

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.62-003.7-089/615.22

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

Молекулярные механизмы гемостатической эффективности этамзилата после контактной уретеролитотрипсии

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», 84003, Донецк, Россия, проспект Ильича, д. 16

Введение. Понимание ключевых механизмов регуляции компенсаторных реакций тромбоцитов способствует разработке современных гемостатических терапевтических средств.

Цель исследования – установить особенности молекулярной регуляции проагрегантной функции тромбоцитов (Тц) при введении этамзилата (ЭТЗЛ) пациентам с макрогематурией после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ).

Методика. В исследование включены 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины; средний возраст $52,9 \pm 1,4$ года), у которых в течение 6 ч после КУЛТ сохранялась макрогематурия, в связи с чем назначался ЭТЗЛ. Когорта больных распределена на две группы: с эффективным – 1-я группа (20 пациентов) и неэффективным гемостазом – 2-я группа (22 пациента). Исследовали активность пуриновых PX_1 - и $P2Y$ -рецепторов, аденозинового $A2A$ -рецептора, α_2 -адренорецептора, TP -рецептора к TxA_2 , $GPVI$ -рецептора к коллагену IV-типа и FAT -рецептора в концентрациях EC_{50} . Моделирование взаимодействия рецепторов воспроизводили при инкубации Тц с субпороговыми концентрациями агонистов (EC_{10}). Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc.

Результаты. Через 6 часов после введения ЭТЗЛ у пациентов 1-й группы макрогематурия уменьшилась ($p < 0,05$), во 2-й группе – не изменилась. В 1-й группе выявлена гиперреактивность $P2X_1$ -рецептора, α_2 -адренорецептора, нормореактивность TP -рецептора, $P2Y$ -рецепторов, гипореактивность FAT -рецептора, $GP VI$ -рецептора и аденозинового $A2$ -рецептора. Во 2-й группе обнаружена гиперреактивность аденозинового $A2A$ -рецептора, α_2 -адренорецептора, нормореактивность $P2X_1$ -рецептора и гипореактивность $P2Y$ -рецепторов, TP -рецептора, FAT -рецептора, $GP VI$ -рецептора. Исследование *in vitro* подтвердило, что при эффективном гемостазе ЭТЗЛ модулировал активность $P2X_1$ -рецептора, α_2 -адренорецептора и TP -рецептора, при неэффективном – α_2 -адренорецептора, $P2X_1$ -рецептора и $P2Y$ -рецепторов. Максимальный эффект агрегации воспроизводился в 1-й группе при инкубации Тц с ЭТЗЛ и АТФ, во 2-й группе – при инкубации с ЭТЗЛ и адреналином.

Заключение. Гемостатическая эффективность ЭТЗЛ после контактной уретеролитотрипсии определяется кластером и активностью рецепторов, регулирующих агрегацию Тц.

Ключевые слова: этамзилат; нефролтиаз; контактная уретеролитотрипсия; гематурия; агрегация; рецепторы тромбоцитов

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Гиллер Д.И., Ахундова С.А. Молекулярные механизмы гемостатической эффективности этамзилата после контактной уретеролитотрипсии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 85–95.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.85-95

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, оценка активности рецепторов тромбоцитов, анализ полученных данных, редактирование рукописи – Баринов Э.Ф.; проведение агрегатометрических исследований, обзор литературы, подготовка рукописи – Гиллер Д.И.; моделирование *in vitro* эффектов этамзилата, статистическая обработка данных – Ахундова С.А.

Для корреспонденции: Баринов Эдуард Федорович, доктор мед. наук, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Россия. e-mail: barinov.ef@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 06.11.2024

Принята к печати 01.11.2025

Опубликована 27.03.2026

Barinov E.F., Giller D.I., Akhundova S.A.**Molecular mechanisms of hemostatic efficiency of etamzilat after contact ureterolithotripsy**

FSBEI HE «Donetsk State Medical University», 16 Avenue Ilyicha, 83003, Donetsk, Russia

Introduction. Understanding the key mechanisms regulating platelet compensatory responses facilitates the development of modern hemostatic therapeutic agents.

The aim of the study was to determine the peculiarities of molecular regulation of the proaggregant function of platelets (Ps) during administration of etamsylate (ETZL) to patients with macrohematuria after contact urethrolithotripsy.

Methods. The study included 42 patients (20 men and 22 women; mean age 52.9 ± 1.4 years; 19-79 years) who had macrohematuria within 6 h after contact urethrolithotripsy (CLT) and were treated with ETZL (single dose – 250 mg). The cohort of patients was divided into two groups: with effective – Group 1 (20 patients) and ineffective hemostasis – Group 2 (22 patients). The activity of purine P_{X1}- and P_{2Y}-receptors, adenosine A_{2A}-receptor, α_2 -adrenoreceptor, TR-receptor to TxA₂, GPVI-receptor and PAF-receptor was investigated at EC₅₀ concentrations. The proaggregant effect of ETZL was assessed by incubating c with 10 μ M of the drug. Modeling of receptor interactions was reproduced by incubating Ps with subthreshold concentrations of agonists (EC₁₀). Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was performed using the MedCalc package.

Results. At 6h after the introduction of ETZL, macrohematuria decreased ($p < 0.05$) in Group 1 patients, and did not change in Group 2. Group 1 showed hyperreactivity of P_{2X1}-receptor, α_2 -adrenoreceptor, normoreactivity of TP-receptor, P_{2Y}-receptors and hyporeactivity of PAF-receptor and GP VI-receptor to collagen; adenosine A₂-receptor. In Group 2, hyperreactivity of adenosine A_{2A}-receptor, α_2 -adrenoreceptor, normoreactivity of P_{2X1}-receptor and hyporeactivity of P_{2Y}-receptor, TR-receptor, PAF-receptor, GP VI-receptor were found. An *in vitro* study confirmed that ETZL modulated the activity of P_{2X1}-receptor, α_2 -adrenoreceptor, and TP-receptor in effective hemostasis, and α_2 -adrenoreceptor, P_{2X1}-receptor, and P_{2Y}-receptor activity in ineffective hemostasis. The maximal aggregation effect was reproduced in Group 1 when Ps was incubated with ETZL and ATP, and in Group 2 when incubated with ETZL and adrenaline.

Conclusion. The hemostatic efficacy of ETZL after contact ureterolithotripsy is determined by the cluster and activity of receptors regulating Ps aggregation.

Keywords: etamsylate; nephrolithiasis; contact ureterolithotripsy; hematuria; aggregation; platelet receptors

For citation: Barinov E.F., Giller D.I., Akhundova S.A. Molecular mechanisms of hemostatic efficacy of etamzilat after contact ureterolithotripsy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 85–95. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.85-95

Autor's contribution: Barinov E.F. – conception and design of the study, evaluation of platelet receptor activity, analysis of the obtained data, manuscript editing; Giller D.I.-conducting aggregometry studies, literature review, manuscript preparation; Akhundova S.A. – *in vitro* modeling of Etamzilat effects, statistical processing of data.

For correspondence: Eduard F. Barinov, MD, PhD, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology and Molecular Medicine, FSBEI HE «Donetsk State Medical University», 83003, 16 Avenue Ilyicha, Donetsk, Russia. e-mail: barinov.ef@gmail.com

Information about authors:Eduard Barinov, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>Dina Giller, <https://orcid.org/0000-0002-0279-1294>Sabina Akhundova, <https://orcid.org/0009-0001-8400-6500>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 06.11.2024

Accepted 01.11.2025

Published 27.03.2026

Введение

Понимание ключевых механизмов коагуляции крови способствует разработке современных гемостатических терапевтических средств. С развитием современной биотехнологии рекомбинантные факторы свертывания стали доступны в качестве фармакологических препаратов [1]. Однако низкая распространенность многих факторов свертывания в плазме человека ограничивает их производство и клиническое применение [2]. В этой связи акцент в исследованиях по управлению гемостазом переносится на тромбоциты (Тц), которые участвуют в модуляции каскада коагуляции при геморрагии и тромбозе [3]. Известно, что в ответ на действие различных агонистов реакция Тц проявляется экзоцитозом плотных гранул, синтезом тромбоксана А₂ (ТхА₂), активацией интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [4]. Логичным представляется разработка препаратов, позволяющих управлять функцией Тц. Так, Zhu Z. et al. [5] приводят результаты испытаний одного из таких образцов, который значительно усиливал высвобождение веществ из гранул Тц, вызывал активацию интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$; эффект обусловлен активацией сигнальных путей фосфолипазы $\text{C}\gamma 2$ и протеинкиназы С. Идея сама по себе не новая, поскольку до настоящего времени в клинической практике используется синтетическое гемостатическое средство этамзилат (диэтиламмониевая соль 2,5-дигидроксибензолсульфоната) [6]. Последний метаанализ, касающийся результатов клинических и фундаментальных исследований этамзилата (ЭТЗЛ) за 40 лет, опубликован [7] еще в 2006 году. Контролируемые клинические исследования показали терапевтическую эффективность этамзилата при дисфункциональных маточных кровотечениях, перивентрикулярных кровоизлияниях, хирургических и послеоперационных геморрагиях. Анализ механизма действия показал, что этамзилат действует на первом этапе гемостаза, улучшая адгезию тромбоцитов посредством Р-селектин-зависимого механизма [8]. Впоследствии, Cobo-Núñez NY et al. [9] пришли к заключению, что этамзилат эффективен только в определенных геморрагических ситуациях. По сути, остается невыясненной различная гемостатическая эффективность ЭТЗЛ.

Гипотеза. Если этамзилат оказывает гемостатический эффект посредством усиления проагрегантной активности Тц, то эффективность гемостаза (прекращение геморрагии или снижение ее выраженности) зависит от активности рецепторов, способных модулировать секрецию селектинов. Установлено, что в первые сутки после КУЛТ «возмущающее» воздействие на систему гемостаза оказывает не только механическое повреждение

стенки сосудов мочевыводящих путей (МВП), эндотелиальная дисфункция, ингибирование ЦОГ, связанное с назначением неселективных НПВП, но и влияние хирургической «стресс-реакции» на компенсаторные механизмы тромбоцитов (Тц). Поскольку индивидуальная реактивность организма проявляется чувствительностью рецепторов клеток-мишеней, то выраженность геморрагии зависит от активности рецепторов, регулирующих адгезию и агрегацию Тц. В этом контексте сохранение геморрагии/гематурии после оперативного вмешательства (неэффективный гемостаз) связано с дисфункцией тромбоцитарного звена гемостаза. Логично предположить, что назначение этамзилата обеспечивает ограничение геморрагии при сохранении определенных путей сигнализации в Тц.

Цель исследования – установить особенности молекулярной регуляции проагрегантной функции Тц при введении этамзилата пациентам с макрогематурией после контактной уретеролитотрипсии.

Методика

В исследование включены 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины; средний возраст $52,9 \pm 1,4$ года; 19–79 лет), у которых на фоне стандартной литокINETической терапии в течение 7 суток, по данным визуализационного контроля, не произошла элиминация конкремента из средней трети мочеточника. Стандартная литокINETическая терапия включала НПВП (диклофенак натрия, 100–150 мг/сут), α_{1A} -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут) и антибиотики. Средний размер конкремента составил $14,3 \pm 0,9$ мм (min-max 8,0–30,0 мм). По показаниям проведена антеградная контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с использованием электроимпульсного литотриптора «Уролит» (ООО «МедЛайн»), ультразвукового литотриптора Karl Storz CALCUSON, гольмиевого лазерного литотриптора KARL STORZ Calculase II или их комбинации. После оперативного вмешательства на протяжении 2 суток с целью анальгезии назначали неселективные НПВП. При сохранении макрогематурии в течение 6 ч после КУЛТ пациентам внутривенно вводили этамзилат (разовая доза составила 250 мг). Макрогематурия диагностировалась, если количество эритроцитов составляло $\frac{1}{2}$ и более поля зрения. 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. Когорта больных распределена на две группы: с эффективным гемостазом – 20 пациентов (1-я группа), у которых через 6 часов после вве-

дения ЭТЗЛ гематурия снизилась на 43,2% ($p < 0,001$) по сравнению со значениями до введения препарата (соответственно, $41,2 \pm 0,8$ э/пз и $72,5 \pm 1,6$ э/пз). При неэффективном гемостазе (2-я группа, 22 пациента) у пациентов сохранялась макрогематурия.

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [10]. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). 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 200000 ± 20000 . В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в регуляции агрегации Тц, в частности: АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), ТхА2 (лиганд TP-рецептора), АТФ (лиганд пуриновых P₁-рецепторов), адреналин (неселективный лиганд α_2 -адренорецептора), коллаген IV типа (лиганд GPVI-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), аденозин (лиганд A2A-рецептора). Проагрегантный эффект ЭТЗЛ оценивали при инкубации Тц с 10 мкМ препарата. В работе также применяли субпороговые концентрации агонистов, которые в контрольной группе (5 здоровых доноров) вызывали АТц на уровне 10% (ЕС₁₀). Анализ агрегатограмм проводили по следующим параметрам: амплитуда агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (Slope, %/мин); площадь под кривой (AUC, U). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc 18.10.2. Размер выборки из 42 пациентов был достаточным для выявления снижения гематурии на 5 эр/в поле зрения при микроскопии осадка мочи в первые 24 часа после КУЛТ со стандартным отклонением 9, мощностью 80% и уровнем значимости 5%. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{x}$) или его медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Вилкоксона (в случае отклонения 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

Исследовательский вопрос – отличается ли функциональная активность рецепторов Тц до введения ЭТЗЛ при эффективном и неэффективном гемостазе после КУЛТ? До введения ЭТЗЛ у пациентов 1-й группы выявлена гиперреактивность P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора и TP-рецептора, нормореактивность ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора; гипореактивность аденозинового A2-рецептора и P2Y-рецепторов (табл. 1). Активность P2X₁-рецептора превышала таковую α_2 -адренорецептора и TP-рецептора, соответственно, на 6,2% и 9,8% ($p < 0,01$). Кластер функциональной активности рецепторов может быть представлен следующим образом: активность P2X₁-рецептора > активности α_2 -адренорецептора = активности TP-рецептора > активности ФАТ-рецептора = активности GP VI-рецептора > активности аденозинового A2A-рецептора = активности P2Y-рецепторов. Следовательно, компенсаторные механизмы, направленные на спонтанный гемостаз после КУЛТ, проявляются усилением сигнализации через катионный P2X₁-рецептор; α_2 -адренорецептор, ассоциированный с Gi-белком и TP-рецептор, связанный с Gq- G_{12/13}-белками.

Включение компенсаторных механизмов Тц может быть обусловлено увеличением содержания внеклеточного АТФ (следствие гипоксии/ишемии тканей МВП), сохраняющейся активацией симпатoadреналовой системы, САС (результат послеоперационной ноцицепции) и повышением синтеза ТхА2 (активация ЦОГ вследствие пиелонефрита).

Во 2-й группе до введения ЭТЗЛ имела место нормореактивность α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора и гипореактивность остальных рецепторов. Необходимо констатировать, что физиологический уровень пуринергической и адренергической сигнализации в Тц не обеспечивал значимого ограничения послеоперационной гематурии. Сохранение порогового уровня адреналина до и после КУЛТ может трактоваться как проявление индивидуальной реактивности организма, обеспечивающей ограничение стресс-реакции. Подтверждением индивидуальной реактивности пациентов могут быть выявленные различия чувствительности рецепторов в обследованных группах. Так, в 1-й группе активность TP-рецептора была на 53,8% ($p < 0,001$), P2X₁-рецептора на 43,5% ($p < 0,001$), ФАТ-рецептора на 34,3% ($p < 0,001$), GP VI-рецептора на 24,4% ($p < 0,001$) и α_2 -адренорецептора на 10,5% ($p < 0,001$) выше, чем во 2-й группе. Обращает на себя внимание гипореактивность Тц при кратковременной инкубации с ЭТЗЛ в обеих группах.

Таблица 1 / Table 1

Активность рецепторов тромбоцитов при эффективном (1-я группа) и неэффективном (2-я группа) гемостазе через 6 ч после контактной уретеролитотрипсии до введения этамзилата

Platelet receptor activity in effective (Group 1) and ineffective (Group 2) hemostasis 6 h after contact ureterolithotripsy before etamsilat administration

Агонист, EC ₅₀ Agonist, EC ₅₀	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%) Receptor activity on isolated platelets (%)			
	1-я группа (n = 20) Group 1 (n = 20)		2-я группа (n = 22) Group 2 (n = 22)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
АТФ ATP	64,7 ± 0,8	58,0–70,0	45,1 ± 0,7 $P < 0,001$	40,0–50,0
Адреналин Adrenalin	60,9 ± 0,8	56,0–70,0	55,1 ± 1,1 $P < 0,001$	47,0–60,0
ТхА2 TxA2	58,9 ± 0,9	50,0–65,0	38,3 ± 0,7 $P < 0,001$	32,0–42,0
ФАТ PAF	48,1 ± 0,7	42,0–53,0	35,8 ± 1,3 $P < 0,001$	29,0–44,0
Коллаген Collagen	46,9 ± 1,1	40,0–55,0	37,7 ± 0,8 $P < 0,001$	32,0–42,0
Этамзилат Etamsylate	41,2 ± 0,8	35,0–47,0	37,3 ± 0,7 $P = 0,002$	30,0–40,0
Аденозин Adenosine	40,4 ± 0,6	35,0–44,0	42,0 ± 1,2	42,0–55,0
АДФ ADP	39,7 ± 0,7	33,0–45,0	41,0 ± 0,7	35,0–45,0

Примечание: P – достоверность различий показателя между группами.

Note: P – significance of differences in the indicator between groups.

Исследовательский вопрос – отличается ли активность рецепторов Тц через 6 часов после введения стандартной дозы ЭТЗЛ при эффективном и неэффективном гемостазе? У пациентов 1-й группы выявлена гиперреактивность P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора, нормореактивность TP-рецептора, P2Y-рецепторов и гипореактивность ФАТ-рецептора, GP VI-рецептора и аденозинового A2-рецептора (**табл. 2**). По сравнению со значениями до введения ЭТЗЛ обнаружено повышение активности P2Y-рецепторов на 15,1% ($P < 0,001$); сохранение активности α₂-адренорецептора, а также снижение активности рецептора P2X₁-рецептора на 7,1% ($P = 0,003$), TP-рецептора на 18,0% ($P < 0,001$), ФАТ рецептора на 9,1% $P < 0,001$ и GPVI-рецептора на 5,6% ($P < 0,001$). Анализ множественной корреляции выявил

положительную связь между активностью P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора, TP-рецептора (соответственно, $r_{P2X_1-\alpha_2AP} = 0,600$, $p < 0,05$ и $r_{P2X_1-TP} = 0,405$; $p < 0,05$). Имеет место отрицательная связь между выраженностью гематурии и активностью P2X₁-рецептора ($r = -0,676$; $p < 0,05$), α₂-адренорецептора ($r = -0,555$; $p < 0,05$) и TP-рецептора ($r = -0,507$; $p < 0,05$). Установлена корреляционная связь между агрегацией Тц, индуцированной ЭТЗЛ, P2X₁-рецептором, α₂-адренорецептором и TP-рецептором (соответственно, $r_{ЭТЗЛ-P2X_1} = 0,500$, $p < 0,05$; $r_{ЭТЗЛ-\alpha_2AP} = 0,433$, $p < 0,05$; $r_{ЭТЗЛ-TP} = 0,394$; $p < 0,05$). Можно предположить, что ограничение гематурии при введении ЭТЗЛ связано с усилением агрегации Тц вследствие амплификации сигнальных путей повышения уровня внутриклеточного Ca²⁺ (посредством α₂-адренорецептора, сопряженного

Таблица 2 / Table 2

Активность рецепторов тромбоцитов при эффективном (1-я группа) и неэффективном (2-я группа) гемостазе через 6 ч после введения этамзилата

Platelet receptor activity in effective (Group 1) and ineffective (Group 2) hemostasis 6 h after etamzilate administration

Агонист EC ₅₀ Agonist EC ₅₀	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%) Receptor activity on isolated platelets (%)			
	1-я группа (n = 20) Group 1 (n = 20)		2-я группа (n = 22) Group 2 (n = 22)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
АТФ ATP	60,1 ± 1,2**	44,0–67,0	52,1 ± 1,0*** P < 0,001	43,0–57,0
Адреналин Adrenalin	59,9 ± 1,1	46,0–65,0	57,7 ± 1,5*	50,0–67,0
ТхА2 TxA2	48,3 ± 1,0***	40,0–55,0	40,1 ± 0,9 P < 0,001	35,0–45,0
АДФ ADP	45,7 ± 0,8	40,0–53,0	42,7 ± 0,9*** P = 0,026	38,0–50,0
ФАТ PAF	43,7 ± 0,8***	39,0–51,0	38,5 ± 1,1 P < 0,001	33,0–46,0
Коллаген Collagen	39,6 ± 0,8***	35,0–45,0	38,1 ± 0,8	34,0–43,0
Аденозин Adenosine	40,9 ± 0,6	35,0–46,0	59,1 ± 1,3 *** P < 0,001	50,0–66,0

Примечание: *** – достоверность различий на уровне $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$ и * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями показателя до введения этамзилата. P – достоверность различий показателя между группами.

Note: *** – significance of differences at the level of $p < 0.001$, ** – $p < 0.01$ and * – $p < 0.05$ compared to the values of the indicator before etamzilate administration. P – significance of differences in the indicator between groups.

с Gi-белком; P2X₁-рецептора, открывающего Ca²⁺-канал, и TP-рецептора запускающего, сигнализацию посредством Gq- и G_{12/13}-белков).

Во 2-й группе выявлена гиперреактивность аденозинового A2A-рецептора, α₂-адренорецептора, нормореактивность P2X₁-рецептора и гипореактивность P2Y-рецепторов, TP-рецептора, ФАТ-рецептора, GPVI-рецептора. При этом активность аденозинового A2A-рецептора и P2X₁-рецепторов повышалась, соответственно, на 40,7% и 15,5% ($p < 0,001$) по сравнению с таковой до введения ЭТЗЛ; активность остальных рецепторов не изменилась. Положительная связь между активностью P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора ($r = 0,432$, $p < 0,05$), а также между активностью α₂-адренорецептора и P2Y-рецепторов ($r = 0,409$, $p < 0,05$) свидетельствует о взаимодействии катионного Ca²⁺-канала (следствие повышения внеклеточного содержания АТФ) и сигнальных путей, ассоцииро-

ванных с Gi- и Gq-белками, направленных на повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ в Тц.

Корреляционная связь между агрегацией Тц, индуцированной ЭТЗЛ и адреналином, АТФ, АДФ (соответственно, $r_{\text{ЭТЗЛ-а2AP}} = 0,518$, $p < 0,05$; $r_{\text{ЭТЗЛ-P2X}} = 0,411$; $p < 0,05$; $r_{\text{ЭТЗЛ-P2Y}} = 0,365$, $p < 0,05$) подтверждает факт модуляции гемостатиком реактивности α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов при неэффективном гемостазе. Наличие отрицательной корреляционной связи между активностью аденозинового A2A-рецептора и P2Y-рецепторов ($r = -0,461$, $p < 0,05$), а также отсутствие таковой между АТц, индуцированной ЭТЗЛ и аденозином позволяет предположить, что изменения пуринового метаболизма обусловлены включением защитной реакции при гипоксии/ишемии тканей МВП и не связаны с введением гемостатика. Следовательно, при введении ЭТЗЛ включается стереотипный компенсаторный механизм Тц, связанный со

стимуляцией P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора. Вероятно эффективность гемостаза зависит от степени активации рецепторов Тц, поскольку во 2-й группе активность P2X₁-рецептора была ниже на 13,3% ($p < 0,001$), TP-рецептора – на 17,0% ($p < 0,001$), P2Y-рецепторов – на 6,6% ($p < 0,05$), ФАТ – на 11,9% ($p < 0,001$), чем в 1-й группе. В этой связи важными представляются корреляционные связи рецептора, доминирующего в кластере, поскольку эффект его чрезмерной стимуляции может быть результатом синергизма с другими рецепторами. В 1-й группе таковым является P2X₁-рецептор, активность которого связана с активностью α_2 -адренорецептора и TP-рецептора, во 2-й группе – α_2 -адренорецептор, эффект стимуляции которого зависел от активности пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов. Приведенные факты позволяют предположить участие различных путей сигнализации в регуляции компенсаторной реакции тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с эффективным и неэффективным гемостазом, индуцированным ЭТЗЛ. Для проверки данной гипотезы целесообразно использовать метод моделирования взаимодействия рецепторов Тц *in vitro* с использованием субпороговой дозы агонистов.

В 1-й группе установлено, что максимальный эффект агрегации проявлялся при изолированной стимуляции Тц посредством АТФ (табл. 3). При связывании адреналина с α_2 -адренорецептором значения Slope были сопоставимыми с таковыми при стимуляции P2X₁-рецептора, однако площадь под AUC – ниже на 17,4% ($p = 0,002$). По сути, при стимуляции сигнального пути, связанного с Gi-белком, в агрегацию вовлекается меньшее количество Тц, чем при включении АТФ-зависимого катионного канала. Характеристики агрегатограмм при инкубации Тц с ЭТЗЛ и адреналином являются сопоставимыми. При инкубации Тц одновременно с ЭТЗЛ и АТФ зарегистрирован максимальный эффект агрегации. Амплитуда, Slope и AUC при модуляции P2X₁-рецептора были выше, соответственно, на 8,2%, 5,1% и 21,2% ($p < 0,05$), относительно таковых при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора. В основе данного эффекта может лежать повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ при открытии катионного канала. При инкубации Тц с ЭТЗЛ и ТхА2 проагрегантный эффект гемостатика снижался, отражением чего может быть уменьшение значений AUC на 19,2% ($P = 0,007$) по сравнению с таковыми при стимуляции Тц комбинацией ЭТЗЛ и АТФ. При этом амплитуда агрегации и Slope не отличались от таковых при изолированной стимуляции Тц посредством ЭТЗЛ и ТхА2; различия касались AUC, значение которого при инкубации Тц с ЭТЗЛ и ТхА2 было на 47,1% ($P < 0,001$) больше, чем при изолированной стимуляции TP-рецептора.

Следовательно, модуляция сигнального пути, связанного с TP-рецептором при введении ЭТЗЛ – менее эффективна, чем при модуляции функции катионного АТФ-регулируемого канала. При одновременном воздействии на Тц ЭТЗЛ и адреналина параметры агрегации были сопоставимыми с таковыми при инкубации Тц с ЭТЗЛ и ТхА2.

Более высокие значения Slope при взаимодействии ЭТЗЛ и адреналина по сравнению с изолированным эффектом ЭТЗЛ (на 13,0%; $p < 0,05$) свидетельствуют об оптимизации внутриклеточной сигнализации, расположенной ниже Gi – белка. Таким образом, через 6 ч после введения ЭТЗЛ ограничение гематурии связано с активностью P2X₁-рецептора, TP-рецептора и α_2 -адренорецептора, обеспечивающих повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺. Наиболее эффективный синергизм ЭТЗЛ связан с функцией АТФ-зависимого кальциевого канала.

Во 2-й группе адреналин, АТФ и АДФ в дозе ЕС₁₀ воспроизводили сопоставимые характеристики агрегации Тц (табл. 4). При инкубации Тц с ЭТЗЛ амплитуда агрегации, Slope и AUC были меньше, чем при стимуляции α_2 -адренорецептора, соответственно, на 11,5% ($p = 0,009$), 20,5% ($p = 0,010$) и 22,8% ($p = 0,001$). Проагрегантные эффекты ЭТЗЛ, АТФ и АДФ являлись сопоставимыми. Имеет ли место модуляция активности α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов при инкубации Тц с ЭТЗЛ? Установлено, что максимальный эффект агрегации воспроизводился при инкубации Тц одновременно с ЭТЗЛ и адреналином. В данном случае значения AUC больше на 22,8% ($p < 0,001$), чем при изолированной стимуляции α_2 -адренорецептора и являются сопоставимыми с AUC в 1-й группе при инкубации Тц с ЭТЗЛ и адреналином. При одновременной стимуляции тромбоцитов ЭТЗЛ и АТФ – амплитуда, Slope и AUC во 2-й группе были меньше, соответственно, на 20,6%, 26,4% и 23,3% ($p < 0,01$), чем в 1-й группе. Следовательно, (а) сигнальные пути α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора являются стереотипными механизмом регуляции Тц в ранние сроки после КУЛТ; (б) модуляция ЭТЗЛ активности α_2 -адренорецептора совпадает при эффективном и неэффективном гемостазе; (в) потенцирование активности P2X₁-рецептора ЭТЗЛ – выше при эффективном гемостазе. При стимуляции пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов на фоне введения ЭТЗЛ в суспензию Тц величина амплитуды, Slope и AUC не отличалась. Однако, значения AUC при совместном воздействии ЭТЗЛ и АТФ на Тц превышали таковые при изолированном действии АТФ на 17,5% ($p = 0,042$), а при инкубации с ЭТЗЛ и АДФ – на 19,0% ($p = 0,010$) изолированный эффект АДФ, что подтверждает потенцирование эффекта пуриновых P2-рецепторов в случае введения ЭТЗЛ. Таким образом, сохра-

Таблица 3 / Table 3

Характеристика показателей агрегации тромбоцитов при эффективном гемостазе (1-я группа) через 6 ч после введения этамзилата

Characteristics of platelet aggregation indices with effective hemostasis (Group 1) 6 hours after etamsylate administration

Агонисты EC ₁₀ Agonist EC ₁₀	Показатели агрегатограммы Aggregogram indicators		
	Амплитуда агрегации (%) Aggregation amplitude (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
АТФ ATP	14,6 ± 0,8 (95% ДИ 12,7–16,5)	17,8 ± 1,2 (95% ДИ 15,0–20,6)	23,6 ± 0,9 (95% ДИ 21,5–25,7)
Адреналин Adrenalin	12,0 ± 0,4 (95% ДИ 11,0–13,0) <i>P</i> = 0,016	17,3 ± 0,6 (95% ДИ 15,9–18,7)	19,5 ± 0,7 (95% ДИ 17,9–21,1) <i>P</i> = 0,002
ТхА2 TxA2	12,0 ± 0,3 (95% ДИ 11,2–12,7)	14,1 ± 0,6 (95% ДИ 12,6–15,5) <i>P</i> = 0,002	15,7 ± 0,6 (95% ДИ 14,3–17,1) <i>P</i> < 0,001
Этамзилат Etamsylate	12,3 ± 0,4 (95% ДИ 11,3–13,3)	15,4 ± 0,6 (95% ДИ 13,9–16,7)	19,4 ± 0,9 (95% ДИ 17,3–21,5) <i>P</i> = 0,004
Этамзилат + АТФ Etamsylate + ATP	15,8 ± 0,4 ¹ (95%ДИ 14,9–16,6)	18,7 ± 0,6 ¹ (95%ДИ 17,3–20,1) <i>P</i> = 0,047	28,6 ± 1,4 ^{1,2} (95%ДИ 25,6–31,6) <i>P</i> = 0,042
Этамзилат + ТхА2 Etamsylate + TxA2	13,0 ± 0,9 (95%ДИ 11,0–15,0)	16,9 ± 1,0 (95%ДИ 14,8–19,1)	23,1 ± 1,4 ^{1,3} (95%ДИ 20,2–25,9) <i>P</i> = 0,007
Этамзилат + Адреналин Etamsylate + Adrenalin	12,3 ± 0,9 (95%ДИ 10,5–14,1)	17,4 ± 1,1 ¹ (95%ДИ 15,0–19,7)	21,1 ± 1,3 (95%ДИ 18,5–23,8)

Примечание: ¹ – статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне *p* < 0,05 по сравнению со изолированным воздействием, соответственно, этамзилата и АТФ. ² и ³ – статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне *p* < 0,05 по сравнению со изолированным воздействием, соответственно, адреналина и ТхА2. *P* – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста.

Note: ¹ – statistically significant difference of the aggregation curves indicator values at the level of *p* < 0.05 in combination of agonists in comparison with the isolated exposure, respectively, to etamsylate and ATP. ² and ³ – statistically significant difference of the aggregation curves indicator values at combination of agonists at the level of *p* < 0.05 in comparison with isolated exposure, respectively with adrenaline and TxA2. *P* – reliability of differences of the indicator relative to the values of the previous agonist.

нение макрогематурии у пациентов 2-й группы через 6 ч после введения ЭТЗЛ свидетельствует, что стимуляция α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов является менее эффективной, чем стимуляция α₂-адренорецептора, P2X₁-рецептора и TP-рецептора у пациен-
тов 1-й группы при эффективном гемостазе. Следовательно, гемостатическая эффективность ЭТЗЛ определяется не только активностью, но и кластером рецепторов, способных усиливать агрегацию Тц посредством синергизма сигнальных путей.

Обсуждение

На прикладной аспект синергического действия двух лигандов Тц впервые обратили внимание Shah B.H. et al. [11]. Оказалось, что эффекты агонистов реализуются через множественные сигнальные пути, включая каскады активации фосфолипазы С_υ. В последующем Butt I.F. et al. [12] подтвердили, что большинство агонистов рецепторов Тц усиливают эффекты друг друга, и уровень вну-

триклеточного Ca²⁺ играет в этом процессе важную роль. На значимость различных моделей синергизма агонистов Тц для усиления проагрегантного эффекта указывают Aliotta A et al. [13]. В этом контексте особое внимание привлекает адреналин, который может связываться с адренергическими α_{2A}-рецепторами и усиливать реактивность Тц [14]. Эффект адреналина связан с воздействием фосфатидилсерина на Тц, что сопровождается повышением притока ионов Ca²⁺ и Na⁺ через обменники Na⁺/H⁺

Таблица 4 / Table 4

Характеристика показателей агрегации тромбоцитов при неэффективном гемостазе (2-я группа) через 6 ч после введения этамзилата

Characteristics of platelet aggregation indices with effective hemostasis (Group 2) 6 hours after etamsylate administration

Агонисты EC ₁₀ Agonist EC ₁₀	Показатели агрегатограммы Aggregogram indicators		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
Адреналин Adrenalin	12,2 ± 0,4 (95% ДИ 11,3–13,1)	15,1 ± 0,8 (95% ДИ 13,3–16,9)	18,0 ± 0,8 (95% ДИ 16,1–19,9)
АТФ ATP	12,9 ± 0,5 (95% ДИ 11,8–14,0)	14,9 ± 0,7 (95% ДИ 13,4–16,4)	15,4 ± 1,0 (95% ДИ 13,1–16,4)
АДФ ADP	11,7 ± 0,5 (95% ДИ 10,6–12,8)	13,0 ± 0,6 (95% ДИ 11,7–14,3)	14,7 ± 0,7 (95% ДИ 13,2–16,2)
Этамзилат Etamsylate	10,8 ± 0,4 (95% ДИ 9,8–11,8)	12,0 ± 0,5 (95% ДИ 10,8–13,2)	13,9 ± 0,6 (95% ДИ 12,6–15,2)
Этамзилат + Адреналин Etamsylate + Adrenalin	12,9 ± 0,8 (95% ДИ 11,0–14,7)	16,0 ± 1,2 ¹ (95% ДИ 13,3–18,7)	22,1 ± 1,7 ^{1,2} (95% ДИ 18,5–25,7)
Этамзилат + АТФ Etamsylate + ATP	11,6 ± 0,3 (95% ДИ 10,9–12,3)	13,1 ± 0,5 (95% ДИ 12,0–14,2) P = 0,047	18,1 ± 0,7 ^{1,3} (95% ДИ 16,7–19,5) P = 0,042
Этамзилат + АДФ Etamsylate + ADP	12,1 ± 0,5 (95% ДИ 10,9–13,2)	14,1 ± 0,7 (95% ДИ 12,5–15,7)	17,5 ± 0,7 ^{1,4} (95% ДИ 16,1–19,0)

Примечание: ¹ и ² – статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, этамзилата и адреналина. ³ и ⁴ – статистически значимое различие значений показателя агрегатограммы при комбинации агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению с изолированным воздействием, соответственно, АТФ и АДФ. P – достоверность различий показателя относительно значений предыдущего агониста.

Note: ¹ and ² – statistically significant difference of the aggregation curves values at the level of $p < 0.05$ in combination of agonists in comparison with the isolated exposure, respectively, to etamsylate and epinephrine. ³ and ⁴ – statistically significant difference of the aggregation curves indicator values at combination of agonists at the level of $p < 0.05$ in comparison with isolated exposure, respectively with ATP and ADP. P – reliability of differences of the indicator relative to the values of the previous agonist.

и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Прокоагулянтный ответ Тц зависит от секретируемого АДФ, GPIIb/IIIa-зависимой внешней сигнализации и активности фермента фосфоинозитол-3 киназы (PI3-K). Ингибирование вышеуказанных путей сигнализации, а также увеличение цитозольного цАМФ являются наиболее эффективными механизмами контроля, лимитирующими воздействие адреналина на Тц человека [15]. Доказано, что стимуляция α_2 -адренорецептора усиливает агрегацию Тц, вызванную подпороговой дозой коллагена [16]. Синергизм агонистов значительно снижался ингибитором ЦОГ, блокатором рецепторов GPIIb/IIIa и антагонистом рецепторов P2Y_{12} . Адреналин также усиливает агрегацию Тц, вызванную АДФ вследствие активации рецепторов фибриногена и повышения экспрессии Р-селектина [17]. Синергическое взаимодействие АДФ и адреналина подтверждают Kawano Y. et al. [18].

К настоящему времени расшифрованы основные пути сигнализации при взаимодействии рецепторов, участвующих в агрегации Тц. Так, синергизм между адреналином и ТхА2 запускается через рецепторы, связанные с G-белком, которые активируют сигнальные пути фосфолипазы $\text{C}\gamma_2$, ЦОГ и МАР-киназы [19]. Синергический эффект адреналина и ФАТ включает активацию сигнальных путей киназы фосфолипазы $\text{C}\gamma_2/\text{Ca}^{2+}$, ЦОГ и МАР-киназы [20]. Предварительная обработка тромбоцитов ФАТ и ионофором (A23187) вызывала повышение содержания Ca^{2+} , причем феномен синергизма обеспечивался посредством активации путей сигнализации ТхА2 и тирозинкиназы [21]. Тромбоксановый А2-путь является основным фактором усиления начальной активации Тц. Эффект воспроизводится посредством совместной активации сигнальных путей белков $\text{G}_{12/13}$ и G_z , в которых ключевую роль играет активация фосфолипазы С и протеинкиназы С [22]. Низкие

дозы ТхА2 запускают (а) фосфорилирование тирозина различных белков, включая киназы FAK, Src и Syk, независимо от сигналов, связанных с интегрином $\alpha\text{IIb}\beta_3$ или P2Y -рецепторами; (б) путь Rho/Rho-киназы, который опосредован белками $\text{G}_{12/13}$ [23]. Хотя низкие дозы ТхА2 и адреналина по отдельности не вызывали агрегацию Тц и активацию интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, сочетание двух стимулов воспроизводило эти реакции. Эти результаты свидетельствуют, что для синергизма α_2 -адренорецептора и ТР-рецептора задействована многоуровневая сигнализация, связанная с белками Gi-, Gq- и $\text{G}_{12/13}$. Данная концепция помогает объяснить, почему неполное ингибирование сигнализации ТР-рецептора сопровождается активацией Тц [24]. Повышение агрегации Тц при совместном действии субпороговых концентраций АДФ и ТхА2 установили Khan N. et al. [25]. Синергические эффекты зависели от управляемых рецепторами Ca^{2+} -каналов, активации участка ЦОГ/ТхА2, белок Gq/фосфолипаза $\text{C}\gamma$ и сигнальных путей МАРК-киназы.

Заключение

Через 6 часов после введения ЭТЗЛ пациентам с послеоперационной гематурией воспроизводится стереотипный механизм сигнализации, связанный с гиперреактивностью α_2 -адренорецептора Тц. Амплификации путей сигнализации вследствие синергизма рецепторов, связанных с Gi-белком (α_2 -адренорецептора и P2Y_1 -рецептор), Gq-белком (P2Y_{12} -рецептор и ТР-рецептор) и G_{13} -белком (ТР-рецептор) лежит в основе компенсаторных реакций Тц при эффективном гемостазе. Дальнейшее понимание механизмов, регулирующих прокоагулянтную функцию Тц, позволит сформулировать подходы к разработке новых гемостатических фармакологических препаратов.

Литература / References

- Chen Z., Herzog R.W., Kaufman R.J. Cellular stress and coagulation factor production: when more is not necessarily better. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(12): 3329–41. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.10.005>
- Yu L., Yang D., Chu M., Sun Y. Advances and challenges in the purification of recombinant coagulation factors: A review. *J Chromatogr A.* 2024; 1716: 464662. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.464662>
- Al-Koussa H., AlZaim I., El-Sabban M.E. Pathophysiology of Coagulation and Emerging Roles for Extracellular Vesicles in Coagulation Cascades and Disorders. *J Clin Med.* 2022; 11(16): 4932. <https://doi.org/10.3390/jcm11164932>
- Allen M.F., Hutchinson J.L., Keith M., Mallah S., Corey R.A., Trory J.S. Difluorinated thromboxane A_2 reveals crosstalk between platelet activatory and inhibitory pathways by targeting both the TP and IP receptors. *Br J Pharmacol.* 2024; 181(19): 3685–99. <https://doi.org/10.1111/bph.16435>
- Zhu Z., Luo Y., Liao H., Guo R., Hao D., Lu Z. Icaritin Sensitizes Thrombin- and ТхА2-Induced Platelet Activation and Promotes Hemostasis via Enhancing PLC γ_2 -PKC Signaling Pathways. *Thromb Haemost.* 2024; 124(8): 753–69. <https://doi.org/10.1055/a-2245-8457>
- Okuma M., Takayama H., Sugiyama T., Sensaki S., Uchino H. Effects of etamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost.* 1982; 48(3): 330–3.
- Garay R.P., Chiavaroli C., Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of etamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther.* 2006; 13(3): 236–47. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000158336.62740.54>
- Alvarez-Guerra M., Hernandez M.R., Escolar G., Chiavaroli C., Garay R.P., Hannaert P. The hemostatic agent etamsylate enhances P-selectin membrane expression in human platelets and cultured endothe-

- lial cells. *Thromb Res*. 2002; 107(6): 329–35. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(02\)00353-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(02)00353-5)
9. Cobo-Nuñez M.Y., El Assar M., Cuevas P., Sánchez-Ferrer A., Martínez-González J. Haemostatic agent etamsylate -рецепт and in vivo antagonizes anti-coagulant activity of heparin. *Eur J Pharmacol*. 2018; 827: 167–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.028>
 10. Lawrie A.S., Kobayashi K., Lane P.J., Mackie I.J., Machin S.J. The automation of routine light transmission platelet aggregation. *Int J Lab Hematol*. 2014; 36(4): 431–8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12161>
 11. Shah B.H., Siddiqui A., Qureshi K.A., Khan M., Rafi S., Ujan V.A., Yakoob M.Y. Co-activation of Gi and Gq proteins exerts synergistic effect on human platelet aggregation through activation of phospholipase C and Ca²⁺ signalling pathways. *Exp Mol Med*. 1999; 31(1): 42–6. <https://doi.org/10.1038/emmm.1999.7>
 12. Butt I.F., Saeed S.A., Waqar S.N., Aslam M. Synergistic interaction of epinephrine and calcium ionophore in platelet aggregation *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005; 17(2): 1–5.
 13. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Alberio L. Flow Cytometric Monitoring of Dynamic Cytosolic Calcium, Sodium, and Potassium Fluxes Following Platelet Activation. *Cytometry A*. 2020; 97(9): 933–944. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24017>
 14. Singh S., Malm C.J., Ramström S., Hesse C., Jeppsson A. Adrenaline enhances -рецепт platelet activation and aggregation in blood samples from ticagrelor-treated patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2(4): 718–25. <https://doi.org/10.1002/rth2.12149>
 15. Gołaszewska A., Misztal T., Kazberuk A., Rusak T. Study on the Mechanism of the Adrenaline-Evoked Procoagulant Response in Human Platelets. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(5): 2997. <https://doi.org/10.3390/ijms25052997>
 16. Gołaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis. *Front Physiol*. 2021; 12: 657881. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.657881>
 17. Singh S., Damén T., Nygren A., Shams Hakimi C., Ramström S., Dellborg M., Lindahl T.L. Adrenaline Improves Platelet Reactivity in Ticagrelor-Treated Healthy Volunteers. *Thromb Haemost*. 2019; 119(5): 735–43. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683461>
 18. Kawano Y., Katsuyama M., Nagata M., Obana M., Nakamatsu S. Anti-platelet Effect of Mirtazapine via Co-blocking of the 5-HT_{2A} and α ₂-Adrenergic Receptors on Platelets. *Biol Pharm Bull*. 2021; 44(2): 238–244. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00698>
 19. Saeed S.A., Rasheed H., Fecto F.A., Achakzai M.I., Ali R., Connor J.D. Signaling mechanisms mediated by G-protein coupled receptors in human platelets. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25(7): 887–92.
 20. Saeed S.A., Rasheed H. Calcium-dependent synergistic interaction of platelet activating factor and epinephrine in human platelet aggregation. *Acta Pharmacol Sin*. 2003; 24(1): 31–6.
 21. Rasheed H., Saeed S.A. Involvement of thromboxane A₂ and tyrosine kinase in the synergistic interaction of platelet activating factor and calcium ionophore A23187 in human platelet aggregation. *Exp Mol Med*. 2004; 36(3): 220–5. <https://doi.org/10.1038/emmm.2004.30>
 22. Cong Y., Wang L., Peng R., Zhao Y., Bai F., Yang C. Timosaponin AIII induces antiplatelet and antithrombotic activity via Gq-mediated signaling by the thromboxane A₂ receptor. *Sci Rep*. 2016; 6: 38757. <https://doi.org/10.1038/srep38757>
 23. Minuz P., Fumagalli L., Gaino S., Tommasoli R.M., Degan M. Rapid stimulation of tyrosine phosphorylation signals downstream of G-protein-coupled receptors for thromboxane A₂ in human platelets. *Biochem J*. 2006; 400(1): 127–34. <https://doi.org/10.1042/BJ20061015>
 24. Minuz P., Meneguzzi A., Fumagalli L., Degan M., Calabria S., Ferraro R. 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; 9: 1081. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01081>
 25. Khan N., Farooq A.D., Sadek B. Investigation of cyclooxygenase and signaling pathways involved in human platelet aggregation mediated by synergistic interaction of various agonists. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 3497–506. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84335>

Сведения об авторах:

Баринов Эдуард Федорович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Россия

Гиллер Дина Игоревна, ассистент каф. гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Россия

Ахундова Сабина Акбер кызы, ассистент каф. гистологии, цитологии, эмбриологии и молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Россия