

УДК 616.61–003.7: 616.155.2:577.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73

Э. Ф. БАРИНОВ, Д. И. ГИЛЛЕР, А. С. ЮРЬЕВА,
С. А. АХУНДОВА

Регуляция проагрегантной активности тромбоцитов при ингибировании циклооксигеназы у пациентов с нефролитиазом

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ДонГМУ), г.Донецк, Россия
84003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16
E-mail: barinov.ef@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.09.23 г.; принята к печати 20.10.23 г.

Резюме

Цель – установить возможность синергизма TP-рецептора (рецептора к тромбоксану A₂) и пуринаргических P₂-рецепторов при ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ), влияние возникающего ремоделирования путей сигнализации на параметры агрегатометрии у пациентов с нефролитиазом (НЛТ). **Материалы и методы.** Исследование носило проспективный характер и включало 30 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях, у которых для анальгезии назначались высокие дозы неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Тяжесть гематурии оценивали на момент госпитализации и в течение 7 суток литокINETической терапии (ЛКТ). Анализ функциональной активности TP-рецепторов, пуриновых P₂X₁- и P₂Y-рецепторов тромбоцитов (Тц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Агонисты (АТФ, АДФ и арахидоновую кислоту) использовали в концентрации ЕС₅₀ и ЕС₁₀. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета MedCalc. **Результаты.** Выявлены две волны снижения активности ЦОГ через 24 и 72 ч после начала введения НПВП. На 5-е сутки ЛКТ включалась компенсаторная реакция Тц, которая воспроизводилась при восстановлении нормореактивности TP-рецептора. При стимуляции P₂X₁-рецептора усиливалась эффективность функционирования путей сигнализации, связанных как с P₂Y-рецепторами, так и TP-рецептором. Синергизм пуриновых P₂X₁- и P₂Y-рецепторов оказывал более выраженный индуцирующий эффект на параметры агрегации, по сравнению с синергизмом P₂Y-рецепторов и TP-рецептора или TP-рецептора и P₂X₁-рецептора. На 7-е сутки достигался остаточный уровень активности ЦОГ и регистрировалась гипореактивность TP-рецептора; сохранившийся уровень синтеза ТхА₂ не обеспечивал ограничение гематурии. **Заключение.** При ингибировании ЦОГ потенцирование проагрегантной активности Тц воспроизводится путем взаимодействия пуриновых P₂-рецепторов и TP-рецептора вследствие увеличения скорости внутриклеточной сигнализации (Slope) и количества формирующихся агрегатов (AUC).

Ключевые слова: нефролитиаз, НПВП, тромбоциты, ТхА₂, пуриновые P₂-рецепторы

Для цитирования: Барinov Э. Ф., Гиллер Д. И., Юрьева А. С., Ахундова С. А. Регуляция проагрегантной активности тромбоцитов при ингибировании циклооксигеназы у пациентов с нефролитиазом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):69–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73.

UDC 616.61–003.7: 616.155.2:577.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73

E. F. BARINOV, D. I. GILLER, A. S. YUREVA,
S. A. AKHUNDOVA

Regulation of platelet proaggregant activity in cyclooxygenase inhibition in patients with nephrolithiasis

Gorky Donetsk State Medical University
16, Ilyich pr., Donetsk, Russia, 84003
E-mail: barinov.ef@gmail.com

Received 11.09.23; accepted 20.10.23

Summary

Aim of the study was to establish the possibility of synergism between the TP receptor for ТхА₂ and purinergic P₂ receptors during COX inhibition, and the effect of the resulting remodeling of signaling pathways on aggregometry parameters in patients with nephrolithiasis (NLT). **Materials and Methods.** The study was prospective and included 30 patients with imaging evidence of urinary tract calculi who were treated with high doses of non-selective NSAIDs for analgesia. The severity of hematuria was assessed at the time of hospitalization and during 7 days of lithokinetic therapy (LKT). Analysis of functional activity of TR-

receptors, purine P2X₁- and P2Y₁- receptors of platelets (Tc) was performed by turbidimetric method on ChronoLog analyzer (USA). Agonists (ATP, ADP and Arachidonic acid) were used at concentrations of EC₅₀ and EC₁₀. Statistical analysis was performed using MedCalc package. **Results.** Two waves of COX activity decrease were revealed 24h and 72h after the beginning of NSAID administration. On the 5th day of LKT, the compensatory reaction of Tc was switched on, which was reproduced at restoration of normoreactivity of TR-receptor. Purine P2X₁- and P2Y₁-receptor synergism had a more pronounced inducing effect on aggregation parameters compared with the interaction between P2Y₁-receptor and TR-receptor or TR-receptor and P2X₁-receptor. On the 7th day, the residual level of COX activity was reached and hyporeactivity of TR-receptor was registered; at the same time the preserved level of TxA₂ synthesis did not provide limitation of hematuria. **Conclusion.** Upon COX inhibition, potentiation of Tc proaggregant activity is reproduced by purine P2-receptor and TR-receptor interaction due to an increase in the rate of intracellular signalling (Slope) and the number of aggregates formed (AUC).

Keywords: *nephrolithiasis, NSAIDs, platelets, TxA₂, purine P2 receptors*

For citation: Barinov E. F., Giller D. I., Yureva A. S., Akhundova S. A. Regulation of platelet proaggregant activity in cyclooxygenase inhibition in patients with nephrolithiasis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):69–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73.

Введение

Установлено, что активность тромбоцитов (Тц), сопровождающаяся секрецией веществ (пуриновых нуклеотидов, ионов Ca²⁺, серотонина, тромбоцитарного фактора роста-PDGF, цитокинов и пр.), влияет на реологию крови, предопределяет выраженность геморрагии, исход гипоксии/реперфузии и репарации тканей, индукцию воспаления [1,2]. В то же время следует признать недостаточность знаний, касающихся молекулярных механизмов регуляции различных реакций Тц на воздействие экзо- и эндогенных факторов. Подтверждением этого положения может быть ситуация, связанная с регуляцией компенсаторных реакций Тц при развитии гематурии у пациентов с НЛТ. Известно, что в физиологических условиях активация циклооксигеназа (ЦОГ) и синтез тромбоксана А₂ (ТхА₂) обеспечивают агрегацию Тц; при этом секреция аденозиндифосфата (АДФ) из α-гранул усиливает стимулирующий сигнал рецептора к тромбоксану А₂ (ТР-рецептора) [3]. Однако нет ясности в вопросе – сохраняется ли модулирующее влияние пуриновых Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ [4]. Проведенные ранее исследования показали, что синтез ТхА₂ в Тц сопряжен с активацией пуриновых P2Y₁-, P2Y₁₂-рецепторов и гликопротеиновых рецепторов тромбоцита к фибриногену (GP IIb/IIIa рецепторов) [5].

Гипотеза. При длительном назначении пациентам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) возможна гетерогенность активности рецепторов Тц, в силу как резистентности ЦОГ, так и «ускользания» от ингибирующего воздействия фармпрепаратов [6]. Нельзя исключить феномен «crosstalk» внутриклеточных сигнальных путей в Тц, которые определяют спектр и эффективность компенсаторных реакций. Можно предположить, что при ингибировании ЦОГ пуринергическая сигнализация обеспечивает реализацию компенсаторной реакции Тц, призванной ограничивать геморрагию.

Цель исследования – установить возможность синергизма ТР-рецептора к ТхА₂ и пуринергических Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ, влияние возникающего ремоделирования путей сигнализации на параметры агрегатометрии у пациентов с нефролитолизом (НЛТ).

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный характер и включало 30 пациентов с визуализационными призна-

ками наличия конкрементов в мочевыводящих путях. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ. Стандартная литокINETическая терапия (ЛКТ) включала неселективный НПВП (диклофенак натрия, 100–150 мг/сутки), α_{1A}-адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сутки) и антибиотика. Каждый включенный участник подтверждал свое добровольное участие в исследовании, подписывая соответствующую форму информированного согласия. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом «Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького».

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [7]. Анализ активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии Тц, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. Для определения способности НПВП ингибировать ЦОГ, предварительно Тц инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [8]. 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 пуриновых P2X₁- и P2Y₁-рецепторов (рецепторы к АДФ) (подтипов P2Y₁- и P2Y₁₂-), чувствительность которых отражает эффективность ауто- и паракринной компенсаторной реакции Тц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ, аденозинтрифосфат (АТФ) и арахидоновую кислоту в пороговой (EC₅₀) и субпороговой (EC₁₀) концентрации, значения которых рассчитывали на кривой «доза-ответ», построенной при исследовании агрегации Тц у 5 здоровых волонтеров. Анализ агрегатотграмм проводили по следующим параметрам: амплитуда агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (максимальный наклон кривой агрегатотграммы (Slope), %/мин); площадь под кривой (AUC, U). Микрогематурию определяли при наличии 3 и более эритроцитов в поле зрения путем микроскопии осадка мочи; выделяли легкую степень – 3–10 э/пз, среднюю – 11–49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50–100 э/пз. Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента,

Таблица 1

Кинетика активности ТР-рецептора к ТхА2 и пуриновых Р2-рецепторов на фоне введения НПВП пациентам с нефролитиазом

Table 1

Kinetics of TxA2 receptor TR and purine P2 receptor activity during NSAID administration in patients with nephrolithiasis

Срок наблюдения	Среднее значение активности ТР-рецептора (%), $X \pm SD$	Среднее значение активности Р2X ₁ -рецептора, $X \pm SD$	Среднее значение активности Р2Y-рецепторов, $X \pm SD$
До введения НПВП	63,4 $\pm$ 0,8	54,3 $\pm$ 1,3	54,9 $\pm$ 1,0
24 ч	44,4 $\pm$ 0,7***	33,8 $\pm$ 0,7***	39,7 $\pm$ 0,8***, $p < 0,001$
48 ч	39,8 $\pm$ 0,6***	38,5 $\pm$ 0,5***	45,7 $\pm$ 0,8***, $p < 0,001$
72 ч	42,0 $\pm$ 1,8	30,2 $\pm$ 1,0***	37,6 $\pm$ 1,5***, $p < 0,001$
5 суток	49,7 $\pm$ 0,8***	41,4 $\pm$ 0,7***	41,7 $\pm$ 1,0*, $p < 0,001$
7 суток	38,1 $\pm$ 0,8***	30,2 $\pm$ 0,9***	32,6 $\pm$ 0,7***, $p < 0,05$

Примечание: достоверность различий показателя относительно его значений в предыдущем сроке наблюдения * – на уровне $p < 0,05$; *** – на уровне $p < 0,001$; Р – достоверность различий активности Р2Y-рецепторов по сравнению со значениями Р2X₁-рецептора; ТР – тромбоксановый рецептор; Р2 – пуриновые Р2X₁-, Р2Y₁-, Р2Y₁₂-рецепторы.

U-критерий Манна–Уитни или W-Вилкоксона. Во всех случаях отличия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc Version 20.019. Данные представлены в виде среднего значения (X) и стандартного отклонения ($\pm SD$) и/или минимального и максимального значения показателя (min-max) в случае нормального закона распределения, а также медианного значения (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3) в случае закона распределения, отличного от нормального.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность ТР-рецептора при длительном (7 суток) назначении неселективных НПВП?

На этапе госпитализации (до введения НПВП) выявлена средняя степень выраженности гематурии – 15,2 $\pm$ 0,8 э/пз (min-max 6,0–25,0 э/пз) и гиперреактивность ТР-рецептора (табл. 1). Через 24 ч ЛКТ активность ТР-рецептора снизилась на 30,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, при этом устанавливалась его нормореактивность (физиологический уровень сигнализации). Увеличение микрогематурии на 95,3 % (29,7 $\pm$ 0,7 э/пз; $P < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, а также наличие отрицательной корреляционной связи между величиной гематурии и активностью ТР-рецептора ($r = -0,370$; $p < 0,05$) отражает зависимость выраженности гематурии от функции сигнальных путей Тц, связанных с активацией ФИ-3К посредством Gq-, Gq_{12/13}-белков.

Через 48 ч активность ТР-рецептора уменьшилась на 10,4 % и через 72 ч – на 23,6 % ($p < 0,001$) по сравнению со значениями в предыдущем сроке исследования, в результате чего достигалась гипореактивность рецептора. Значение гематурии через 72 ч возросло в 4,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и достигало тяжелой степени выраженности. Через 5 суток ЛКТ наблюдалось увеличение реактивности ТР-рецептора (на 18,3 % по сравнению со сроком наблюдения 72 ч; $p < 0,001$) до уровня нормореактивности, что может трактоваться как включение компенсаторной реакции Тц, направленной на ограничение гематурии; значения последней снизились – на 16,2 % ($p < 0,001$) по

сравнению со сроком наблюдения 72 ч. Через 7 суток ЛКТ активность ТР-рецептора достигала своего минимального значения (снизилась на 23,4 %; $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения). Достигнутый остаточный уровень активности ЦОГ проявлялся усилением гематурии в 4,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным сроком наблюдения. Данный факт свидетельствует о декомпенсации компенсаторных реакций Тц при снижении синтеза ТхА2. Полученные результаты исследования подтверждают фазность процесса ингибирования и восстановления активности ЦОГ [9], которая предопределяет включение компенсаторных реакций Тц, а по сути – эффективность гемостаза. Логично предположить участие стереотипного механизма усиления агрегации посредством пуринергической сигнализации.

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ у пациентов с НЛТ?

До назначения НПВП выявлена нормореактивность Р2X₁-рецептора (рецептор к АТФ) и Р2Y-рецепторов, что подтверждает участие пуринергической сигнализации в повышении агрегации Тц при интактной активности ЦОГ. Через 24 ч после начала ЛКТ активность Р2X₁-рецептора и Р2Y-рецепторов снизилась, соответственно, на 37,8 % и 27,7 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) и достигала уровня гипореактивности. Через 48 ч активность Р2X₁-рецептора увеличилась на 13,9 % ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, тем не менее оставаясь в диапазоне гипореактивности. Реактивность Р2Y-рецепторов увеличилась на 15,1 % ($p < 0,001$) и достигала уровня нормореактивности. Таким образом, через 48 ч после начала введения НПВП восстанавливалась сигнализация, связанная с Р2Y-рецепторами, но не с Р2X₁-рецептором. Через 72 ч активность Р2X₁-рецептора и Р2Y-рецепторов снизилась, соответственно, на 21,6 % и 17,7 % по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$) и восстанавливалась до уровня гипореактивности. Через 5 суток активность Р2X₁-рецептора повысилась (на 37,1 %; $p < 0,001$), а через 7 суток снижалась (на 27,1 %; $p < 0,001$) по сравнению с предыдущим

Параметры агрегатометрии при синергизме TR-рецептора и P2-рецепторов

Table 2

Aggregometry parameters in TR-receptor and P2-receptor synergism

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
АДФ	11,0±0,5 (95 %ДИ 9,9–12,1)	13,2±0,8 (95 %ДИ 11,4–15,0)	17,6±1,1 (95 %ДИ 15,2–20,0)
Арахидоновая кислота (АК)	10,4±0,4 (95 % ДИ 9,4–11,4)	13,5±0,8 (95 %ДИ 11,7–15,3)	17,1±1,1 (95 %ДИ 14,7–19,5)
АТФ	10,2±0,4 (95 %ДИ 9,3–11,1)	13,2±0,7 (95 %ДИ 11,7–14,7)	16,3±0,8 (95 %ДИ 14,5–18,1)
АДФ +АТФ	15,4±0,6 (95 %ДИ 14,0–16,7)	20,4±0,8 (95 %ДИ 18,6–22,1)	27,1±1,2 (35 %ДИ 24,5–29,6)
АТФ +АК	12,8±0,6* (95 %ДИ 11,3–14,3)	17,5±0,7* (95 %ДИ 15,1–18,9)	21,9±0,8** (95 %ДИ 20,2–23,5)
АДФ+АК	10,9±0,4* (95 %ДИ 9,9–11,8)	15,2±0,5** (95 %ДИ 14,1–16,3)	18,6±0,8** (95 %ДИ 16,9–20,2)

Примечание: * – различие значений показателя агрегатограммы при комбинации воздействия агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов; ** – на уровне $p < 0,01$; TP – тромбоксанный рецептор; P2 – пуриновые подтипы P2Y₁-, P2Y₁₂-рецепторов.

сроком наблюдения и достигала минимального уровня гипореактивности. Реактивность P2Y-рецепторов продемонстрировала аналогичную динамику – повышение (на 10,9 %; $p < 0,001$), а затем – снижение (на 21,8 %; $p < 0,001$) в сравнении с предыдущим сроком наблюдения. Приведенная динамика активности P2-рецепторов отражает участие пуринергической сигнализации в развитии компенсаторной реакции Тц, направленной на поддержание гемостаза. При достижении остаточной активности ЦОГ через 7 суток наступала десенситизация P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, что проявлялось декомпенсацией Тц и увеличением выраженности гематурии. Подтверждением причинно-следственной связи гематурии с пуринергической сигнализацией в Тц может быть наличие отрицательной корреляционной связи между величиной гематурии и активностью P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов: через 5 суток $r_{P2X} = -0,579$ и $r_{P2Y} = -0,503$ ($p < 0,05$), через 7 суток $r_{P2X} = -0,314$ и $r_{P2Y} = -0,440$ ($p < 0,05$). Клиническая значимость пуринергической сигнализации побудила [10] к обсуждению терапевтической пользы в случае усиления активности P2X рецептора. Данный вид рецепторов принадлежит к семейству белков катионных каналов, которые реагируют на внеклеточный АТФ [11]. Благодаря различным фармакологическим свойствам и дифференциальной регуляции, рецепторы P2Y и P2X запускают селективные внутриклеточные сигнальные каскады [12]; причем гетеродимеризация пуриновых рецепторов может использоваться для «тонкой настройки» передачи сигналов в Тц [13]. Доказано, что рецептор P2X₁ усиливает вызванное P2Y₁-рецептором повышение уровня Ca²⁺ в Тц, но основной механизм их влияния на функцию – не известен [14].

Гипотеза. Компенсаторные реакции Тц контролируются рецепторами, при стимуляции которых возможен синергизм, обеспечивающий повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺. В этом контексте особый интерес представляет P2X₁-рецептор, который открывает АТФ-зависимые Ca²⁺-каналы, т. е. по сути, может рассматриваться как ЦОГ-независимый механизм активации Тц. Если синергизм рецепторов

сопровождается оптимизацией путей сигнализации, то возможно повышение параметров агрегации Тц.

Исследовательский вопрос – влияет ли синергизм P2-рецепторов и TP-рецептора на параметры агрегации – амплитуду, скорость агрегации (Slope) и количество Тц, участвующих в агрегации (AUC)? Через 5 суток ЛКТ селективная стимуляция P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и TP-рецептора (агонисты АТФ, АДФ и арахидоновая кислота) воспроизводила сходные значения параметров агрегации (табл. 2). Следовательно, при восстановлении активности ЦОГ агрегация Тц обеспечивалась несколькими путями сигнализации, связанными с открытием АТФ-зависимого Ca²⁺-канала (P2X₁-рецептор), G_i- и G_q-белками (P2Y-рецепторы) и G_q-Gq_{12/13}-белками (TP-рецептор к TxA₂). Максимальный эффект агрегации воспроизводился при одновременной стимуляции P2X₁- и P2Y-рецепторов. Так, значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов, соответственно, на 40,0 %, 54,5 % и 54,0 % ($p < 0,001$), а при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора – на 51,0 %, 54,5 % и 66,2 % ($p < 0,001$). При одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции P2X₁-рецепторов, соответственно, на 25,5 %, 32,6 % и 34,3 % ($p < 0,01$); а при изолированной стимуляции TP-рецептора – на 23,1 %, 29,6 % и 28,1 % ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора были меньше таковых при стимуляции P2Y-рецепторов и P2X₁-рецептора, соответственно, на 16,9 %, 14,2 % и 19,2 % ($p < 0,05$). Минимальный эффект агрегации Тц зарегистрирован при взаимодействии TP-рецептора и P2Y-рецепторов. Показатели агрегации при одновременной стимуляции этих рецепторов были сопоставимы с эффектом изолированной стимуляции TP-рецептора и P2Y-рецепторов ($p > 0,05$). Значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции TP-рецептора и P2Y-рецепторов были меньше таковых при стимуляции P2Y-рецепторов

и P2X₁-рецептора, соответственно, на 29,2 %, 25,5 % и 31,4 % ($p < 0,001$), а также – на 14,9 %, 13,4 % и 15,1 % ($p < 0,05$) при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора. Следовательно, при восстановлении активности ЦОГ на фоне введения НПВП синергизм пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов воспроизводил более выраженный индуцирующий эффект на агрегацию Тц, чем одновременная стимуляция P2Y-рецепторов и TP-рецептора или TP-рецептора и P2X₁-рецептора.

Заключение

При ингибировании тромбоцитарной ЦОГ, связанной с необходимостью введения высоких доз неселективных НПВП для анальгезии при почечной колике, усиливается гематурия. Потенцирование проагрегантных эффектов на фоне введения НПВП воспроизводится при восстановлении активности TP-рецептора, усилении стимуляции P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов. Аддитивную роль в регуляции компенсаторных реакций Тц играет P2X₁-рецептор, который может усиливать эффективность функционирования путей сигнализации, связанных как с P2Y-рецепторами, так и TP-рецептором. Синергизм P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и TP-рецептора обеспечивает увеличение скорости внутриклеточной сигнализации (Slope) и количества формирующихся агрегатов (AUC).

Конфликт интересов / Conflict of interest.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Dominguez JH, Xie D, Kelly KJ. Impaired microvascular circulation in distant organs following renal ischemia. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286543. Doi: 10.1371/journal.pone.0286543.
2. Puricelli C, Boggio E, Gigliotti CL, Stoppa I, Sutti S, Giordano M, Dianzani U, Rolla R. Platelets, Protean Cells with All-Around Functions and Multifaceted Pharmacological Applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4565. Doi: 10.3390/ijms24054565.
3. Murugappan S, Shankar H, Kunapuli SP. Platelet receptors for adenine nucleotides and thromboxane A₂ Semin *Thromb Hemost*. 2004;30(4):411-418. Doi: 10.1055/s-2004-833476.
4. Zhu L, Xu C, Huo X, Hao H, Wan Q, Chen H, Zhang X, Breyer RM, Huang Y, Cao X, Liu DP, FitzGerald GA, Wang M. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nat Commun*. 2019;10(1):1888. Doi: 10.1038/s41467-019-09492-4.
5. Dorsam RT, Kim S, Jin J, Kunapuli SP. Coordinated signaling through both G12/13 and G(i) pathways is sufficient to activate GPIIb/IIIa in human platelets. *J Biol Chem*. 2002;277(49):47588-47595. Doi: 10.1074/jbc.M208778200.
6. Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, Subahi A, Hartman M, Ahmed A, Ibrahim W, Singh M, Pahuja M. Aspirin Resistance: Cardiovascular Risk Game Changer. *Am J Ther*. 2019;26(5):593-599. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000780.
7. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011;155(1):30-44. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x

8. 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. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(7):996-1006. Doi: 10.1111/1440-1681.13502.

9. Liani R, Simeone PG, Tripaldi R, D'Ardes D, Creato V, Pepe R, Lessiani G, Bologna G, Cipollone F, Marchisio M, Lanuti P, Santilli F. Kinetics of Circulating Extracellular Vesicles Over the 24-Hour Dosing Interval After Low-Dose Aspirin Administration in Patients at Cardiovascular Risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(5):1096-1106. Doi: 10.1002/cpt.2865.

10. Stokes L, Bidula S, Bibič L, Allum E. To Inhibit or Enhance? Is There a Benefit to Positive Allosteric Modulation of P2X Receptors? *Front Pharmacol*. 2020;11:627. Doi: 10.3389/fphar.2020.00627.

11. Rawish E, Langer HF. Platelets and the Role of P2X Receptors in Nociception, Pain, Neuronal Toxicity and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6585. Doi: 10.3390/ijms23126585.

12. Oury C, Toth-Zsomboki E, Vermeylen J, Hoylaerts MF. The platelet ATP and ADP receptors. *Curr Pharm Des*. 2006;12(7):859-875. Doi: 10.2174/138161206776056029.

13. Suzuki T. Hetero-oligomerization and Functional Interaction between Purinergic Receptors Expressed in Platelets to Regulate Platelet Shape Change. *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(12):1335-1340. Doi: 10.1248/yakushi.15-00178.

14. Jones S, Evans RJ, Mahaut-Smith MP. Ca²⁺ influx through P2X1 receptors amplifies P2Y1 receptor-evoked Ca²⁺ signaling and ADP-evoked platelet aggregation. *Mol Pharmacol*. 2014;86(3):243-251. Doi: 10.1124/mol.114.092528.

Информация об авторах

Баринов Эдуард Федорович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: barinov.ef@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8070-2242.

Гиллер Дина Игоревна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: dina7670@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0279-1294.

Юрueva Алина Сергеевна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: Alina777Y@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3926-4042.

Ахундова Сабина Акбер кызы – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: barkova.sabina@bk.ru, ORCID: 0009-0001-8400-6500.

Authors information

Barinov Edward F. – Professor, Head, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: barinov.ef@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8070-2242.

Giller Dina I. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: dina7670@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0279-1294.

Yureva Alina S. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: Alina777Y@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3926-4042.

Akhundova Sabina A. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: barkova.sabina@bk.ru, ORCID: 0009-0001-8400-6500.