

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.61:616.62-003.7:616.005.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

ГРНТИ 76.29.36+76.29.43

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С НЕФРОЛИТИАЗОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ НПВП

Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия)

Аннотация *Цель* – оценить влияние адренергической и пуринергической сигнализации в тромбоцитах (Тц) при ингибировании ЦОГ на выраженность гематурии у женщин с нефролитиазом (НЛТ). *Материал и методы.* Исследование носило проспективный характер и включало 60 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях, у которых для анальгезии назначались высокие дозы неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в составе литокINETической терапии (ЛКТ). В соответствии с поставленной целью, в исследование включили 30 женщин у которых через 72 ч ЛКТ воспроизводилась гипореактивность ТР-рецептора к ТхА2(<45%). Тяжесть гематурии оценивали на момент госпитализации и в течение 7 суток. Активность ТР-рецептора, α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов (P2Y₁, P2Y₁₂) исследовали турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Агонисты (арахидоновая кислота, эпинефрин, АТФ и АДФ) использовали в концентрации ЕС₅₀ и ЕС₁₀. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. *Результаты.* Через 72 ч ЛКТ активность ТР-рецептора, α_2 -адренорецептора и пуриновых P2-рецепторов Тц снижалась и достигала уровня гипореактивности. Восстановление активности P2X₁- и P2Y-рецепторов до уровня нормореактивности регистрировалось через 5 суток, при этом активность α_2 -адренорецептора оставалась в диапазоне гипореактивности. На 7 сутки развивалась гиперреактивность α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и сохранялась нормореактивность P2Y-рецепторов. Эффективность компенсаторных реакций Тц, направленных на ограничение гематурии, зависела от синергизма функционально активных рецепторов. *Заключение.* У женщин с нефролитиазом при введении неселективных НПВП, возникающее спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора, свидетельствует о лабильности симпато-адреналовой системы обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Наблюдаемое ограничение гематурии связано с усилением проагрегантной активности тромбоцитарного звена гемостаза вследствие синергизма α_2 -адренорецептора и P2-рецепторов.

Ключевые слова: нефролитиаз, гематурия, НПВП, тромбоциты, α_2 -адренорецептор, пуриновые P2-рецепторы

Для цитирования: Баринов Э. Ф., Ахундова С. А., Гиллер Д. И., Юрьева А. С. Агрегация тромбоцитов у женщин с нефролитиазом при назначении неселективных НПВП // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 555-564. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

Research Article

PLATELET AGGREGATION DURING THE ADMINISTRATION OF NON-SELECTIVE NSAIDS IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Barinov E. F., Akhundova S. A., Giller D. I., Yureva A. S.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky (Donetsk, Russia)

Abstract *Aim:* to evaluate the effect of adrenergic and purinergic signaling in platelets (PLT) during COX inhibition on the severity of hematuria in women with nephrolithiasis (NLT). *Material and Methods.* The study

was prospective and included 60 patients with imaging evidence of urinary tract stones, who were treated with high doses of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as part of lithokinetic therapy (LKT) for analgesia. The study included 30 women who had reproducible TP-receptor hyporeactivity (<45%) after 72h of LKT with non-selective NSAIDs. The severity of hematuria was assessed at the time of hospitalization and for 7 days of LCT. The activity of the TP receptor, α_2 -adrenergic receptor, purine P2X₁- and P2Y-receptors (P2Y₁, P2Y₁₂) was studied by turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Agonists (arachidonic acid, epinephrine, ATP and ADP) were used at EC₅₀ and EC₁₀ concentrations. Statistical analysis was performed using the MedCalc package. *Results.* After 72 hours of LCT, the activity of the TP receptor, α_2 -adrenergic receptor and purine P2-receptors of PLT decreased and reached the level of hyporeactivity. Recovery of the activity of P2X₁- and P2Y-receptors to the level of normoreactivity was registered after 5 days, while the activity of the α_2 -adrenergic receptor remained in the range of hyporeactivity. On day 7, α_2 -adrenergic receptor and P2X₁-receptor hyperreactivity developed and P2Y-receptor normoreactivity remained. The effectiveness of compensatory reactions of PLT aimed at limiting hematuria depended on the synergism of functionally active receptors. *Conclusion.* In women with nephrolithiasis during the administration of non-selective NSAIDs, the spontaneous increase in α_2 -adrenoreceptor activity is indicative of the lability of the sympathoadrenal system caused by the trafficking of stones in the urinary tract. The limitation of hematuria observed in this case is associated with increased proaggregation activity of platelet hemostasis due to synergism of α_2 -adrenoreceptor and P2-receptors.

Keywords: nephrolithiasis, hematuria, NSAIDs, platelets, α_2 -adrenergic receptor, purine P2 receptors

For citation: Barinov E. F., Akhundova S. A., Giller D. I., Yureva A. S. Platelet aggregation during the administration of non-selective nsoids in women with nephrolithiasis // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 555-564. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).555-564

Введение

Проведенные ранее исследования обнаружили различия гендерной реактивности тромбоцитов Тц [1]. У женщин регистрируется более высокий агрегационный ответ на агонисты, а также более низкий ингибирующий эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2]. Гиперреактивность Тц у женщин связывают с: (а) большим количеством циркулирующих Тц и более высоким уровнем экспрессии Р-селектина [3]; (б) высокой плотностью фибриноген-связывающих рецепторов [4]; повышенной экспрессией белков сигнального каскада пуриновых рецепторов [5]. Логично предположить, что различия функции женских и мужских Тц могут возникать из-за влияния половых гормонов, индуцирующих агрегацию Тц [6]. В литературе обсуждается влияние активности симпатoadреналаевой системы (САС) на функцию Тц в фазу менструации [7]. Адреналин считается слабым активатором Тц, однако он способен потенцировать агрегацию, индуцированную другими агонистами [8]. Значимость катехоламинов для гемостаза становится демонстративной у женщин при длительном назначении НПВП, поскольку ингибирование ЦОГ в Тц провоцирует риск геморрагии, тогда как лабильность САС может влиять на эффективность компенсаторных механизмов клеток крови [9].

Гипотеза. Реактивность Тц, экспрессирующих α_2 -адренорецепторы связана с модулирующим влиянием адреналина на внутриклеточную сигнализацию [10]. Вероятно, у женщин активация САС, связанная с механическим раздражением конкрементами афферентных нервных окончаний в слизистой оболочке мочевыводящих путей, индуцирует агрегацию Тц. Проведенные ранее исследования

показали, что секреция АТФ сопряжена с активацией α_2 -адренорецептора [11] и обеспечивает компенсаторное усиление гемостаза при гестозе [12].

Цель исследования – оценить влияние адренергической и пуринаргической сигнализации в тромбоцитах (Тц) при ингибировании ЦОГ на выраженность гематурии у женщин с нефролитиазом (НЛТ).

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и включало 60 пациентов (средний возраст $51,9 \pm 2,3$ года; min-max 21,0-77,0 лет) с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики МКБ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Средний размер конкремента составил $12,5 \pm 1,3$ мм (min-max 8,0-28,0 мм). Стандартная ЛКТ включала неселективный НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α_{1A} -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут) и антибиотики. В соответствии с поставленной целью в исследование включили 30 женщин с эффективным ингибированием циклооксигеназы -1 (ЦОГ), у которых через 72 ч ЛКТ воспроизводилась гипореактивность ТР-рецептора (агрегация Тц индуцированная арахидоновой кислотой <45%). Каждая включенная участница подтверждала свое добровольное участие в исследовании, подписывая форму информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького».

Анализ функциональной активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии Тц, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составляло 200.000 ± 20.000 . Для определения способности НПВП ингибировать циклооксигеназу Тц предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [13]. В данном тесте критерием остаточной активности ЦОГ является чувствительность рецептора к ТхА₂, синтез которого при метаболизме арахидоновой кислоты зависит от ингибирующего влияния аспирина. Исследовали активность α_2 -адренорецептора, а также пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов (P2Y₁-, P2Y₁₂), чувствительность которых отражает эффективность аутокринной компенсаторной реакции Тц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Микрогематурию определяли при наличии трех и более эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; выделяли легкую степень – 3-10 э/пз, среднюю – 11-49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50-100 э/пз.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc (version 20.019). Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни или W- Вилкоксона. Данные представлены в виде среднего значение ($\bar{X}$) и стандартного отклонение ($\pm SD$) или минимального и максимального значения показателя (min-max) в случае нормального закона распределения, а также медианного значения (Me) и интерквартильного размаха ($Q_I - Q_{III}$) в случае закона распределения отличного от нормального. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследовательский вопрос – отличается ли активность α_2 -адренорецептора в течение 7 суток ЛКТ? На этапе госпитализации (до введения НПВП) обнаружены гиперреактивность рецептора и микрогематурия средней степени (таблица 1); выявлена отрицательная корреляционная связь между данными показателями ($r = -0,383$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Выраженность гематурии (э/пз) и активность рецепторов ($\bar{X} \pm SD$, %) тромбоцитов при назначении НПВП женщинам с нефролитиазом

Срок наблюдения	Гематурия	α_2 –адрено-рецептор	P2X ₁ –рецептор	P2Y –рецепторы
До введения НПВП	15,8 $\pm$ 1,1	67,1 $\pm$ 0,7	58,9 $\pm$ 1,0	56,6 $\pm$ 1,0
24ч	29,7 $\pm$ 0,7***	45,1 $\pm$ 1,1***	55,5 $\pm$ 0,8***	58,4 $\pm$ 0,7 $p=0,010$
48ч	35,0 $\pm$ 1,2***	35,0 $\pm$ 0,4***	45,8 $\pm$ 0,6***	45,1 $\pm$ 0,7*** $p<0,001$
72ч	80,2 $\pm$ 1,3***	31,1 $\pm$ 0,7***	34,5 $\pm$ 0,7***	32,5 $\pm$ 0,8***
5 суток	34,5 $\pm$ 0,7***	37,0 $\pm$ 0,8***	49,2 $\pm$ 0,7***	43,2 $\pm$ 3,3**
7 суток	11,4 $\pm$ 0,6***	59,7 $\pm$ 0,7***	58,2 $\pm$ 0,6***	55,3 $\pm$ 0,7** $p=0,003$

Примечание: достоверность различий показателя относительно его значений в предыдущем сроке наблюдения: **– на уровне $p < 0,01$; ***– на уровне $p < 0,001$. P – достоверность различий активности P2Y-рецепторов по сравнению со значениями P2X₁–рецептора.

Через 24 ч ЛКТ активность α_2 -адренорецептора уменьшилась на 32,8% ($p < 0,001$) и находилась в диапазоне нормореактивности (50,0 $\pm$ 5,0%), выраженность гематурии возрастала. Через 72 ч развивалась гипореактивность рецептора (достигалась остаточная активность ЦОГ) и усиливалась гематурия. На протяжении 5 суток реактивность α_2 -адренорецептора сохранилась, однако гематурия снизилась на 57,0% ($p < 0,001$). Через 7 суток ЛКТ восстанавливалась гиперреактивность рецептора (сенситивность повышалась на 61,3%, $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения); параллельно снижалась выраженность микрогематурии (на 67%; $p < 0,001$). Проявлялась отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r = -0,477$; $p < 0,05$). Таким образом, у женщин с НЛТ при эффективном ингибировании ЦОГ регистрировалась гематурия различной степени выраженности. Отсутствие

взаимосвязи между активностью α_2 -адренорецептора и значениями гематурии через 1-5 суток ЛКТ позволяет предположить, что гипореактивность α_2 -адренорецептора не является критически значимой для усиления гематурии, поскольку функционируют ЦОГ-независимые пути сигнализации в Тц [14]. В то же время можно признать, что гиперреактивность α_2 -адренорецептора является фактором ограничения гематурии. Повышение активности α_2 -адренорецептора возможно при механическом воздействии на афферентные нервные окончания мочевыводящих путей [15].

Гипотеза. Если у женщин при гипореактивности ТР-рецептора и α_2 -адренорецептора регистрируется вариабельность гематурии, то оптимизация внутриклеточной сигнализации в Тц обеспечивается активностью других рецепторов, контролирующих содержание внутриклеточного Ca^{2+} . В этой связи представляют интерес пуриновые P2X_1 -рецептор (АТФ-зависимый катионный канал) и P2Y -рецепторы, которые обеспечивают аутокринную стимуляцию Тц и способны потенцировать эффекты других рецепторов, в том числе α_2 -адренорецептора [16].

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность пуриновых P2 -рецепторов при ингибировании ЦОГ у женщин с НЛТ? До назначения НПВП выявлено повышение активности P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов, что свидетельствует об участии пуринергической сигнализации в компенсаторной реакции Тц, связанной с гематурией при НЛТ. В течение 48 ч ингибирования ЦОГ активность P2 -рецепторов снижалась до уровня нормореактивности. В этом контексте, отмеченное выше повышение гематурии на фоне гипореактивности α_2 -адренорецептора может трактоваться как следствие недостаточно эффективной пуринергической регуляции компенсаторной реакции Тц. Через 72 ч активность P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов снизилась и достигала уровня гипореактивности, при этом выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью P2Y -рецепторов ($r = -0,714$; $p < 0,05$), P2X_1 -рецептора ($r = -0,640$; $p < 0,05$). В дальнейшем активность P2X_1 -рецептора постепенно повышалась до уровня гиперреактивности (через 5 суток – на 42,6% и через 7 суток – на 18,3%; $p < 0,001$). Аналогичная динамика регистрировалась в отношении активности P2Y -рецепторов (через 5- и 7 суток ЛКТ повышалась, соответственно, на 42,1% и 28,0%; $p < 0,001$). Через 5 суток проявлялась корреляционная связь между активностью α_2 -адренорецептора и P2X_1 -рецептора ($r = 0,307$; $p < 0,05$), а также между активностью P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов ($r = 0,397$; $p < 0,05$). Через 7 суток возросла сила корреляционной связи между активностью α_2 -адренорецептора и P2X_1 -рецептора ($r = 0,564$; $p < 0,05$) и активностью P2X_1 -рецептора и P2Y -рецепторов ($r = 0,628$; $p < 0,05$). Также выявлена отрицательная корреляционная связь между величиной гематурии и активностью P2Y -рецепторов ($r = -0,433$; $p < 0,05$), P2X_1 -рецептора ($r = -0,539$; $p < 0,05$). Обнаруженные причинно-следственные связи позволяют предположить, что при ингибировании ЦОГ синергизм

α_2 -адренорецептора и пуриновых P2-рецепторов обеспечивает усиление агрегации Тц, что может сопровождаться ограничением гематурии [17].

Исследовательский вопрос – отличаются ли параметры агрегации Тц при взаимодействии α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов? При инкубации Тц с эpineфрином и АТФ выявлены сходные значения амплитуды агрегации, Slope и AUC (таблица 2).

Таблица 2. Моделирование in vitro взаимодействия путей внутриклеточной сигнализации при ингибировании ЦОГ тромбоцитов у женщин с локализацией конкрементов в мочевыводящих путях

Агонисты ЕС ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
Эpineфрин	11,8±0,6 (95%ДИ 10,5-13,1)	14,2±0,7 (95%ДИ 12,5-15,9)	19,2±1,2 (95%ДИ 16,6-21,8)
АТФ	10,6±0,4 (95% ДИ 9,6-11,6)***	12,7±0,8 (95%ДИ 10,9-14,5)	16,1±1,0 (95%ДИ 13,8-18,4)
АДФ	11,0±0,5** (95%ДИ 9,9-12,1)	17,3±1,1** (95%ДИ 14,5-19,8)	23,3±1,1* (95%ДИ 20,7-25,8)
Эpineфрин+ АТФ	17,7±0,8 (95%ДИ 16,0-19,5)	24,3±1,2 (95% ДИ 21,8-26,8)	31,6±1,4 (95% ДИ 28,6-34,6)
Эpineфрин+ АДФ	15,5±0,7 (95% ДИ 14,1-16,9) P=0,022	20,7±0,9 (95%ДИ 18,8-22,5) P=0,013	27,5±1,3 (95%ДИ 24,8-30,2) P=0,039
АТФ+АДФ	14,6±0,5 (95% ДИ 13,6-15,6)	18,8±0,8 (95% ДИ 17,2-20,4)	25,7±0,8 (95%ДИ 24,0-27,5)

Примечание: *– статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при изолированном воздействии агониста на уровне $p<0,05$, ** – на уровне $p<0,01$ и ***– на уровне $p<0,001$ по сравнению со значениями предыдущего агониста. P–различие значений показателя агрегатограммы по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов.

Более высокие значения Slope и AUC агрегатограмм при стимуляции P2Y-рецепторов подтверждают, что АДФ является сильным агонистом [18]. Таким образом, у женщин при ингибировании ЦОГ (а) количество Тц, участвующих в агрегации (AUC), посредством сигнальных путей, ассоциированных с Gi-, Gq-белком (стимуляция P2Y₁- P2Y₁₂-рецепторов) выше, чем при сигнализации, связанной с Gi-белком (α_2 -адренорецептор) и прямым повышением уровня внутриклеточного Ca²⁺ (P2X₁-рецептор); (б) гиперреактивность α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептор, вероятно, предопределяет более высокую эффективность гемостаза, чем нормореактивность пуриновых P2Y-рецепторов. При одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептор Тц (а) амплитуда агрегации превышала таковую при изолированной стимуляции этих рецепторов, соответственно, на 50,0% и 76,0% ($P<0,001$); (б) скорость агрегации (Slope) была выше, соответственно, на 71,1% ($P<0,001$) и 91,3% ($P<0,001$); (в) значения AUC, соответственно, на 64,6% и 96,3% ($P<0,001$) больше по сравнению с таковыми при изолированной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора. При одновременной стимуляции α_2 -адре-

норецептора и P2Y-рецепторов значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции α_2 -адренорецептора, соответственно, на 31,3%, 45,8% и 43,2% ($p < 0,001$); а при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов – на 40,9%, 19,6% и 28,1% ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов были меньше таковых при стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора, соответственно, на 12,4%, 14,8% и 13,0% ($P < 0,05$). При взаимодействии P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов. показатели агрегации были сопоставимы с эффектом одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов ($p > 0,05$).

Таким образом, у женщин при введении неселективных НПВП возникает спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора, что свидетельствует о лабильности САС, обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Отмеченное при этом ограничение гематурии может быть связано с включением ЦОГ-независимых механизмов, связанных с ингибированием аденилатциклазы и открытием АТФ-зависимого катионного канала (стимуляция α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора). Снижение эффективности агрегации Тц при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов, вероятно, обусловлено нивелированием роли TXA₂ во внутриклеточной сигнализации, связанной с Gq-белком [19]. При этом возбуждение САС не влияет на секрецию АДФ (отсутствует корреляция между активностью рецепторов), а сопряженность сигнализации, связанной с Gi-белком при стимуляции α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов не обеспечивает существенное повышение компенсаторной реакции Тц при наличии нормореактивности P2Y-рецепторов. Последний факт является результатом трансформации пуриновых нуклеотидов, связанной с необходимостью поддержания оптимальной агрегации Тц [20]. Подтверждением этой гипотезы может быть значимая корреляционная связь между активностью P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторами. Сопоставимая эффективность агрегации воспроизводилась при одновременной стимуляции пуриновых P2-рецепторов, α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов. По сути данного факта можно констатировать (а) наличие синергизма P2X₁-и P2Y-рецепторов, что укладывается в концепцию аутокринной стимуляции Тц [21]; (б) повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ при открытии АТФ-зависимого катионного канала (P2X-рецептор) и сигнализации, связанной с одновременной стимуляцией Gi- Gq-белков (P2Y-рецепторы), значимо не отличается от такового при ингибировании аденилатциклазы в случае сопряженности сигнализации через Gi-белок (α_2 -адренорецептор и P2Y₁₂-рецептор). Более эффективное функционирование участка внутриклеточной сигнализации α_2 -адренорецептор – Gi-белок, по сравнению с участком P2Y₁₂-рецептор – Gi-белок, что может быть обусловлено чрезмерной активацией адренорецептора ($p < 0,001$) и нормореактивностью P2Y-рецепторов [22].

Заключение

У женщин с нефролитоазом при введении неселективных НПВП, возникающее спонтанное повышение активности α_2 -адренорецептора свидетельствует о лабильности симпато-адреналовой системы, обусловленной трафиком конкрементов в мочевыводящих путях. Наблюдаемое при этом ограничение гематурии связано с усилением проагрегантной активности тромбоцитарного звена гемостаза вследствие синергизма α_2 -адренорецептора и P2-рецепторов.

Список литературы / References

1. Schubert P., Coupland D., Nombalais M., Walsh M. G., Devine D. V. RhoA/ROCK signaling contributes to sex differences in the activation of human platelets // *Thrombosis Research*. 2016. 139. 50-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.01.007
2. Carazo A., Hrubša M., Konečný L., Skořepa P., Paclíková M., Musil F., Karlíčková J., Javorská L., Matoušová K., Krčmová L. K., Parvin V. S., Šmahelová A., Blaha V., Mladěnka P. Sex-Related Differences in Platelet Aggregation: A Literature Review Supplemented with Local Data from a Group of Generally Healthy Individuals // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023. 49(5). 488-506. DOI: 10.1055/s-0042-1756703
3. Patti G., De Caterina R., Abbate R., Andreotti F., Biasucci L. M., Calabrò P., Cioni G., Davì G., Di Sciascio G., Golia E., Golino P., Malatesta G., Mangiacapra F., Marcucci R., Nusca A., Parato V. M., Pengo V., Prisco D., Pulcinelli F., Renda G., Ricottini E., Ruggieri B., Santilli F., Sofi F., Zimarino M. Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper // *European Heart Journal*. 2014. 35(33). 2213-2223b. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu279
4. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S., Chelstowski K., Siennicka A., Klysz V., Clark J. S. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018. 69(4). 595-605. DOI: 10.26402/jpp.2018.4.10
5. Gasecka A., Zimodro J. M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art // *Platelets*. 2023. 34(1). 2176173. DOI: 10.1080/09537104.2023.2176173
6. Hadley J. B., Kelher M. R., D'Alessandro F., Gamboni F., Hansen K., Coleman J., Jones K., Cohen M., Moore E. E., Banerjee A., Silliman C. C. A pilot study of the metabolic profiles of apheresis platelets modified by donor age and sex and in vitro short-term incubation with sex hormones // *Transfusion*. 2022. 62(12). 2596-2608. DOI: 10.1111/trf.17165
7. Alzahrani F., Hassan Gameel F. M. Modulation of Platelet Functions Assessment during Menstruation and Ovulatory Phases // *Journal of Medicine and Life*. 2019. 12(3). 296-300. DOI: 10.25122/jml-2019-0005
8. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M. G., Alberio L. High-Dose Epinephrine Enhances Platelet Aggregation at the Expense of Procoagulant Activity // *Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 121(10). 1337-1344. DOI: 10.1055/a-1420-7630
9. Bruno A., Tacconelli S., Contursi A., Ballerini P., Patrignani P. Cyclooxygenases and platelet functions // *Advances in Pharmacology*. 2023. 97. 133-165. DOI: 10.1016/bs.apha.2022.12.001
10. Kawano Y., Katsuyama M., Nagata M., Obana M., Nakamatsu S., Mori A., Sakamoto N., Mano Y., Negishi K., Shimada S., Aoyama T. Antiplatelet Effect of Mirtazapine via Co-blocking of the 5-HT_{2A} and α_2 -Adrenergic Receptors on Platelets //

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2021. 44(2). 238-244. DOI: 10.1248/bpb.b20-00698

11. Sheu J.-R., Yeh G.-C., Fang C.-L., Lin C.-H., Hsiao G. Morphine-potentiated agonist-induced platelet aggregation through α_2 -adrenoceptors in human platelets // Journal Cardiovascular Pharmacology. 2002. 40(5). 743-750. DOI: 10.1097/00005344-200211000-00012

12. Sadov R. I., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020. 65(5). 281-288. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288

13. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng Ch-Yu, Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2021. 48(7). 996-1006. DOI: 10.1111/1440-1681.13502

14. Unsworth A. J., Bye A. P., Sage T., Gaspar R. S., Eaton N., Drew C., Stainer A., Kriek N., Volberding P. J., Hutchinson J. L., Riley R., Jones S., Mundell S. J., Cui W., Falet H., Gibbins J. M. Antiplatelet properties of Pim kinase inhibition are mediated through disruption of thromboxane A2 receptor signaling // Haematologica. 2021. 106(7). 1968-1978. DOI: 10.3324/haematol.2019.223529

15. Ishihara M., Ishidori N., Uchida H., Watanabe K., Kataoka T., Ogawa Y., Yoshida H., Nagayama M., Saito T. Relationship between plasma hormones and ventricular premature contractions in extracorporeal shock wave lithotripsy-significance of human atrial natriuretic peptide (hANP) // Hinyokika Kiyo. Asta urologica Japonica. 1999. 45(3). 169-173.

16. Grenegård M., Vretenbrant-Oberg K., Nylander M., Désilets S., Lindström E. G., Larsson A., Ramström I., Ramström S., Lindahl T. L. The ATP-gated P2X1 receptor plays a pivotal role in activation of aspirin-treated platelets by thrombin and epinephrine // Journal of Biological Chemistry. 2008. 283(27). 18493-18504. DOI: 10.1074/jbc.M800358200

17. Peace A. J., Mangiacapra F., Bailleul E., Delrue L., Dierickx K., Conte M., Puymirat E., Fraeymans A. L., Meeus P., Bartunek J., Volpe M., Barbato E. α_2A -Adrenergic receptor polymorphism potentiates platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease carrying the cytochrome P450 2C19*2 genetic variant // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. 2014. 34(6). 1314-1319. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303275

18. Muravlev I. A., Dobrovolsky A. B., Antonova O. A., Khaspekova S. G., Mazurov A. V. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation // Platelets. 2023. 34(1). 2139365. DOI: 10.1080/09537104.2022.2139365

19. Vilahur G., Gutiérrez M., Arzanauskaite M., Mendieta G., Ben-Aicha S., Badimon L. Intracellular platelet signalling as a target for drug development // Vascular Pharmacology. 2018. 111. 22-25. DOI: 10.1016/j.vph.2018.08.007

20. Kutryb-Zajac B., Kawecka A., Nasadiuk K., Braczko A., Stawarska K., Caiazza E., Koszalka P., Cicala C. Drugs targeting adenosine signaling pathways: A current view // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2023. 165. 115184. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115184

21. Su C., Zhang Z., Chen J., Tian M., Wu C., Zhang T. Association between P2Y1 and P2Y12 polymorphisms and acute myocardial infarction and ADP-induced platelet

aggregation // BMC Cardiovascular Disorders. 2023. 23(1). 41. DOI: 10.1186/s12872-023-03075-4

22. Soulet C., Hechler B., Gratacap M. P., Plantavid M., Offermanns S., Gachet C., Payrastre B. A differential role of the platelet ADP receptors P2Y1 and P2Y12 in Rac activation // Journal Thrombosis and Haemostasis. 2005. 3(10). 2296-2306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01588.x

Информация об авторах

Баринов Эдуард Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0000-0002-8070-2242, barinov.ef@gmail.com

Ахундова Сабина Акбер кызы – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0009-0001-8400-6500, barkova.sabina@bk.ru

Гиллер Дина Игоревна – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), 0000-0002-0279-1294, dina7670@mail.ru

Юрьева Алина Сергеевна – ассистент, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (Донецк, Россия), ORCID: 0009-0008-3926-4042, Alina777Y@yandex.ru