

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.466.69:616.155.25

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Поступила в редакцию / Received 12.01.2025

ГРНТИ 76.29.43+76.29.33

Специальность ВАК: 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 25.04.2025

Научная статья

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ КОМПЕНСАТОРНОЙ РЕАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ГЕМАТУРИИ У ЖЕНЩИН С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Баринов Э. Ф., Ахундова С. А.

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

Аннотация. Цель исследования – изучить молекулярные механизмы регуляции тромбоцитов у женщин разного возраста при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей. В исследование включены 89 женщин с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях и верифицированной гематурией. Агрегацию воспроизводили при инкубации тромбоцитов с АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), U-46619-стабильным аналогом ТхА2 (лиганд TP-рецептора), АТФ (лиганд пуриновых P2X1-рецепторов), эпинефрином (неселективный лиганд α_2 -адренорецептора), коллагеном IV-типа (лиганд GPVI-рецептора), фактором активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), аденозином (лиганд A2A-рецептора). Для регистрации агрегации тромбоцитов использовали анализатор ChronoLog (USA). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. Выраженность микрогематурии у женщин 1-й группы была на 49,2% ($p < 0,001$) выше, чем у женщин 2-й группы. Исследование показало, что стереотипным механизмом усиления агрегации при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей, является гиперреактивность ФАТ-рецептора и TP рецептора. Специфическая регуляция проагрегантной функции Тц у женщин фертильного возраста связана с активацией P2X1-рецептора, в постменопаузе – со стимуляцией α_2 -адренорецептора.

Ключевые слова: нефролитиаз, гематурия, реактивность тромбоцитов, агрегация, система рецепторов GPCR, сигнальные пути, компенсаторная реакция тромбоцитов.

Для цитирования: Баринов Э. Ф., Ахундова С. А. Возрастные особенности регуляции компенсаторной реакции тромбоцитов при гематурии у женщин с нефролитиазом // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 231–239. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Research Article

AGE-RELATED FEATURES OF THE REGULATION OF THE COMPENSATORY PLATELET RESPONSE IN HEMATURIA IN WOMEN WITH NEPHROLITHIASIS

Barinov E. F., Akhundova S. A.

Donetsk State Medical University (Donetsk, Russia)

Abstract. The aim of this study was to investigate the molecular mechanisms regulating platelet function in women of different ages with hematuria associated with the spontaneous elimination of calculi from the urinary tract. The study included 89 women with imaging-confirmed urinary tract calculi and verified hematuria. Platelet aggregation was assessed after incubation with ADP (a ligand of purinergic P2Y receptors), U-46619 (a stable thromboxane A₂ analog and TR receptor ligand), ATP (a ligand of purinergic P2X1 receptors), epinephrine (a non-selective α_2 -adrenoreceptor ligand), type IV collagen (a GPVI receptor ligand), platelet-activating factor (a PAF receptor ligand), and adenosine (an A_{2A} receptor ligand). Platelet aggregation was measured using a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was performed using the MedCalc software package. The severity of microhematuria in Group 1 women was 49.2% higher ($p < 0.001$) than in Group

2 women. The study demonstrated that the stereotypical mechanism for increased platelet aggregation in hematuria associated with the spontaneous elimination of urinary tract stones is hyperreactivity of the PAF receptor and TR receptor. Specific regulation of the pro-aggregatory function of platelets in women of reproductive age is associated with activation of the P2X1 receptor, whereas in postmenopausal women it is linked to stimulation of the α_2 -adrenoreceptor.

Keywords: *nephrolithiasis, hematuria, platelet reactivity, aggregation, GPCR receptor system, signaling pathways, platelet compensatory response.*

For citation: Barinov E. F., Akhundova S. A. Age-related features of the regulation of the compensatory platelet response in hematuria in women with nephrolithiasis // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 231–239. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).231-239

Введение

До настоящего времени многолетнее исследование влияния половых гормонов на агрегацию тромбоцитов (Тц) не привело к созданию целостной концепции гемостаза, без чего сохраняется низкая информативность диагностики и прогнозирования тяжести геморрагий, а также ограничиваются подходы к разработке персонифицированных гемостатиков. Ряд исследователей склоняется к признанию антиагрегантного эффекта эстрогенов, молекулярные механизмы которых в безъядерных Тц, вероятно, воспроизводятся посредством негеномных эффектов [1]. Остается не выясненным главный вопрос гемостазиологии – зависит ли выраженность кровотечения от пола и возраста пациента. В последнем мета-анализе литературы, касающемся гендерных различий агрегации Тц, удалось собрать интересную доказательную базу [2]. Так, было подтверждено существование различий в параметрах агрегации Тц у мужчин и женщин, выявлена гендерная селективность реактивности Тц на разные агонисты и признано наличие гиперреактивности Тц у лиц пожилого возраста. В этом контексте установление зависимости агрегации от уровня половых гормонов является побуждающим мотивом к расшифровке механизмов модуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей проагрегантную активность Тц. Применительно к контингенту больных с нефролитиазом (НЛТ) необходимо выяснить: различается ли выраженность гематурии при спонтанной элиминации конкрементов из мочевыводящих путей (МВП) у женщин в пре- и постменопаузе (<45 лет и >45 лет); происходит ли изменение экспрессии рецепторов Тц у женщин пожилого возраста; отличаются ли молекулярные механизмы регуляции компенсаторных реакций Тц у женщин различного возраста при гематурии, ассоциированной с НЛТ.

Гипотеза: рецепторы, сопряженные с G-белками – система GPCR (G-protein [guanine nucleotide-binding protein]-coupled receptors), инициируют внутриклеточную сигнализацию, обеспечивающую повышение уровня Ca^{2+} в Тц [3]. Экспрессия на поверхности Тц рецепторов ER к эстрогену; циклическое и возрастное изменение содержания гормонов в крови; возможность cross-talk путей сигнализации рецепторов системы GPCR и эстрадиола могут быть факторами, определяющими выраженность гематурии у женщин фертильного возраста и в постменопаузе [4]. Логично

предположить, что анализ активности рецепторов, регулирующих компенсаторную реакцию Тц у женщин разного возраста с гематурией, позволит приблизиться к пониманию механизмов регуляции гемостаза при НЛТ.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов у женщин разного возраста при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из мочевыводящих путей.

Материалы и методы

В исследование включены 89 женщин, у которых при поступлении в отделение рентген-ударно-волнового дистанционного дробления камней и эндоурологии Республиканской клинической больницы им. М. И. Калинина выявлена гематурия. Контингент пациентов распределен на две группы. В 1-ю группу включены 59 женщин фертильного возраста (средний возраст $35,6 \pm 1,1$ года; min–max – 17–44 года); из которых – менее 36 лет было 24 (40,7%) и в диапазоне 36–44 года 35 (59,3%) человек. Во 2-ю группу включены 30 женщин ($61,9 \pm 1,1$ года; min–max 45–81 лет) с постменопаузой. В 1-й группе средний размер конкремента составил $11,5 \pm 0,7$ мм (min–max 3,0–30,0 мм); наиболее часто (25 пациентов, 42,3%) встречались конкременты размером 5,0–11,0 мм. Во 2-й группе средний размер конкремента составил $14,5 \pm 1,7$ мм (min–max 4,0–50,0 мм); наиболее часто (14 пациентов, 46,7%) встречались конкременты от 7,0 мм до 12,0 мм. Микрогематурию определяли при наличии 3-х и более эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; при этом выделяли легкую степень – 3–10 э/пз, среднюю – 11–49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50–100 э/пз. 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 $200\,000 \pm 50\,000$. Исследование параметров агрегации проводили с использованием АДФ (агонист пуриновых Р2Y-рецепторов), АТФ (агонист пуринового РХ₁-рецептора), стабильного аналога ТхА2 U–46619 (агонист ТР-рецептора), эпинефрина (неселективный агонист α_2 -адренорецептора), коллагена IV-типа (агонист GPVI-рецептора), фактора активации тромбоцитов (агонист ФАТ-рецептора), аденозина (агониста аденозинового А2А-рецептора). Агонисты использовали в концентрациях ЕС₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. У 40 пациентов воспроизводили моделирование синергизма путей сигнализации при инкубации Тц с субпороговой концентрацией агонистов (ЕС₁₀). На агрегатограммах анализировали амплитуду агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (Slope, %/мин); площадь под кривой агрегации (AUC, U). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького». Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{X}$) или ее медианы (Me)

и соответствующей стандартной погрешности. При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона или показатель ранговой корреляции Спирмена. Различие считалось статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе выраженность микрогематурии соответствовала тяжелой степени – $70,7 \pm 1,7$ э/пз (min–max 40,0–93,0 э/пз), причем у 3 (5,1%) женщин имела место макрогематурия. Во 2-й группе выявлена средняя степень микрогематурии – $47,4 \pm 1,7$ э/пз (min–max 31,0–60,0 э/пз), у 1 (3,3%) женщины обнаружена макрогематурия. Выраженность микрогематурии у женщин фертильного возраста была на 49,2% ($p < 0,001$) выше, чем у женщин с постменопаузой. У женщин 1-й группы установлена гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР-рецептора; нормореактивность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора, а также гипореактивность GPVI-рецептора (таблица 1).

Таблица 1. Индуцированная агрегация тромбоцитов у женщин фертильного возраста (1-я группа, n=59) и в постменопаузе (2-я группа, n=30)

Агонист, EC ₅₀	Амплитуда агрегации тромбоцитов (%)			
	1-я группа		2-я группа	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max	$\bar{X} \pm m$	Min–Max
ФАТ	$64,8 \pm 0,8$	53,0–76,0	$65,9 \pm 0,9$	60,0–75,0
ТхA2	$62,1 \pm 0,6$	50,0–68,0	$60,9 \pm 1,0$	54,0–71,0
АТФ	$50,2 \pm 0,8$	37,0–60,0	$52,0 \pm 0,7$	46,0–60,0
Эпинефрин	$46,9 \pm 0,7$	35,0–64,0	$70,7 \pm 0,7^{***}$	65,0–78,0
АДФ	$44,9 \pm 0,7$	35,0–55,0	$54,6 \pm 0,8^{***}$	40,0–60,0
Аденозин	$44,6 \pm 0,9$	35,0–66,0	$37,8 \pm 0,7^{***}$	31,0–45,0
Коллаген	$40,9 \pm 0,8$	30,0–52,0	$42,8 \pm 0,8$	35,0–50,0

Примечание: *** – различие показателя между группами на уровне $p < 0,001$.

Обращает на себя внимание более высокая активность P2X₁-рецептора ($p < 0,05$) в ряду рецепторов с сохраняющейся физиологической реактивностью (т. е. нормореактивностью). Выявлена отрицательная корреляционная связь между выраженностью гематурии и активностью ТР-рецептора ($r = -0,611$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r = -0,433$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r = -0,500$; $p < 0,05$), α_2 -адренорецептора ($r = -0,405$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторов ($r = -0,369$; $p < 0,05$). Значимая положительная связь обнаружена между активностью ТР-рецептора и P2X₁-рецептора ($r = 0,536$; $p < 0,05$), ТР-рецептора и ФАТ-рецептора ($r = 0,484$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора

и P2X₁-рецептора ($r=0,422$; $p<0,05$), что свидетельствует о ко-активации путей сигнализации Тц, связанных как с системой рецепторов GPCR, так и АТФ-зависимых катионных каналов, регулирующих повышение внутриклеточного Ca²⁺. Таким образом, у женщин фертильного возраста при гематурии, связанной с НЛТ, компенсаторные механизмы Тц реализуются посредством путей сигнализации через сопряженные Gq- и G_{12/13}-белки (ТР-рецептор), Gq-белок (ФАТ-рецептор) и АТФ-зависимый катионный канал (P2X₁-рецептор).

Возникает вопрос – почему при гематурии P2X₁-рецептор играет значимую роль в сигнализации Тц, в отличие от пуриновых P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора, которые также находятся в состоянии нормореактивности? С нашей точки зрения таких причин несколько. Во-первых, P2X₁-рецептор является интегративным звеном регуляции Тц, участвующим как в воспалении, так и тромбогенезе [5]. Данный рецептор воспроизводит синергизм с ТР-рецептором и ФАТ-рецептором, контролирующими развитие пиелонефрита [6]. Во-вторых, активность P2X₁-рецептора не зависит от состояния различных подтипов G-белков, обеспечивающих избирательное нацеливание путей сигнализации [7]. В-третьих, у женщин фертильного возраста эстроген может модулировать активность экто-нуклеотидаз CD39 и CD73, тем самым поддерживается стационарный уровень Ca²⁺ в Тц.

Для 2-й группы характерна гиперреактивность α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и ТР-рецептора; нормореактивность пуриновых P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, гипореактивность GPVI-рецептора и аденозинового A2-рецептора. Изменения фенотипа Тц у женщин с постменопаузой относительно такового у женщин фертильного возраста проявляются: а) усилением экспрессии α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов, чувствительность которых повышается, соответственно, на 50,7% и 21,6% ($p<0,001$); б) снижением экспрессии аденозинового A2A-рецептора на 15,8% ($p<0,001$); в) достижением доминирующей роли α_2 -адренорецептора в регуляции функции Тц, активность которого превышает таковую ФАТ-рецептора и ТР-рецептора, соответственно, на 7,3% и 16,1% ($p<0,001$). Множественная корреляция установила отрицательную связь между выраженностью гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r=-0,580$; $p<0,05$), ТР-рецептора ($r=-0,566$; $p<0,05$), ФАТ-рецептора ($r=-0,539$; $p<0,05$), P2Y-рецепторов ($r=-0,480$; $p<0,05$), P2X₁-рецептора ($r=-0,410$; $p<0,05$). Положительная корреляция связывает активность ТР-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,709$; $p<0,05$), ТР-рецептора и ФАТ-рецептора ($r=0,614$; $p<0,05$), ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,433$; $p<0,05$), что свидетельствует о взаимодействии путей сигнализации Тц, связанных исключительно с системой рецепторов GPCR. Следовательно, у женщин с постменопаузой компенсаторные механизмы Тц проявляются усилением сигнализации через рецепторы, связанные с Gi-белком (α_2 -адренорецептор), сопряженные Gq- и G_{12/13}-белки (ТР-рецептор) и Gq-белок (ФАТ-рецептор). Значимость адренергических рецепторов в регуляции агрегации обусловлена возможностью

дополнительного повышения содержание Ca^{2+} в Тц при действии различных агонистов (АДФ, ТхА2, тромбин, адреналин) [8]. Можно констатировать, что независимо от возраста стереотипным механизмом усиления проагрегантной функции Тц при гематурии является гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР рецептора. Становление данного механизма связано с наличием пиелонефрита при НЛТ, проявлениями которого может быть высокая активность ЦОГ в клетках крови и чрезмерная стимуляция ФАТ-рецепторов, обеспечивающая рекрутирование лейкоцитов в ткани МВП [9]. Специфическая регуляция компенсаторной реакции Тц у женщин фертильного возраста связана с сигнализацией P2X_1 -рецептора, у женщин в постменопаузе – с сигнализацией α_2 -адренорецептора.

Можно предположить, что в 1-й группе регуляция компенсаторной реакции Тц при гематурии обеспечивается рецепторами, которые находятся в состоянии гиперреактивности (ТР-рецептор, ФАТ-рецептор) и нормореактивности, когда сохраняется физиологический уровень активности (P2X_1 -рецептор, P2Y -рецепторы и α_2 -адренорецептор). При этом нельзя исключить возможность синергизма нескольких рецепторов. Поскольку анализ корреляционных связей активности рецепторов Тц выявил взаимодействие путей сигнализации, связанных с ТР-рецептором, ФАТ-рецептором и P2X_1 -рецептором, то, вероятно, данный синергизм рецепторов обеспечивает усиление агрегации Тц. Аналогичные рассуждения приводят к признанию роли гиперреактивных α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора, ТР-рецептора в регуляции проагрегантной активности Тц у женщин 2-й группы. Справедливость приведенных гипотез была проверена *in vitro* путем моделирования взаимодействия нескольких рецепторов Тц.

В 1-й группе при изолированной стимуляции ТР-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X_1 -рецептора зарегистрированы сходные параметры агрегации (таблица 2).

При одновременном воздействии агонистов максимальный эффект агрегации воспроизводился комбинацией U–46619 + АТФ. В этом случае значения Slope и AUC были выше ($p < 0,001$) таковых при изолированной стимуляции ТР-рецептора и P2X_1 -рецептора, что подтверждает факт синергизма. При взаимодействии ТР-рецептора и ФАТ-рецептора эффект синергизма снижался. Так, значения Slope и AUC агрегатограмм были меньше, соответственно, на 13,9% и 12,9% ($p < 0,05$), по сравнению с таковыми при одновременной стимуляции ТР-рецептора и P2X_1 -рецептора. При моделировании взаимодействия ФАТ-рецептора и P2X_1 -рецептора воспроизводился эффект синергизма сопоставимый с таковым при одновременной стимуляции ТР-рецептора и ФАТ-рецептора. Следовательно, проагрегантный эффект, обусловленный активацией Gq- и $\text{G}_{12/13}$ -белков (ТР-рецептор) и открытием АТФ-зависимого Ca^{2+} канала (P2X_1 -рецептор), является более выраженным, чем при *амплификации* сигнализации через Gq-белок (при синергизме ТР-рецептора и ФАТ-рецептора), или сопряженности сигнализации

Gq-белка (ФАТ-рецептор) с повышением транспорта Ca^{2+} через АТФ-зависимый канал (P2X₁-рецептор).

Таблица 2. Параметры агрегации при моделировании in vitro взаимодействия рецепторов тромбоцитов у женщин фертильного возраста (1-я группа, n=20).

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% / мин)	AUC (U)
U-46619	15,5 (95% ДИ 14,1–16,9)	18,1 (95% ДИ 16,2–20,0)	20,6 (95% ДИ 18,3–22,9)
ФАТ	13,9 (95% ДИ 12,1–15,7)	16,5 (95% ДИ 14,4–18,6)	19,7 (95% ДИ 17,0–22,4)
АТФ	13,7 (95% ДИ 12,1–15,3)	16,7 (95% ДИ 14,8–18,6)	19,6 (95% ДИ 17,2–22,0)
U-46619+АТФ	16,5 (95% ДИ 15,6–17,5)	23,1 ^{1,2,3} (95% ДИ 20,9–25,4)	27,9 ^{1,2,3} (95% ДИ 25,4–30,4)
U-46619+ФАТ	16,2 (95% ДИ 15,2–17,3)	19,9 ² (95% ДИ 17,9–21,9) p=0,030	24,3 ^{1,2,3} (95% ДИ 22,5–26,2) p=0,021
ФАТ+АТФ	14,9 (95% ДИ 16,5–16,3)	18,0 (95% ДИ 16,4–19,7)	23,5 ^{2,3} (95% ДИ 21,1–26,0)

Примечание: ^{1,2} и ³-статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне p<0,05 по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, U-46619, ФАТ и АТФ. p – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста или предыдущей комбинации агонистов.

Во 2-й группе при изолированной стимуляции α₂-адренорецептора и TP-рецептора регистрировался сопоставимый результат (таблица 3).

Таблица 3. Параметры агрегации при моделировании in vitro взаимодействия рецепторов тромбоцитов у женщин в постменопаузе (2-я группа, n=20).

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
U-46619	15,2 (95% ДИ 14,0–16,4)	18,9 (95% ДИ 16,6–21,2)	21,7 (95% ДИ 18,6–24,7)
Эпинефрин	14,9 (95% ДИ 16,5–16,3)	20,3 (95% ДИ 18,3–22,3)	23,4 (95% ДИ 20,8–26,0)
ФАТ	13,4 (95% ДИ 11,1–14,7)	17,2 (95% ДИ 14,7–19,7)	20,7 (95% ДИ 18,0–23,4)
Эпинефрин+U-46619	18,7 ^{1,2} (95% ДИ 19,9–20,6)	28,0 ^{1,2} (95% ДИ 25,9–30,1)	33,7 ^{1,2} (95% ДИ 30,9–36,6)
Эпинефрин+ФАТ	17,2 ³ (95% ДИ 15,9–18,6)	25,4 ^{1,3} (95% ДИ 23,8–27,0) p=0,041	30,2 ^{1,3} (95% ДИ 28,2–32,3) p=0,044
U-46619+ФАТ	16,5 ³ (95% ДИ 15,4–17,7)	23,7 ^{2,3} (95% ДИ 21,6–25,8)	26,3 (95% ДИ 24,0–28,5) p=0,010

Примечание: ^{1,2} и ³-статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне p<0,05 по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, U-46619, эпинефрина и ФАТ. p – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста, или предыдущей комбинации агонистов.

Менее выраженный эффект агрегации Тц наблюдался при стимуляции ФАТ-рецептора – значения Slope и AUC были на 15,3% и 11,5% меньше ($p < 0,05$), чем при стимуляции α_2 -адренорецептора. Параметры агрегации Тц повышались при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ТР-рецептора, α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора, а также ТР-рецептора и ФАТ-рецептора, по сравнению с изолированным эффектом агонистов. Максимальная агрегация Тц регистрировалась при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ТР-рецептора, отражением чего были более высокие значения Slope и AUC агрегатограмм по сравнению с таковыми при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора (соответственно, на 10,2% и 11,6%; $p < 0,05$). Минимальные значения параметров агрегации воспроизводились при моделировании взаимодействия ТР-рецептора и ФАТ-рецептора.

Следовательно (а) дополнительная сигнализация через Gi-белок (α_2 -адренорецептор) более эффективно усиливает агрегацию Тц при функционировании сопряженных путей Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор), по сравнению со стимуляцией, опосредованной только через Gq-белок (ФАТ-рецептор); (б) усиление сигнализации при одновременном функционировании Gi-белка и Gq-белка (взаимодействие α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора) оказывается более выраженной по сравнению с ситуацией, когда сигнализация через сопряженные пути Gq- и $G_{12/13}$ -белков дополняется активацией Gq-белка (при взаимодействии (ТР-рецептора и ФАТ-рецептора). В настоящее время доказана возможность синергизма α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов Тц, в основе которого лежит суммация эффектов ингибирования пути цАМФ и активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3-K), в результате чего возрастает уровень внутриклеточного Ca^{2+} [10].

Заключение

Стереотипным механизмом усиления агрегации Тц при гематурии, связанной со спонтанной элиминацией конкрементов из МВП, является гиперреактивность ФАТ-рецептора и ТР рецептора. Специфическая регуляция проагрегантной функции Тц у женщин фертильного возраста связана с активацией P2X₁-рецептора, в постменопаузе – со стимуляцией α_2 -адренорецептора. У женщин фертильного возраста компенсаторные механизмы Тц реализуются посредством взаимодействия путей сигнализации через Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор), Gq-белок (ФАТ-рецептор) и АТФ-зависимый катионный канал (P2X₁-рецептор). У женщин с постменопаузой повышение параметров агрегации Тц при гематурии обеспечивается усилением сигнализации через рецепторы, связанные с Gi-белком (α_2 -адренорецептор), сопряженные Gq- и $G_{12/13}$ -белки (ТР-рецептор) и одиночный Gq-белок (ФАТ-рецептор). Дальнейшее исследование синергизма клеточных рецепторов

при гематурии, ассоциированной с НЛТ, позволит разработать гемостатики, избирательно модулирующие пути внутриклеточной сигнализации Тц.

Список литературы / References

1. Jana P., Maiti S., Kahn N. N., Sinha A. K. Estriol-induced fibrinolysis due to the activation of plasminogen to plasmin by nitric oxide synthesis in platelets // Blood coagul fibrinolysis. 2015. 26 (3). 316–323. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000085
2. Carazo A., Hrubša M., Konečný L., Skořepa P., Paclíková M., Musil F., Karlíčková J., Javorská L., Matoušová K., Krčmová L. K., Parvin M. S., Šmahelová A., Blaha V., Mladěnka P. Semin 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. Zhang L. Q., Che C. X., Du Y. Q., Han L. L., Wang J. L., Zhang C. Y., Huang S. M., Zheng Z. Y., He Q. T., Yang Z., Zhang L., Chen N., Yang F., Jia Y. L., Zhao S. M., Zhou D. M., Wang C., Wang X., Sun J. P., Tie L. N-homocysteinylation of β -arrestins biases GPCR signaling and promotes platelet activation // Blood. 2025. 145 (20). 2374–2389. DOI: 10.1182/blood.2024025593
4. Rocha G., Sierralta W., Valladares L. [27-Hydroxycholesterol reverses estradiol induced inhibition of platelet aggregation in postmenopausal women] // Revista médica de Chile. 2016. 144 (11). 1377–1381. DOI: 10.4067/S0034-98872016001100002
5. Rawish E., Langer H. F. Platelets and the role of P2X receptors in nociception, pain, neuronal toxicity and thromboinflammation // International journal of molecular sciences. 2022. 23 (12). 6585. DOI: 10.3390/ijms23126585
6. Quiroga J., Alarcón P., Manosalva C., Taubert A., Hermosilla C., Hidalgo M. A., Carretta M. D., Burgos R. A. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows // Developmental & comparative Immunology. 2020. 113. 103768. DOI: 10.1016/j.dci.2020.103768
7. Thibeault P. E., Ramachandran R. Biased signaling in platelet G-protein coupled receptors // Canadian journal of physiology and pharmacology. 2021. 99 (3). 255–269. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0149
8. Chaudhary P. K., Kim S., Jee Y., Lee SH, Park KM, Kim S. Role of GRK6 in the regulation of platelet activation through selective G protein-coupled receptor (GPCR) desensitization // International Journal of Molecular Sciences (IJMS). 2020. 21 (11). 3932. DOI: 10.3390/ijms21113932
9. Palur Ramakrishnan A. V., Varghese T. P., Vanapalli S., Nair N. K., Mingate M. D. Platelet activating factor: a potential biomarker in acute coronary syndrome? // Cardiovascular therapeutics. 2017. 35 (1). 64–70. DOI: 10.1111/1755-5922.12233
10. 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

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