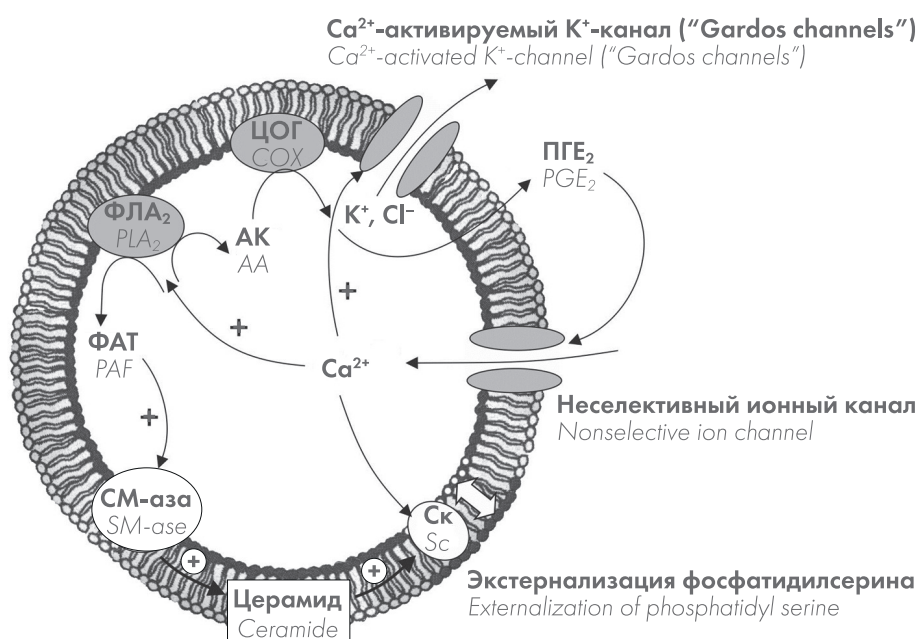


Рисунок 1. Схема механизма активации эриптоза [56]. АК — арахидоновая кислота; ПГЕ₂ — простагландин E₂; Ск — скрэблаза; СМ-аза — сфингомиелиназа; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; ФЛА₂ — фосфолипаза A₂; ЦОГ — циклооксигеназа; (+) — активирующее воздействие.

Figure 1. Diagram of eryptosis activation mechanism [56]. AA — arachidonic acid; COX — cyclooxygenase; PAF — platelet-activating factor; PGE₂ — prostaglandin E₂; PLA₂ — phospholipase A₂; Sc — scramblase; SM-ase — sphingomyelinase; (+) — activating effect.

подобные клетки. Фосфолипаза A₂ инициирует деградацию мембранных фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты и фактора активации тромбоцитов. Открывание Ca²⁺-зависимых K⁺-каналов приводит к выходу из клетки K⁺, а следовательно, ионов Cl⁻ и молекул воды, что уменьшает объем эритроцита и повышает вязкость его внутриклеточного матрикса [27, 56]. Последнее, вместе с тесным взаимодействием компонентов цитоскелета под влиянием Ca²⁺ и уменьшением эластичности мембраны эритроцитов из-за увеличения в ней по мере старения клеток соотношения «холестерол/фосфолипиды», снижает их деформируемость [10, 22, 58]. Кроме того, прогрессирующее накопление Ca²⁺ в цитозоле стареющих эритроцитов может быть следствием дефицита АТФ и несостоятельности Ca²⁺-АТФазы, что связано с угнетением активности ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути и антиоксидантной защиты, а также с увеличением микровязкости клеточной мембраны [2, 3].

Форма двояковогнутого диска является оптимальной для реализации деформируемости эритроцитов, поскольку обеспечивает максимальную поверхность клетки при заданном объеме и возможность изменения формы без изменения объема клетки [17, 47]. В ходе физиологического эритродиереза и истощения ферментных систем геометрия клетки неизбежно меняется — снижается соотношение «поверхность/объем», т. е. происходит сферуляция эритроцитов [22, 58]. Одновременно уменьшаются поверхность и объем клеток, что связано с удалением части поврежденной мембраны эритроцитов клетками РЭС или самими эритроцитами путем образования микровезикул [1, 2, 22, 31]. Уменьшение объема стареющего эритроцита при неизменном содержании гемоглобина способ-

ствует увеличению вязкости цитоплазмы, что вместе с нарастанием микровязкости мембраны, деградацией и увеличением сродства белков цитоскелета, а также утратой дисковидной формы клетки снижает ее деформируемость [22].

Способность эритроцитов к упругой деформации необходима для успешного прохождения через узкие фенестры «селезеночного фильтра», образованного ретикулярными клетками и волокнами, макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками. Задерживаясь в синусоидах селезенки, эритроциты пребывают в условиях умеренного закисления окружающего пространства, что служит дополнительным внеклеточным фактором, потенцирующим снижение их деформируемости, в результате чего они теряют способность проникать через выходные отверстия синусоидов [6, 22]. Ригидные (стареющие и поврежденные) эритроциты подвергаются эритрофагоцитозу или ремоделированию эндотелиальными клетками венозных синусов и макрофагами селезенки. При гиперспленизме интенсивность внутриклеточного гемолиза нарастает даже в отсутствие первичной патологии эритроцитов, что определяется гиперплазией эндотелиальных и иммунных элементов селезенки вследствие инфекционных заболеваний, нарушений иммунитета, появления в ней метастазов опухолей и очагов внекостномозгового кроветворения [1, 52, 59].

Клетки красной пульпы селезенки имеют уникальные антигенные характеристики и обладают подвижностью, что позволяет им иммунологически тестировать и фагоцитировать аномальные, старые, покрытые антителами или несущие собственные модифицированные детерминанты эритроциты [1, 36]. При естественном старении красных кровяных клеток происходит

образование агрегатов белка полосы 3, которые становятся носителями неоантигенов и обуславливают образование и связывание с ними IgG [2, 60, 61]. Данный процесс, как и микровезикуляция эритроцитов, усиливается при повреждении мембранных структур клетки свободными радикалами [2, 22]. Иммуный механизм элиминации аномальных эритроцитов также активируется при гемобластозах, что связано с изменением антигенных свойств эритроцитов, образованных при опухолевой трансформации кровяной ткани [46].

Заключение

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что сегодня, благодаря широкому внедрению молекулярных методов в практику научных исследований, представление о внутриклеточной организации эритроцитов и их роли в организме существенно изменилось. Фокус интересов исследователей сместился от вопросов реологии, факторов лизиса, биохимии и морфологии эритроцитов к изучению особенностей молекулярной структуры их цитоплазматической мембраны, цитоскелета, антигенных детерминант и рецепторов, вторичных мессенджеров, механизмов функционирования систем ионного транспорта и способов управления ими. Это позволяет не только понять на фундаментальном уровне уже известные закономерности, но и объяснить новые явления, связанные с образованием и гибелью эритроцитов. Часть научных фактов касательно молекулярной организации эритроцита до сих пор носит описательный характер и требует дальнейшего изучения.

Анализируя направления исследований в области физиологии и патологии эритроцита на основе современных тенденций в науке, следует выделить поиск способов регуляции эритропоэза, управление которым, как и апоптозом ядродержащих клеток организма, позволило бы решить многие задачи в медицине: например, повышение устойчивости эритроцитов к гемолизу при хранении препаратов консервированной крови, защита эритроцитов от ятрогенного гемолиза при экстракорпоральном кровообращении, лечение эритроцитозов опухолевого генеза, гемолитических, гипопластических и дефицитных анемий, сопровождающихся ускоренной гибелью эритроцитов. В целом патологический гемолиз часто реализуется через усиление отдельных звеньев физиологического процесса разрушения эритроцитов. В связи с этим знание физиологических особенностей эритроцитов, включая механизмы эритропоэза, открывает новые горизонты для разработки инновационных методов коррекции гемолитических процессов *in vitro* и в организме человека.

Сведения об авторах

Чумакова Светлана Петровна (Chumakova S. P.), д. м. н., доцент кафедры патофизиологии, chumakova_s@mail.ru

Уразова Ольга Ивановна (Urazova O. P.), д. м. н., профессор, член-кор. РАН, профессор кафедры патофизиологии, urazova72@yandex.ru

Зима Анастасия Павловна (Zima A. P.), д. м. н., профессор кафедры патофизиологии, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, zima2302@gmail.com

Новицкий Вячеслав Викторович (Novickiy V. V.), д. м. н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии, kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru

Литература

1. Патофизиология крови. Под ред. Я. Новикова. БИНОМ. Москва; 2014.
2. Новицкий ВВ, Рязанцева НВ, Степовая ЕА. Физиология и патофизиология эритроцита. Издательство Томского университета. Томск; 2004.
6. Руководство по гематологии. Под ред. АИ Воробьева. Том 3. Нью-диамед. Москва; 2005.
8. Юшков БГ, Климин ВГ, Кузьмин АИ. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. УрО РАН. Екатеринбург; 2004.
10. Сторожок СА, Санников АГ, Захаров ЮМ. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. Издательство Тюменского университета. Тюмень; 1997.
17. Ройтман ЕВ. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2001;5:25–32.
18. Хадарцев АА, Кидалов ВН, Якушина ГН, Сясин НИ, Красильникова НА. Ранняя реакция эритроцита на экстремальные воздействия — образование условно-полиморфных стом и изменение их флуоресценции. Вестник новых медицинских технологий. 2002;9:19–21.
19. Погорелов ВМ, Краснова ЛС, Чаниева МИ, Красникова АВ, Козинцев ГИ. Геометрия прегемолитических пойкилоцитов в стандартных центрифугатах крови на предметных стеклах. Гематология и трансфузиология. 2008;53:22–6.
20. Медведев МА, Коваль ГС, Рязанцева НВ, Чурбанова МА, Юрьева ВД. Физиологическое распределение эритроцитов на уровне дуги аорты по данным цитометрического и спектрофлуориметрического исследований. Вестник Томского государственного университета. 2007;300:170–1.
21. Глушкова ЕГ, Глушков ВС, Калинин ЕП, Галян СП. Изменение проницаемости мембран эритроцитов для АТФ при их сдвиговой деформации в условиях активации свободно-радикального окисления. Медицинская наука и образование Урала. 2016;17:40–3.
22. Морозова ВТ, Луговская СА, Почтарь МЕ. Эритроциты: структура, функции, клиничко-диагностическое значение (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2007;10:21–35.
24. Петрова ИВ, Трубачева ОА, Гусакова СВ. Роль оксида азота в регуляции Ca²⁺-зависимой K⁺-проницаемости мембраны эритроцитов человека. Вестник Томского государственного университета. 2011;346:165–8.
29. Муравьев АВ, Маймистова АА, Тихомирова ИА, Булаева СВ, Михайлов ПВ, Муравьев АА. Роль протеинкиназ мембраны эритроцитов в изменениях их деформируемости и агрегации. Физиология человека. 2012;382:94.
30. Васильева ЕМ. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы). Биомедицинская химия. 2005;51:118–26.

31. Кузник БИ. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Экспресс-издательство. Чита; 2010.
35. Козлова ВА, Сенникова СВ, ред. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. Наука. Новосибирск; 2004.
37. Белевич ЕИ, Костин ДГ, Слобожанина ЕИ. Эриптоз — запрограммированная гибель эритроцитов. Успехи современной биологии. 2014;134:149–57.
39. Оловникова НИ, Николаева ТЛ. Антигены эритроцитов человека. Гематология и трансфузиология. 2001;46:37–45.
40. Селезнев АВ. Взаимосвязь антигенов, биомеханических и реологических свойств эритроцитов. В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул; 2007: стр. 196–8.
41. Чумакова СП, Уразова ОИ, Новицкий ВВ, Шипулин ВМ, Хохлов ОА, Мальцева ИВ и др. Связь АВО- и Резус-фенотипов эритроцитов с выраженностью интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;1:40–2.
46. Уразова ОИ, Новицкий ВВ. Лабораторная диагностика гематологических синдромов и болезней. Печатная мануфактура. Томск; 2008.
47. Атауллаханов ФИ, Корюнова НО, Спиридонова ИС, Пивоваров ИО, Калягина НВ, Мартынов МВ. Как регулируется объем эритроцита, или Что могут и чего не могут математические модели в биологии. Биологические мембраны. 2009;26:163–79.
56. Глушков ВС, Сторожок СА. Запрограммированная гибель эритроцитов (эриптоз). Вестник Уральской медицинской академии наук. 2009;2:99.

Остальные источники см. в References.

References

- Novikov Ya, ed. Pathophysiology of blood. BINOM. Moscow; 2014 (in Russian).
- Novitskiy VV, Ryazantseva NV, Stepovaya EA. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk State University. Tomsk; 2004 (in Russian).
- Bhattacharya A. Red blood cell mechanics. J Indian Med Assoc. 2011;109:668–82.
- Ghashghaeinia M, Toulany M, Saki M, Rodemann HP, Mrowietz U, Lang F et al. Potential roles of the NF κ B and glutathione pathways in mature human erythrocytes. Cell Mol Biol Lett. 2012;17:11–20.
- Keerthivasan G, Wickrema A, Crispino JD. Erythroblast enucleation. Stem Cells Int. 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007239>
- Vorobiev AI, ed. Manual of Hematology. Vol. 3. Newdiamed. Moscow; 2005 (in Russian).
- Ney PA. Normal and disordered reticulocyte maturation. Curr Opin Hematol. 2011;18:152–7.
- Yushkov BG, Klimin VG, Kuzmin AI. Vessels of the bone marrow and regulation of hematopoiesis. Ural branch of the Russian Academy of Sciences. Ekaterinburg; 2004 (in Russian).
- Liu JJ, Guo XA, Mohandas NM, Chasis JA, An X. Membrane remodeling during reticulocyte maturation. Blood. 2010;115:2021–7.
- Storozhok SA, Sannikov AG, Zakharov YuM. Molecular structure of erythrocyte membranes and their mechanical properties. Tyumen State University. Tyumen; 1997 (in Russian).
- Chen K, Liu J, Heck S, Chasis JA, An X, Mohandas N. Resolving the distinct stages in erythroid differentiation based on dynamic changes in membrane protein expression during erythropoiesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:17413–8.
- Jimeno P, Luque J, Garcia-Perez AI, Pinilla M. A comparative study by a single chromatographic procedure of glycolytic regulatory kinase isozymes in rat erythroid cells as a function of differentiation-maturation process. Biochem Mol Biol Int. 1998;45:1211–25.
- Griffiths NJ, Hill DJ, Borodina E, Sessions RB, Devos NI, Feron CM et al. Meningococcal surface fibrin (Msf) binds to activated vitronectin and inhibits the terminal complement pathway to increase serum resistance. Mol Microbiol. 2011;82:1129–49.
- Chateavieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. Biochem Pharmacol. 2011;82:1291–303.
- Sarrazin S, Sieweke M. Integration of cytokine and transcription factor signals in hematopoietic stem cell commitment. Semin Immunol. 2011;23:326–34.
- Lin KR, Li CL, Yen JJ, Yang-Yen HF. Constitutive phosphorylation of GATA-1 at serine26 attenuates the colony-forming activity of erythrocyte-committed progenitors. PLoS One. 2013;8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717580>
- Roytman EV. Biorheology. Clinical haemorheology. Basic concepts, indicators, equipment (lecture). Clinical laboratory diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika). 2001;5:25–32 (in Russian).
- Khadartsev AA, Kidalov VN, Yakushina GN, Syasin NI, Krasilnikova NA. The early reaction of erythrocyte to extreme effects is the formation of conditioned polymorphic stomas and changes in their fluorescence. Bulletin of New Medical Technologies (Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy). 2002;9:19–21 (in Russian).
- Pogorelov VM, Krasnova LS, Chanieva MI, Krasnikova AV, Kozinets GI. Geometry of prehemolytic poikilocytes in standard blood centrifuges on slides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya). 2008;53:22–6 (in Russian).
- Medvedev MA, Koval GS, Ryazantseva NV, Churbanova MA, Yureva VD. Physiological distribution of erythrocytes at the level of the aortic arch from cytometric and spectrofluorimetric studies. Bulletin of Tomsk State University (Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta). 2007;300:170–1 (in Russian).
- Glushkova EG, Glushkov VS, Kalinin EP, Galyan SP. Change in permeability of erythrocyte membranes for ATP under their shear deformation under conditions of activation of free radical oxidation. Medical Science and Education of Ural (Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala). 2016;17:40–3 (in Russian).
- Morozova VT, Lugovskaya SA, Pochtar ME. Erythrocytes: structure, function, clinical and diagnostic value (lecture). Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika). 2007;10:21–35 (in Russian).
- Foller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. IUBMB Life. 2008;60:661–8.
- Petrova IV, Trubacheva OA, Gusakova SV. Nitric oxide function in regulation of Ca²⁺-dependent K⁺-permeability of human erythrocyte. Bulletin of Tomsk State University (Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta). 2011;346:165–8 (in Russian).
- Kaestner L, Bernhardt I. Ion channels in the human red blood cell membrane: their further investigation and physiological relevance. Bioelectrochemistry. 2002;55:71–4.
- Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly — suicidal erythrocyte death. Int J Biochem Cell Biol. 2012;44:1236–43.

27. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber SM et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem*. 2005;15:195–202.
28. George A, Pushkaran S, Li L, An X, Zheng Y, Mohandas N et al. Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells: the role of protein kinase C, Rac GTPases, and reactive oxygen species. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;45:41–5.
29. Muraviev AV, Maymistova AA, Tikhomirova IA, Bulaeva SV, Mikhaylov PV, Muraviev AA. The role of protein kinases of the erythrocyte membrane in changes in their deformability and aggregation. *Human Physiology (Fiziologiya Cheloveka)*. 2012;38:94 (in Russian).
30. Vasilieva EM. Biochemical features of erythrocyte. The influence of pathology (review of literature). *Biomedical Chemistry (Biomeditsinskaya Khimiya)*. 2005;51:118–26 (in Russian).
31. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology. Express Publishing. Chita; 2010 (in Russian).
32. Chu H, Puchulu-Campanella E, Galan JA, Tao WA, Low PS, Hoffman JF. Identification of cytoskeletal elements enclosing the ATP pools that fuel human red blood cell membrane cation pumps. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:12794–9.
33. Castagnola M, Messana I, Sanna MT, Giardina B. Oxygen-linked modulation of erythrocyte metabolism: state of the art. *Blood Transfus*. 2010;8:53–8.
34. Tziakas DN, Chalikias GK, Tentis IK, Stakos D, Chatzikiyiakou SV, Mitrousi K et al. Interleukin-8 is increased in the membrane of circulating erythrocytes in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2008;29:2713–22.
35. Kozlova VA, Sennikova SV, ed. System of cytokines: Theoretical and clinical aspects. Nauka. Novosibirsk; 2004 (in Russian).
36. Mandal D, Mazumder A, Das P, Kundu M, Basu J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:39460–7.
37. Belevich EI, Kostin DG, Slobozhanina EI. Erythrosis is the programmed death of red blood cells. *Successes of modern biology (Uspekhi Sovremennoy Biologii)*. 2014;134:149–57 (in Russian).
38. Hermand P, Huet M, Callebaut I, Gane P, Ihanus E, Gahmberg CG et al. Binding sites of leukocyte beta 2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J Biol Chem*. 2000;275:26002–10.
39. Olovnikova NI, Nikolaeva TL. Antigens of human erythrocytes. *Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2001;46:37–45 (in Russian).
40. Seleznev AV. Interrelation of antigens, biomechanical and rheological properties of erythrocytes. In: *Problems of the pathology of the hemostasis system*. Barnaul; 2007: pp. 196–8 (in Russian).
41. Chumakova SP, Urazova OI, Novitskiy VV, Shipulin VM, Khokhlov OA, Maltseva IV et al. Relation of ABO and Rhesus phenotypes of erythrocytes with the severity of intraoperative hemolysis in cardio-surgical patients. *Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika)*. 2013;1:40–2 (in Russian).
42. Jiang H, Anderson GD, McGiff JC. Red blood cells (RBCs), epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and adenosine triphosphate (ATP). *Pharmacol Rep*. 2010;62:468–74.
43. Cortese-Krott M, Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: key to a new erythrocyte function? *Redox Biol*. 2014;2:251–8.
44. Ellsworth ML, Ellis CG, Sprague RS. Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;216:265–76.
45. Mendonca R, Silveira AA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res*. 2016;65:665–78.
46. Urazova OI, Novitskiy VV. Laboratory diagnostics of hematological syndromes and diseases. Printing manufactory. Tomsk; 2008 (in Russian).
47. Ataulakhanov FI, Korunova NO, Spiridonova IS, Pivovarov IO, Kalyagina NV, Martynov MV. How is the volume of the erythrocyte regulated, or what can and can not be done by mathematical models in biology. *Biological Membranes (Biologicheskie Membrany)*. 2009;26:163–79 (in Russian).
48. Schaer CA, Vallelian F, Imhof A, Schoedon G, Schaer DJ. CD163-expressing monocytes constitute an endotoxin-sensitive Hb clearance compartment within the vascular system. *J Leukoc Biol*. 2007;82:106–10.
49. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, Miller-Lotan R, Kalet-Litman S et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12:293–304.
50. Kato GJ. Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *J Clin Invest*. 2009;119:2140–2.
51. Tolosano E, Fagoonee S, Morello N, Vinchi F, Fiorito V. Heme scavenging and the other facets of hemopexin. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12:305–20.
52. Gottlieb Y, Topaz O, Cohen LA, Yakov LD, Haber T, Morgenstern A et al. Physiologically aged red blood cells undergo erythrophagocytosis in vivo but not in vitro. *Haematologica*. 2012;97:994–1002.
53. Glader D. Destruction of erythrocytes. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. Ch. 9: 249–65.
54. Hoehn RS, Jernigan PL, Chang AL, Edwards MJ, Pritts TA. Molecular mechanisms of erythrocyte aging. *Biol Chem*. 2015;396:621–31.
55. Lang F, Gulbins E, Lerche H, Huber SM, Kempe DS, Foller M. Eryptosis, a window to systemic disease. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22:373–80.
56. Glushkov VS, Storozhok SA. Programmed death of erythrocytes (erythrosis). *Bulletin of the Ural Medical Academy of Science (Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademii Nauk)*. 2009;2:99.
57. Lang E, Lang F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 513518.
58. Akman T, Akarsu M, Akpınar H, Resmi H, Taylan E. Erythrocyte deformability and oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:458–64.
59. Fens MH, Storm G, Pelgrim RC, Ultee A, Byrne AT, Gaillard CA et al. Erythrophagocytosis by angiogenic endothelial cells is enhanced by loss of erythrocyte deformability. *Exp Hematol*. 2010;38:282–91.
60. Govekar RB, Kawle PD, Advani SH, Zingde SM. Reduced PKC α activity induces senescent phenotype in erythrocytes. *Anemia*. 2012;2012:168050.
61. Gusev GP, Govekar R, Gadewal N, Agalakova NI. Understanding quasi-apoptosis of the most numerous enucleated components of blood needs detailed molecular autopsy. *Ageing Res Rev*. 2017;35:46–62.