

Этамзилат усиливает агрегацию тромбоцитов через рецепторы из семейства G-белков у пациентов с макрогематурией после уретеролитотрипсии: одноцентровое нерандомизированное исследование

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

ФГБУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Россия

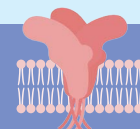
СЕЧЕНОВСКИЙ
ВЕСТНИК
ГРАФИЧЕСКИЙ АБСТРАКТ



Этамзилат усиливает агрегацию тромбоцитов через рецепторы из семейства G-белков у пациентов с макрогематурией после уретеролитотрипсии: одноцентровое нерандомизированное исследование

Выводы

Снижение гематурии после четвертой дозы этамзилата связано с модуляцией активности пуриновых P2Y-рецепторов, рецептора к тромбоксану A2 и фактору активации тромбоцитов, обеспечивающих повышение уровня Ca^{2+} в тромбоцитах.



Материалы и методы



Результаты

Гематурия



Агрегация тромбоцитов

Стандартные дозы агонистов EC_{50}

ФАТ	+ 9,1% ▲
ТхA2	+ 7,9% ▲
АДФ	-
Этамзилат	+ 10,4% ▲
Коллаген	+ 22,8% ▲▲

Субпороговые дозы агонистов EC_{10}

ФАТ	+ 20,5% ▲▲
ТхA2	+ 18,1% ▲
АДФ	+ 28,7% ▲▲
Этамзилат	+ 25,4% ▲▲
Этамзилат + АДФ	+ 76,1% ▲▲▲

Баринов Э.Ф., Гиллер Д.И., Ахундова С.А. Этамзилат усиливает агрегацию тромбоцитов через рецепторы из семейства G-белков у пациентов с макрогематурией после уретеролитотрипсии: одноцентровое нерандомизированное исследование. Сеченовский вестник. 2025; 16(2): 18–27. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.2.18-27>

ФАТ – фактор активации тромбоцитов; ТхA2 – тромбоксан A2; АДФ – аденозиндифосфат

20 минут
на чтение



Аннотация

Цель. Оценить влияние этамзилата на активацию сигнальных путей, регулирующих агрегацию тромбоцитов, при макрогематурии, возникающей после контактной уретеролитотрипсии (КЛТ).

Материал и методы. Для участия в исследовании оценены 192 пациента, которым проводилась КЛТ с последующим введением этамзилата. Все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты. В анализ включены 42 пациента (20 мужчин, 22 женщины, средний возраст $54,2 \pm 15,1$ года), у которых после введения трех доз этамзилата (125 мг в/в первая доза через 6 часов после КЛТ, далее каждые 6 часов) сохранялась макрогематурия. До и после введения четвертой дозы этамзилата (125 мг в/в) оценена активность рецепторов тромбоцитов при введении стандартных (EC_{50}) и субпороговых (EC_{10}) концентраций агонистов: эпинефрин, аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат (АДФ), аденозин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), растворимый коллаген IV типа и стабильный аналог тромбоксана A2.

Результаты. После введения четвертой дозы этамзилата макрогематурия статистически значимо снижалась по сравнению с показателем до введения: $46,6 \pm 8,9$ vs. $76,7 \pm 7,0$ эритроцитов в поле зрения ($p < 0,001$). После введения четвертой дозы этамзилата при использовании стандартных доз агонистов (EC_{50}) повышалась активность ФАТ-рецептора на 9,1% ($p = 0,007$), ТР-рецептора (thromboxane prostanoid, тромбоксан простаноид) – на 7,9% ($p = 0,006$), GPVI-рецептора (Glycoprotein VI, гликопротеин VI) – на 22,8% ($p < 0,001$), агрегация тромбоцитов, индуцированной этамзилатом, – на 10,4% ($p < 0,05$). Максимальный эффект агрегации после введения четвертой дозы этамзилата при использовании субпороговых (EC_{10}) концентраций агонистов обнаружен при инкубации тромбоцитов одновременно с этамзилатом и АДФ: амплитуда, Slope и AUC (area under curve, площадь под кривой) были выше на 16,9, 60,0 и 54,7% соответственно относительно таковых при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов ($p < 0,05$) и на 26,2, 77,2 и 65,6% больше, чем при инкубации тромбоцитов только с этамзилатом ($p < 0,05$).

Заключение. Максимальный проагрегантный эффект этамзилата осуществлялся посредством P2Y-рецепторов, также отмечена модуляция ТР-рецепторов и ФАТ-рецепторов, обеспечивающих повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Ключевые слова: нефролитиаз; нестероидные противовоспалительные препараты; гематурия; рецепторы, связанные с G-белками; пути внутриклеточной сигнализации; синергизм рецепторов; параметры агрегатометрии

Рубрики MeSH:

ЛИТОТРИПСИЯ – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА НЕСТЕРОИДНЫЕ – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ГЕМАТУРИЯ – КРОВЬ

ГЕМАТУРИЯ – ЭТИОЛОГИЯ

ТРОМБОЦИТОВ АГРЕГАЦИЯ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЭТАМЗИЛАТ – ФАРМАКОЛОГИЯ

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Гиллер Д.И., Ахундова С.А. Этамзилат усиливает агрегацию тромбоцитов через рецепторы из семейства G-белков у пациентов с макрогематурией после уретеролитотрипсии: одноцентровое нерандомизированное исследование. Сеченовский вестник. 2025; 16(2): 18–27. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.2.18-27>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Баринов Эдуард Федорович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава Российской Федерации.

Адрес: пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Россия

E-mail: barinov.ef@gmail.com

Соответствие принципам этики. Данное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (версия 2024 года) Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения биомедицинских исследований и с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 30/5-1 от 23.05.2024). У всех обследованных пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 10.01.2025

Принята: 13.03.2025

Дата печати: 29.07.2025

Etamsylate enhances platelet aggregation through G-protein-coupled receptors in patients with macrohematuria following ureteral lithotripsy: a single-center nonrandomized study

Edward F. Barinov✉, Dina I. Giller, Sabina A. Akhundova

Donetsk State Medical University
16, Ilyicha Ave., Donetsk, 84003, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of etamsylate on the activation of signaling pathways involved in the regulation of platelet aggregation in the setting of macrohematuria following ureteral lithotripsy (ULT).

Material and methods. A total of 192 patients undergoing ULT followed by ethamsylate administration were assessed for inclusion in the study. All patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The study included 42 patients (20 men and 22 women; mean age 54.2 ± 15.1 years) who developed macrohematuria following administration of three doses of etamsylate (125 mg I.V. the first dose was administered 6 hours after ULT, followed by further doses every 6 hours). Platelet receptor activity was assessed before and after administration of the fourth dose of ethamsylate (125 mg I.V.) using standard (EC_{50}) and subthreshold (EC_{10}) concentrations of agonists: epinephrine, adenosine triphosphate, adenosine diphosphate (ADP), adenosine, platelet-activating factor (PAF), soluble type IV collagen, and a stable thromboxane A_2 analog.

Results. After administration of the fourth dose of etamsylate, macrohematuria significantly decreased compared to baseline values: 46.6 ± 8.9 vs. 76.7 ± 7.0 red blood cells per field of view ($p < 0.001$). After administration of the fourth dose of etamsylate, upon stimulation with standard agonist concentrations (EC_{50}), there was a significant increase in the activity of the PAF receptor by 9.1% ($p = 0.007$), the thromboxane prostanoid receptor by 7.9% ($p = 0.006$), the glycoprotein VI receptor by 22.8% ($p < 0.001$), and ethamsylate-induced platelet aggregation by 10.4% ($p < 0.05$). The maximal aggregatory response using subthreshold agonist concentrations (EC_{10}) was observed when platelets were incubated simultaneously with ethamsylate and ADP: amplitude, slope, and AUC (area under the curve) increased by 16.9%, 60.0%, and 54.7%, respectively, compared to isolated stimulation of P2Y receptors ($p < 0.05$), and by 26.2%, 77.2%, and 65.6%, respectively, compared to incubation with ethamsylate alone ($p < 0.05$).

Conclusion. The maximal proaggregatory effect of ethamsylate was mediated through P2Y receptors, along with modulation of thromboxane prostanoid and PAF receptors, which promote intracellular Ca^{2+} elevation.

Keywords: nephrolithiasis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; hematuria; G-protein coupled receptors; intracellular signalling pathways; receptor synergism; aggregometry parameters

MeSH terms:

LITHOTRIPSY – ADVERSE EFFECTS

ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL – ADVERSE EFFECTS

HEMATURIA – BLOOD

HEMATURIA – ETIOLOGY

PLATELET AGGREGATION – DRUG EFFECTS

ETHAMSYLATE – PHARMACOLOGY

For citation: Barinov E.F., Giller D.I., Akhundova S.A. Etamsylate enhances platelet aggregation through G-protein-coupled receptors in patients with macrohematuria following ureteral lithotripsy: a single-center nonrandomized study. Sechenov Medical Journal. 2025; 16(2): 18–27. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.2.18-27>

CONTACT INFORMATION:

Eduard F. Barinov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Molecular Medicine, Donetsk State Medical University.

Address: 16, Ilyicha Avenue, Donetsk, 84003, Russia

E-mail: barinov.ef@gmail.com

Ethics statements. The research was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (2024) and with the permission of the Local bioethics committee of the Donetsk State Medical University (protocol No. 30/5-1 dated May 23, 2024). Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

Received: 10.01.2025

Accepted: 13.03.2025

Date of publication: 29.07.2025

Список сокращений:

AUC – area under curve, площадь под кривой

GPCR – G-protein-coupled receptors, рецепторы, связанные с G-белками

GPVI – Glycoprotein VI, гликопротеин VI

АДФ – аденозиндифосфат

КЛТ – контактная уретеролитотрипсия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

TP – thromboxane prostanoid, тромбоксан простаноид

TxA2 – тромбоксан A2

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

ЦОГ – циклооксигеназа

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

У 33,9% пациентов с нефролитиазом, несмотря на введение трех доз этамзилата (по 125 мг в/в каждые 6 часов), сохраняется макрогематурия в течение 24 ч после антеградной контактной уретеролитотрипсии; введение четвертой дозы сопровождается снижением гематурии на 39,3%.

Снижение гематурии после четвертой дозы этамзилата связано с модуляцией активности пуриновых P2Y-рецепторов, рецептора к TxA2 и ФАТ-рецепторов, обеспечивающих повышение уровня Ca^{2+} в тромбоцитах.

Гемостатический эффект этамзилата *in vitro* обусловлен активацией рецепторов, связанных с G-белками.

Длительное сохранение гематурии после контактной уретеролитотрипсии (КЛТ), несмотря на введение гемостатиков, остается актуальной проблемой урологии [1]. Фактором риска развития гематурии является ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) тромбоцитов, возникающее при назначении неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью анальгезии после оперативного вмешательства у пациентов с нефролитиазом [2]. Нарушение канонической сигнализации, связанной с активацией рецептора к тромбоксану A2 (TxA2), ограничивает возможности компенсаторных механизмов агрегации тромбоцитов [3].

В настоящее время в клинической практике для остановки кровотечения широко используется синтетический гемостатический препарат этамзилат (2,5-дигидрокси-бензолсульфонат диэтиламмониевая соль) [4]. Механизм действия препарата обусловлен активацией тканевого фактора в месте повреждения стенок сосудов, снижением образования в эндотелии сосудов простагличина I₂, стимуляцией мегакариотопоза, повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, что приводит к прекращению или уменьшению кровотечения [5, 6]. Экспериментальное исследование, проведенное на образцах крови собак, продемонстрировало способность этамзилата ингибировать антикоагулянтный эффект гепарина, при этом установлено его умеренное фибринолитическое действие [7].

Однако остается ряд не выясненных вопросов, касающихся различной гемостатической эффективности этамзилата: а) обусловлено ли снижение/прекращение послеоперационной гематурии активацией рецепторов, усиливающих экспрессию P-селектина на плазмалемме тромбоцитов, и какова роль этамзилата в этом процессе; б) означает ли сохранение

гематурии или ее уменьшение без достижения гемостаза недостаточную оптимизацию сигнальных путей рецепторов, связанных с G-белками (GPCR, G-protein-coupled receptors), способных усиливать агрегацию тромбоцитов.

Цель исследования: оценить влияние этамзилата на активацию сигнальных путей, регулирующих агрегацию тромбоцитов, при макрогематурии, возникающей после КЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное неконтролируемое исследование. Проводили сплошной набор пациентов с почечной коликой на фоне мочекаменной болезни из числа госпитализированных в отделение рентген-ударно-волнового дистанционного дробления камней и эндоурологии Республиканской клинической больницы им. М.И. Калинина в период с 3 января 2022 по 29 ноября 2024 г. Размер выборки определен на этапе планирования исследования и был достаточным для выявления снижения гематурии на 5 эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи в первые 24 часа после КЛТ со стандартным отклонением 9, мощностью 80% и уровнем значимости 5%.

Набор пациентов

Потоковая диаграмма включения пациентов представлена на рисунке. Для участия в исследовании оценены 192 пациента.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- проведение антеградной КЛТ;

- макрогематурия, сохраняющаяся в течение 6 ч после КЛТ.

Показаниями к проведению антеградной КЛТ служили: отсутствие эффекта литокинетической терапии в течение 7–9 суток, размер конкремента более 6 мм, желание пациента удалить конкремент в связи с низкой переносимостью боли при почечной колике.

Критерии не включения:

- беременность ($n = 0$);
- прием антиагрегантов и статинов в течение последних 3 месяцев ($n = 32$);
- коагулопатия и/или тромбоцитопения ($n = 3$);
- острый пиелонефрит ($n = 13$);
- острые и хронические воспалительные заболевания другой локализации ($n = 7$);
- нефроптоз, стриктура мочеточника ($n = 5$);
- соматические заболевания в стадии декомпенсации ($n = 5$);
- онкологические заболевания ($n = 3$).

Критерии не включения выявлены у 68 пациентов. Из оставшихся 124 пациентов у 82 макрогематурии после введения трех доз этамзилата не отмечено. В дальнейший анализ включены 42 пациента с сохраняющейся гематурией через 6 часов после введения третьей дозы этамзилата. Им была введена четвертая доза этамзилата и произведена оценка агрегации тромбоцитов до и через 6 часов после введения четвертой дозы (рис). Отсутствие контрольной группы связано с необходимостью введения этамзилата всем пациентам с макрогематурией после КЛТ.

Протокол лечения мочекаменной болезни

Медикаментозная литокинетическая терапия включала α_1 -адреноблокатор (тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут).

Выбор антеградной КЛТ обусловлен следующими факторами: возможностью использования

инструментов большого размера, низким риском дистальной миграции фрагментов при «вколоченном» характере конкремента, возможностью экстракции фрагментов конкремента без риска повреждения и отрыва мочеточника, уменьшением риска формирования грануляций в области слизистой мочеточника [8]. Всем пациентам КЛТ выполняли под эпидуральной анестезией с внутривенной седацией в положении на животе с использованием ригидного нефроскопа (размер петли 24–26 Fr, операционный тубус 27293BD, широкоугольная оптика прямого видения Hopkins 60 27292AMA, Karl Storz, Германия).

Для уменьшения времени операции и стандартизации почечного доступа после выполнения ретроградной уретеронефрографии конкременты мочеточника смещали из средней или верхней трети мочеточника в лоханку почки с помощью ригидного уретерореноскопа (длина 43 см, размер 8,5 Fr, R.Wolf, Германия), после чего для подачи контрастного вещества и ирригационной жидкости в лоханку проводили мочеточниковый катетер размером 8–10 Fr. Фистулу во всех случаях формировали под комбинированным ультразвуковым и флюороскопическим контролем через сосочки малых чашечек нижнего или среднего бокала с помощью телескопических бузей (Karl Storz 27290A, Германия).

Выбор оптимального чрескожного доступа был основан на геометрической анатомии конкремента. Далее выполняли стандартную литотрипсию и/или литоэкстракцию. Для фрагментации конкрементов использовали электроимпульсный литотриптор «Уролит» («МедЛайн», Россия), ультразвуковой литотриптор (Karl Storz Calculson, Германия), гольмиевый лазерный литотриптор (Karl Storz CalculaseII, Германия) или их комбинацию. Режимы дробления

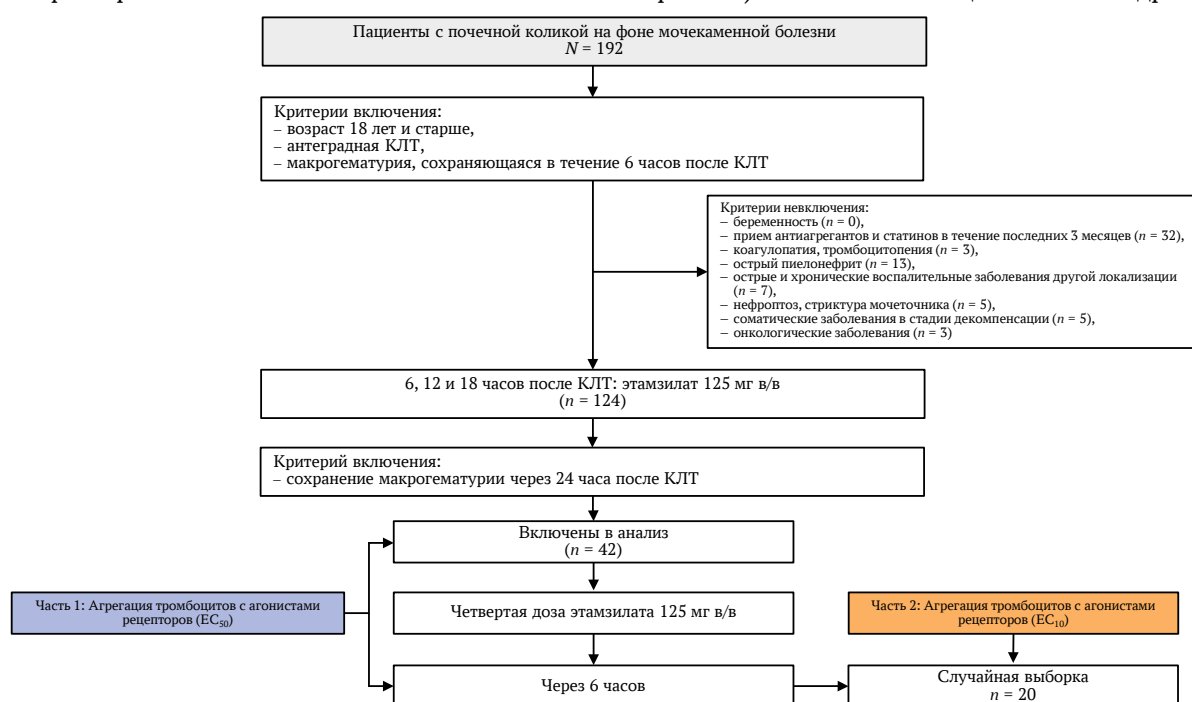


РИС. Поток-диаграмма включения пациентов в исследование.

Примечание: КЛТ – контактная уретеролитотрипсия.

зависели от плотности и размера конкремента, плотность которых оценивали в единицах Хаунсфилда от 300 до 1360 HU при компьютерной томографии. Средний размер конкремента составил $14,3 \pm 0,9$ мм (диапазон от 8,0 до 30,0 мм). После ревизии лоханки почки на наличие фрагментов камня устанавливали нефростому размером 16–18 Fr, а при необходимости – стент мочеточника. Нефростому удаляли на 3–7-е сутки, стент мочеточника – на 3–20-е сутки.

В течение 2 суток после КЛТ с целью анальгезии все пациенты получали неселективные НПВП (диклофенак натрия, 150 мг/сут). Кроме того, для профилактики инфекционных осложнений пациенты получали антибактериальные препараты в соответствии с клиническими рекомендациями¹.

Протокол введения этамзилата

Всем включенным пациентам внутривенно вводили 4 дозы этамзилата по 125 мг каждые 6 часов, суточная доза составила 500 мг (рис.).

Определение агрегационной способности тромбоцитов

Материалом исследования служили биологические жидкости пациентов, взятые утром натощак до проведения диагностических и лечебных процедур: кровь из кубитальной вены в объеме 10,0 мл, в качестве антикоагулянта использовался раствор цитрата натрия в объемном отношении 9:1; моча в объеме 50,0 мл.

Гематурию регистрировали через 6, 18, 24 и 30 ч после КЛТ. С учетом отбора пациентов с сохранением макрогематурии после трех доз этамзилата для исследования выбраны следующие временные точки оценки индуцированной агрегации тромбоцитов: перед введением четвертой дозы этамзилата (24 ч после КЛТ) и через шесть часов после ее введения (30 ч после КЛТ) (рис.).

Анализ функции рецепторов проводили *in vitro* на суспензии тромбоцитов, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму [9]. Количество тромбоцитов в исследуемом образце составляло $200\,000 \pm 50\,000$ клеток в 1,0 мкл.

Часть 1: Оценка активности рецепторов

Активность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора, TP (thromboxane prostanoid, тромбоксан простаноид) рецептора к TxA₂, ФАТ-рецептора (фактор активации тромбоцитов) и GPVI (Glycoprotein VI, гликопротеин VI) рецептора к коллагену IV типа исследовали у всех пациентов с использованием агонистов соответствующих рецепторов в концентрациях EC₅₀ (median effect concentration, полумаксимальная эффективная концентрация), вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц: эпинефрин (5,0 мкМ), аденозинтрифосфат (500 мкМ), аденозиндифосфат (АДФ, 5,0 мкМ), аденозин (5,0 мкМ), ФАТ (150,0 мкМ), растворимый коллаген IV типа (2,0 мг/мл) и стабильный аналог TxA₂ U-46619 (7 мкМ) (Sigma-Aldrich Chemie

GmbH, Германия). В качестве стимулятора агрегации также исследован эффект этамзилата *in vitro* путем его добавления в дозе 10 мкМ.

Часть 2: Моделирование синергизма путей сигнализации

Моделирование изучено через 6 часов после введения четвертой дозы этамзилата в образцах крови 20 пациентов, отобранных методом простой случайной выборки из 42 включенных в исследование пациентов. Проводилась инкубация тромбоцитов с этамзилатом в дозе 10 мкМ и субпороговыми концентрациями (EC₁₀) АДФ, ФАТ, стабильного аналога TxA₂ U-46619, а также их комбинациями.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводили в соответствии с Европейскими рекомендациями по стандартизации агрегатометрии [10, 11]. Оценку агрегации тромбоцитов делали турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Анализ агрегатограмм проводили по следующим параметрам: амплитуда агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (Slope, %/мин); площадь под кривой (AUC, area under curve).

Статистический анализ

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все непрерывные переменные имели нормальное распределение, при описании результатов вычисляли среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для выявления связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона; для оценки силы связи использована шкала Чеддока.

Различие считали статистически значимым при уровне $p < 0,05$. Статистический анализ осуществляли с использованием программы MedCalc 18.10.2 (MedCalc Software, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований пациентов на этапе госпитализации представлены в таблице 1. Средний возраст, включенных пациентов составил 54 года, соотношение мужчин и женщин в исследование было равным, показатели общего анализа крови находились в пределах референсных значений, у большинства пациентов – 26 (62%) конкремент локализовался в верхней трети мочеточника, у 16 (38%) – в нижней.

До введения четвертой дозы этамзилата количество эритроцитов в моче было сопоставимо с исходными данными ($p = 0,42$). Спустя шесть часов после введения четвертой дозы зарегистрировано уменьшение количества эритроцитов в моче до $46,6 \pm 8,9$ в поле зрения по сравнению со значениями до введения препарата ($p < 0,001$); гематурия снизилась на 39,3%. Пациенты, включенные во вторую часть исследования, не отличались по основным характеристикам от общего числа включенных пациентов.

¹ Клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь» Российского общества урологов, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/7_2 (дата доступа: 10.10.2024).

Таблица 1. Характеристики пациентов в обеих частях исследования

Признак	Часть 1 (n = 42)	Часть 2 (n = 20)	Значение p
Возраст, лет	54,2 ± 15,1	53,7 ± 14,2	n.s.
Мужчины, n / Женщины, n	20 / 22	10 / 10	n.s.
Конкремент в верхней трети мочеточника, n (%)	26 (62)	14 (70)	n.s.
Конкремент в средней трети мочеточника, n (%)	16 (38)	6 (30)	n.s.
Гемоглобин, г/л	135 ± 10,9	137 ± 11,3	n.s.
Лейкоциты в крови, ×10 ⁹ /л	7,2 ± 1,9	6,9 ± 2,2	n.s.
Тромбоциты в крови, ×10 ⁹ /л	228,9 ± 30,5	221,3 ± 31,7	n.s.
Средний объем тромбоцита, fl	8,9 ± 1,3	8,8 ± 1,5	n.s.
Лейкоциты в моче, клеток в поле зрения	11,2 ± 2,3	12,1 ± 2,6	n.s.
Эритроциты в моче, клеток в поле зрения			
до первой дозы этамзилата	72,5 ± 6,7	74,6 ± 8,1	n.s.
до четвертой дозы этамзилата	76,7 ± 7,0	75,2 ± 7,8	n.s.
через 6 ч после четвертой дозы этамзилата	46,6 ± 8,9	44,9 ± 9,2	n.s.

Примечание: n.s. – not significant, не значимо.

Таблица 2. Амплитуда агрегации тромбоцитов с использованием стандартных доз агонистов (EC₅₀) до и через 6 ч после введения четвертой дозы этамзилата

Агонист	До, %	После, %	Значение p
ФАТ	60,3 ± 7,0	65,8 ± 5,4	0,007
ТхА2	58,5 ± 4,0	63,1 ± 3,4	0,006
АДФ	56,8 ± 6,0	56,6 ± 9,1	n.s.
АТФ	52,6 ± 5,6	55,7 ± 9,3	n.s.
Эпинефрин	51,5 ± 5,2	51,4 ± 3,5	n.s.
Аденозин	43,5 ± 5,8	45,0 ± 7,0	n.s.
Коллаген	41,7 ± 5,0	51,2 ± 5,7	<0,001
Этамзилат	47,2 ± 6,9	52,1 ± 5,1	0,014

Примечания: EC₅₀ – median effect concentration, полумаксимальная эффективная концентрация, n.s. – not significant, не значимо. АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; ТхА2 – тромбоксан А2; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Исследуемый комплекс «агонист-рецептор»: аденозин – А2-рецептор; АДФ – P2Y-рецептор; АТФ – P2X1-рецептор; коллаген – GPVI (Glycoprotein VI, гликопротеин VI) – рецептор; ТхА2 – TP (thromboxane prostanoid, тромбоксан простаноид) рецептор; ФАТ – ФАТ-рецептор; эпинефрин – α₂-адренорецептор.

Часть 1: агрегация тромбоцитов с использованием стандартных (EC₅₀) доз агонистов

Установлено, что до введения четвертой дозы этамзилата имела место гиперреактивность ФАТ-рецептора, TP-рецептора и P2Y-рецепторов, а также нормореактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора и гипореактивность аденозинового А2-рецептора, GPVI-рецептора. Через 6 часов после введения четвертой дозы этамзилата гиперреактивность ФАТ-рецептора повышалась на 9,1% ($p = 0,007$), TP-рецептора на 7,9% ($p = 0,006$), сохранялись: гиперреактивность P2Y-рецепторов, нормореактивность P2X₁-рецептора и гипореактивность α₂-адренорецептора. Агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном после введения четвертой дозы этамзилата, увеличивалась на 22,8% ($p < 0,001$). Добавление этамзилата *in vitro* увеличивало агрегацию тромбоцитов на 10,4% ($p = 0,014$) (табл. 2).

До введения четвертой дозы этамзилата при корреляционном анализе обнаружена слабая прямая связь между активностью P2Y- и ФАТ-рецептора, P2Y- и TP-рецептора, P2Y- и α₂-адренорецептора, а также между агрегацией тромбоцитов, индуцированной этамзилатом, и активностью ФАТ-рецептора, TP-рецептора и P2Y-рецептора.

Через 6 ч после введения четвертой дозы этамзилата корреляционная связь между активностью P2Y- и ФАТ-рецептора усиливалась до средней силы,

P2Y- и TP-рецептора – до средней силы, появлялась слабая связь между активностью P2Y- и GPVI-рецептора. Связь между агрегацией тромбоцитов, индуцированной этамзилатом, и активностью P2Y-рецептора увеличивалась до средней силы, сохранялась слабая связь с ФАТ-рецептором и TP-рецептором. Выявлена отрицательная связь средней силы между выраженностью гематурии и активностью ФАТ-рецептора, TP-рецептора и P2Y-рецептора (табл. 3).

Часть 2: моделирование агрегации тромбоцитов с использованием субпороговых (EC₁₀) доз агонистов

При моделировании взаимодействия рецепторов тромбоцитов *in vitro* с использованием субпороговой дозы агонистов после введения четвертой дозы этамзилата на выборке пациентов ($n = 20$) установлено, что при изолированной стимуляции тромбоцитов посредством ФАТ, ТхА2, АДФ и этамзилата воспроизводились сопоставимые характеристики агрегации (табл. 4).

При инкубации тромбоцитов одновременно с этамзилатом и АДФ зарегистрирован максимальный эффект агрегации. Так, амплитуда, Slope и AUC были выше на 16,9, 60,0 и 54,7% соответственно относительно таковых при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов ($p < 0,05$) и на 26,2, 77,2 и 65,6%

Таблица 3. Корреляционный анализ между активностью тромбоцитарных рецепторов, этамзилатом и гематурией до и после введения четвертой дозы этамзилата

Фактор	P2Y-рецептор		ФАТ-рецептор		TP-рецептор		α_2 -адренорецептор		GPVI-рецептор	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
P2Y-рецептор			0,43	0,51	0,41	0,57	0,4		0,4	
Этамзилат	0,39	0,58	0,32	0,44	0,31	0,41				
Гематурия		-0,6		-0,51		-0,55				

Примечания: приведены коэффициенты корреляции Пирсона, для которых значение $p < 0,05$.

GPVI – Glycoprotein VI, гликопротеин VI; TP – thromboxane prostanoid; тромбоксан простаноид; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Таблица 4. Индуцированная агрегация тромбоцитов после введения четвертой дозы этамзилата с использованием субпороговых доз агонистов (EC_{10})

Агонист	Амплитуда агрегации, %	Максимальный наклон кривой, %/мин	Площадь под кривой
АДФ	13,6 ± 4,8	17,5 ± 5,9	21,2 ± 7,3
ТхА2	13,8 ± 4,3	16,3 ± 5,0	20,8 ± 7,1
ФАТ	12,7 ± 3,2	15,3 ± 5,0	20,3 ± 6,2
Этамзилат 10 мкМ	12,6 ± 2,5	15,8 ± 3,9	19,8 ± 5,5
плюс АДФ	15,9 ± 2,7 ^{a,b}	28,0 ± 4,1 ^{a,b}	32,8 ± 5,5 ^{a,b}
плюс ТхА2	15,1 ± 2,3 ^a	18,5 ± 3,2 ^a	26,6 ± 6,8 ^{a,c}
плюс ФАТ	15,4 ± 2,3 ^{a,d}	18,1 ± 2,9 ^{a,d}	25,1 ± 5,2 ^{a,d}

Примечания: $p < 0,05$ по сравнению с изолированным действием этамзилата (^a), АДФ (^b), ТхА2 (^c), ФАТ (^d).

АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; ТхА2 – тромбоксан А2; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

больше, чем при инкубации тромбоцитов с этамзилатом ($p < 0,05$).

При одновременной стимуляции тромбоцитов этамзилатом и ТхА2 проагрегантный эффект был менее выраженным относительно такового при стимуляции тромбоцитов комбинацией этамзилата и АДФ (Slope меньше на 33,9%, AUC – на 18,9%) ($p < 0,005$).

Величина AUC при одновременной инкубации тромбоцитов с этамзилатом и ТхА2 была на 27,9% больше, чем при стимуляции только TP-рецептора ($p = 0,01$). В то же время значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной инкубации тромбоцитов с этамзилатом и ТхА2 были на 19,8, 17,1 и 34,3% больше, чем при изолированной инкубации тромбоцитов с этамзилатом ($p < 0,05$).

При инкубации тромбоцитов с этамзилатом и ФАТ параметры агрегации были сопоставимыми с таковыми при действии этамзилата и ТхА2. Синергизм этамзилата и ФАТ проявлялся более высокими значениями амплитуды, Slope и AUC по сравнению с изолированным эффектом этамзилата (на 22,2, 14,6 и 26,8% соответственно, $p < 0,05$) и ФАТ (на 21,2, 18,3 и 23,6% соответственно, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что уменьшение гематурии через 30 ч после КЛТ, обусловленное ингибированием ЦОГ в тромбоцитах, при системном введении этамзилата связано с модуляцией активности P2Y-рецепторов, TP-рецептора и ФАТ-рецептора, обеспечивающих повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , при этом наиболее выраженная синергия этамзилата связана с уровнем внеклеточного АДФ. Механизм активации тромбоцитов, опосредованный Gq-белком, является стереотипным для активации P2Y-рецепторов, TP-рецептора и ФАТ-рецептора. Несмотря на длительный опыт применения этамзилата, интерес к его

потенциалу в усилении гемостатического эффекта сохраняется [12, 13]. С одной стороны, это свидетельствует о признании его фармакологических возможностей, а с другой – указывает на отсутствие полного понимания молекулярных механизмов действия препарата. Продолжавшиеся дискуссии привели к соглашению, в соответствии с которым этамзилат рассматривается как эффективный препарат второй линии (после транексамовой кислоты) для остановки геморрагии [14].

Выявленное снижение послеоперационной кровопотери при комбинированном введении транексамовой кислоты и этамзилата [15] усиливает интерес к таргетным механизмам регуляции гемостаза. Попытки объяснить возможные механизмы действия этамзилата предпринимаются с 2000 г. [16], когда была продемонстрирована роль P-селектин-зависимого механизма в адгезии тромбоцитов, что, по сути, указывает на проагрегантный эффект препарата. До настоящего времени остается неясной вариабельность биологического действия этамзилата [17]. Предполагается, что реализация его эффекта опосредована GPCR, которые передают и усиливают сигналы к внутриклеточным эффекторам [18]. Известно, что GPCR участвуют в мобилизации ионов Ca^{2+} , функционировании Ca^{2+} -каналов и экзоцитозе телец Вейбеля [19, 20], следствием чего является повышение адгезии и агрегации тромбоцитов.

Сохранение тяжелой степени микрогематурии через 24 ч после КЛТ, несмотря на введение этамзилата, по-видимому, обусловлено ингибированием активности ЦОГ тромбоцитов при назначении неселективных НПВП. Малоизученным вопросом остается эффективность этамзилата при геморрагиях, связанных с ингибированием ЦОГ. Одним из факторов, затрудняющих интерпретацию его действия, является отсутствие исследований о пластичности

сигнальных путей тромбоцитов при изменении выраженности гематурии, что затрудняет поиск оптимальных механизмов усиления тромбогенеза и разработку новых гемостатических препаратов.

Изучение механизмов регуляции функций тромбоцитов при гематурии, сохраняющейся в течение 24 ч, позволило идентифицировать кластер рецепторов, участвующих в компенсаторной агрегации тромбоцитов при ингибировании ЦОГ, обусловленном назначением НПВП. Усиление передачи сигнала через рецепторы, связанные с Gq-белком (ФАТ-рецептор), Gq- и $G_{12/13}$ -белками (ТР-рецептор), а также с Gi- и Gq-белками (P2Y-рецепторы), рассматривается как стереотипный механизм активации агрегации тромбоцитов [21–23]. Активация компенсаторных механизмов тромбоцитарной агрегации при сохраняющейся послеоперационной гематурии может быть обусловлена паракринным воздействием активированных лейкоцитов, продуцирующих ФАТ (в условиях пиелонефрита); восстановлением синтеза ТхА2 (как результат резидуальной активности ЦОГ); а также увеличением содержания АДФ, возникающим вследствие трансформации пуриновых нуклеотидов при ишемии/гипоксии тканей мочевыводящих путей [24–26].

Системное введение этамзилата сопровождалось модуляцией сигнальных путей, вовлеченных в реализацию компенсаторных механизмов агрегации тромбоцитов. Усиление проагрегантного эффекта этамзилата на фоне введения четвертой дозы препарата (через 30 ч после КЛТ) связано с возрастанием стимуляции ФАТ-рецептора и ТР-рецептора, что, вероятно, сопровождалось оптимизацией внутриклеточной сигнализации тромбоцитов. Поскольку механизм активации тромбоцитов, связанный с Gq-белком, является общим для функционирования P2Y-рецепторов, ТР-рецептора и ФАТ-рецептора, можно предположить, что гемостатический эффект этамзилата также связан с участием сигнальных путей, опосредованных Gi-белком. При этом нельзя исключить возможность синергизма АДФ, ТхА2 и ФАТ [27, 28] в реализации проагрегантного эффекта этамзилата.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Ф. Баринов разработал концепцию и дизайн исследования, проводил анализ полученных данных и редактирование рукописи. Д.И. Гиллер проводила агрегатометрические исследования, обзор литературы и подготовила текст рукописи. С.А. Ахундова моделировала *in vitro* взаимодействия рецепторов, проводила статистическую обработку данных. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Giulioni C., Castellani D., Somani B.K., et al. The efficacy of retrograde intra-renal surgery (RIRS) for lower pole stones: results from 2946 patients. *World J Urol.* 2023 May; 41(5): 1407–1413. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04363-6>. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36930255
2. Škiljić S., Nešković N., Kristek G., et al. Point-of-care diagnostic approach in a critically ill patient with severe bleeding from urinary tract. *Acta Clin Croat.* 2023 Jul; 62(Suppl2): 138–142. <https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.s2.20>. PMID: 38966024
3. Hashemzadeh M., Haseefa F., Peyton L., et al. A comprehensive review of the ten main platelet receptors involved in platelet activity and cardiovascular disease. *Am J Blood Res.* 2023 Dec 25;

Косвенным подтверждением этой гипотезы служит изменение кластера функционально активных рецепторов тромбоцитов при сохраняющейся послеоперационной гематурии, что, вероятно, связано с перепрограммированием фенотипа циркулирующих тромбоцитов в процессе мегакариоцитопоза.

Ограничения исследования и направления для дальнейших исследований

Ограничением исследования является отсутствие контрольной выборки и рандомизации. Поскольку исследование пилотное, результаты справедливы для ограниченной категории пациентов с макрогематурией, возникшей после проведения антеградной КЛТ и не купирующейся тремя дозами этамзилата. Полученные результаты требуют подтверждения в больших мультицентровых контролируемых исследованиях.

Мониторинг внутриклеточной сигнализации тромбоцитов, связанной с системой GPCR, при многократном введении этамзилата может быть одним из путей персонификации гемостатической терапии при гематурии после проведения КЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трети пациентов сохраняется макрогематурия в течение 24 ч после антеградной КЛТ несмотря на введение этамзилата. У пациентов с нефролитиазом, перенесших антеградную КЛТ, зарегистрировано усиление сигнализации через рецептор, связанный с Gq-белком (ФАТ-рецептор), и ко-активации сигнальных путей, связанных с Gq-, $G_{12/13}$ -белками (ТР-рецептор) и Gi-, Gq-белками (пуриновые P2Y-рецепторы). Гемостатический эффект этамзилата *in vitro* проявлялся сопряженностью сигнальных путей GPCR, отражением чего было увеличение показателей агрегатометрии (амплитуды агрегации, Slope и AUC). Максимальный эффект агрегации тромбоцитов воспроизводился *in vitro* при взаимодействии этамзилата и АДФ, что свидетельствует об оптимизации сигнальных путей, сопряженных с Gi- и Gq-белками.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Edward F. Barinov developed the study conception and design, performed the data analysis, and contributed to the editing of the manuscript. Dina I. Giller conducted aggregometry studies, carried out a literature review, and prepared the manuscript text. Sabina A. Akhundova performed *in vitro* receptor interaction modelling and the statistical data analysis. All the authors approved the final version of the article.

- 13(6): 168–188. <https://doi.org/10.62347/NHUV4765>. eCollection 2023. PMID: 38223314
4. Bosilah A.H., Eldesouky E., Alghazaly M.M., et al. Comparative study between oxytocin and combination of tranexamic acid and ethamsylate in reducing intra-operative bleeding during emergency and elective cesarean section after 38 weeks of normal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Jun 12; 23(1): 433. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05728-w>. PMID: 37308871
5. Razak A., Patel W., Durrani N.U.R., Pullattayil A.K. Interventions to reduce severe brain injury risk in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3; 6(4): e237473. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7473>. PMID: 37052920

6. Gardner J., Husbands E. Medical management of refractory haematuria in palliative patients. *J Pain Symptom Manage.* 2024 Nov; 68(5): e404–e408. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2024.07.023>. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39084409
7. Herreria-Bustillo V., Masiá-Castillo M., Phillips H.R.P., Gil-Vicente L. Evaluation of the effect of etamsylate on thromboelastographic traces of canine blood with and without the addition of heparin. *Vet Q.* 2023 Dec; 43(1): 1–6. <https://doi.org/10.1080/01652176.2023.2260449>. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37715947
8. Bhat A., Singh V., Bhat M., et al. Comparison of antegrade percutaneous versus retrograde ureteroscopic lithotripsy for upper ureteric calculus for stone clearance, morbidity, and complications. *Indian J Urol.* 2019 Jan-Mar; 35(1): 48–53. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_89_18. PMID: 30692724
9. Lian S.L., Huang J., Zhang Y., Ding Y. The effect of platelet-rich plasma on ferroptosis of nucleus pulposus cells induced by Erastin. *Biochem Biophys Res.* 2024 Dec 24; 41: 101900. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101900>. PMID: 39811190
10. Taguchi K., Hamamoto S., Osaga S., et al. Comparison of antegrade and retrograde ureterolithotripsy for proximal ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2021 Mar; 10(3): 1179–1191. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1296>. PMID: 33850753
11. Stéphanian A., Fischer F., Flaujac C., et al. Light transmission aggregometry for platelet function testing: position paper on current recommendations and French proposals for accreditation. *Platelets.* 2024 Dec; 35(1): 2427745. <https://doi.org/10.1080/09537104.2024.2427745>. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39555668
12. El-Masry S.M., Helmy S.A. Hydrogel-based matrices for controlled drug delivery of etamsylate: prediction of *in-vivo* plasma profiles. *Saudi Pharm J.* 2020 Dec; 28(12): 1704–1718. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.10.016>. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33424262
13. Mukherjee S., Sasmal P.K., Reddy K.P., et al. Spatiotemporally controlled release of etamsylate from bioinspired peptide-functionalized nanoparticles arrests bleeding rapidly and improves clot stability in a rabbit internal hemorrhage model. *ACS Biomater Sci Eng.* 2024 Aug 12; 10(8): 5014–5026. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.4c00743>. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38982893
14. Garay R.P., Chiavaroli C., Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of etamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther.* 2006 May-Jun; 13(3): 236–247. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000158336.62740.54>. PMID: 16772766
15. El Baser I.I.A., ElBendary H.M., ElDerie A. The synergistic effect of tranexamic acid and etamsylate combination on blood loss in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2021 Jan-Mar; 24(1): 17–23. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_84_19. PMID: 33938826
16. Alvarez-Guerra M., Hernandez M.R., Escolar G., et al. The hemostatic agent etamsylate enhances P-selectin membrane expression in human platelets and cultured endothelial cells. *Thromb Res.* 2002 Sep 15; 107(6): 329–335. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(02\)00353-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00353-5). PMID: 12565720
17. Cobo-Núñez M.Y., El Assar M., Cuevas P., et al. Haemostatic agent etamsylate in vitro and in vivo antagonizes anti-coagulant activity of heparin. *Eur J Pharmacol.* 2018 May 15; 827: 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.028>. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555505
18. Thibeault P.E., Ramachandran R. Biased signaling in platelet G-protein coupled receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021 Mar; 99(3): 255–269. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0149>. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32846106
19. Woszczek G., Fuerst E. Ca²⁺ mobilization assays in GPCR drug discovery. *Methods Mol Biol.* 2015; 1272: 79–89. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2336-6_6. PMID: 25563178
20. Naß J., Terglane J., Gerke V. Weibel palade bodies: unique secretory organelles of endothelial cells that control blood vessel homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Dec 16; 9: 813995. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.813995>. PMID: 34977047
21. Obara K., Yoshioka K., Tanaka Y. Effects of platelet-activating factor (PAF) on the mechanical activities of lower urinary tract and genital smooth muscles. *Biol Pharm Bull.* 2024; 47(9): 1467–1476. <https://doi.org/10.1248/bpb.b24-00440>. PMID: 39218668
22. Capranzano P., Moliterno D., Capodanno D. Aspirin-free antiplatelet strategies after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2024 Feb 21; 45(8): 572–585. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad876>. PMID: 38240716
23. von Kügelgen I. Pharmacological characterization of P2Y receptor subtypes – an update. *Purinergic Signal.* 2024 Apr; 20(2): 99–108. <https://doi.org/10.1007/s11302-023-09963-w>. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37697211
24. Silva I.S., Almeida A.D., Lima Filho A.C.M., et al. Platelet-activating factor and protease-activated receptor 2 cooperate to promote neutrophil recruitment and lung inflammation through nuclear factor-kappa B transactivation. *Sci Rep.* 2023 Dec 7; 13(1): 21637. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48365-1>. PMID: 38062077
25. Kishore B.K., Robson S.C., Dwyer K.M. CD39-adenosinergic axis in renal pathophysiology and therapeutics. *Purinergic Signal.* 2018 Jun; 14(2): 109–120. <https://doi.org/10.1007/s11302-017-9596-x>. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29332180
26. Minuz P., Meneguzzi A., Fumagalli L., et al. Calcium-dependent Src phosphorylation and reactive oxygen species generation are implicated in the activation of human platelet induced by thromboxane A2 analogs. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 26; 9: 1081. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01081>. PMID: 30319416
27. Honda N., Ohnishi K., Fujishiro T., et al. Alteration of release and role of adenosine diphosphate and thromboxane A2 during collagen-induced aggregation of platelets from cattle with Chediak-Higashi syndrome. *Am J Vet Res.* 2007 Dec; 68(12): 1399–1406. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.12.1399>. PMID: 18052747
28. Zhang J., Zhang Y., Zheng S., et al. PAK membrane translocation and phosphorylation regulate platelet aggregation downstream of Gi and G12/13 pathways. *Thromb Haemost.* 2020 Nov; 120(11): 1536–1547. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714745>. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32854120

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Баринов Эдуард Федорович , д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>

Гиллер Дина Игоревна, ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0279-1294>

Ахундова Сабина Акбер кызы, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8400-6500>

Edward F. Barinov , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Molecular Medicine, Donetsk State Medical University named after M. Gorky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>

Dina I. Giller, Assistant Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology and Molecular Medicine, Donetsk State Medical University named after M. Gorky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0279-1294>

Sabina A. Akhundova, Assistant Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology and Molecular Medicine, Donetsk State Medical University named after M. Gorky.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8400-6500>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author