

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

МАЛИНИН ЮРИЙ ЮРЬЕВИЧ

УДК 616.831-005.4-036.12-036.65-092

**ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ, МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА И ПИЕЛОНЕФРИТА ПОСЛЕ
КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Баринов Эдуард Фёдорович

Официальные оппоненты: **Золотухин Сергей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования

Михайличенко Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи

Енгенов Никос Михайлович, доктор медицинских наук, профессор Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, заведующий хирургическим отделением № 2

Ведущая организация: **Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики**

Защита состоится «21» февраля 2023 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « » января 2023 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

А. И. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Нефролитиаз остается важной проблемой урологии вследствие значительной распространенности, высокого риска возникновения гематурии, рецидивирования пиелонефрита, обструкции мочевыводящих путей (МВП), трудностей диагностики этих осложнений на ранних этапах развития и недостаточно эффективного консервативного лечения (Аляев Ю.Г. и соавт., 2016; Филимонов В.Б. и соавт., 2022; Bishop K. et al., 2020; Stritt K. et al., 2020). Появление эндоскопических технологий не избавило пациентов от таких послеоперационных осложнений как геморрагия, гематурия и развитие острого пиелонефрита (Бережной А.Г. и соавт., 2020; Feit L. et al., 2020; Itami Y. et al., 2021; Oskolkov SA, et al., 2022). До настоящего времени отсутствует концепция патогенеза гематурии после уретеролитотрипсии, хотя не вызывает сомнений дисрегуляция тромбоцитов (Тц) (Richter LA. et al., 2016; Mefford JM. et al., 2017; Sang Y., 2021). Установлено, что агрегация тромбоцитов (АТц) в значительной степени связана с их количеством и морфологией, чувствительностью рецепторного аппарата плазмолеммы к различным агонистам, состоянием внутриклеточных сигнальных путей (Gachet C. et al., 2020; Banerjee J. et al., 2022). Нельзя исключить влияние факторов риска нефролитиаза на изменение функциональной активности Тц. Вполне вероятно, что при активации ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем после контактной уретеролитотрипсии (КЛТ) возрастает активность АТ₁-рецептора и α_2 адренорецептора на клетках крови; развитие системной воспалительной реакции может сопровождаться активацией ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену на Тц. Данная гипотеза требует проверки. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация об участии Тц в нестабильной гематурии (Paternoster M. et al., 2020; Fahnhorst SE. et al., 2021)]. Можно ожидать, что исследование реактивности Тц позволит выделить группу пациентов с высоким риском развития макрогематурии после оперативного лечения нефролитиаза и определить дифференцированный подход к применению гемостатической терапии.

В раннем послеоперационном периоде развивается острый пиелонефрит, что может быть связано с техническими особенностями выполнения литотрипсии и наличием инфекции в МВП (Казмирчук А.В. и соавт., 2020; Agarwal DK. et al., 2020; Takahashi T. et al., 2022). Совершенствование тактики управления воспалительным процессом в стенке мочеточника сдерживается отсутствием теоретических знаний, касающихся механизмов регуляции трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а также трафика клеток крови в слизистой оболочке при наличии инфекции в МВП. Одним из методических подходов, позволяющих решить эту задачу, может быть анализ рецепторного аппарата клеток крови *in vitro* (Hammer A. et al., 2016; Wang W. et al., 2020; Devi S. et al., 2021). Можно предположить, что анализ активности рецепторов на Тц и лейкоцитах, регулирующих миграцию клеток при развитии воспалительной реакции, позволит воссоздать картину

патогенеза острого пиелонефрита на этапах консервативного и оперативного лечения пациентов с нефролитиазом.

До настоящего времени нет показаний к отмене нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до- и после КЛТ, в то же время недостаточно изучен вопрос о зависимости выраженности гематурии от изменения реактивности Тц при длительном и кратковременном ингибировании ЦОГ (Semen Kh. O. et al., 2020). Проведение консервативной терапии, включающей НПВП и антибиотики, для устранения или профилактики воспаления при хроническом обструктивном пиелонефрите (ХОПН), направлено, прежде всего, на подавление функциональной активности лейкоцитов и ограничения контаминации мочевыводящих путей (Skolarikos A., 2018). Как при этом изменяется функциональная активность Тц и влияет ли этот фактор на развитие гематурии у пациентов после КЛТ – это те вопросы, которые не получили должного отражения в литературе. Данная гипотеза приобретает особую актуальность, поскольку отсутствует понимание молекулярных механизмов, координирующих развитие острого пиелонефрита и выраженности гематурии у пациентов с нефролитиазом. Отсутствует понимание причин различия тяжести гематурии после КЛТ в различных отделах мочеточника. С нашей точки зрения (Баринов Э.Ф. и соавт., 2022) отличия выраженности гематурии связаны с особенностями регуляции элиминации конкрементов из разных отделов мочеточника в процессе литокINETической терапии (ЛКТ). В этом случае функциональная активность Тц (эффективность гемостаза после КЛТ) будет зависеть от спектра агонистов, участвующих в механизмах локальной (органной) и системной регуляции трафика конкремента в верхней и средней трети мочеточника. Расшифровка механизмов регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови при неэффективной ЛКТ у пациентов с различной локализацией конкрементов позволит разработать новые методы профилактики и лечения осложнений, связанных с проведением КЛТ в верхнем, среднем и нижнем отделах мочеточника.

Степень разработанности темы исследования. Патогенез геморрагии, гематурии и острого пиелонефрита после уретролитотрипсии, а также восстановления гемостаза и ограничения воспалительной реакции в МВП при длительном и кратковременном назначении НПВП; недостаточная информативность методов диагностики и прогнозирования гематурии, лейкоцитурии после КЛТ в разных отделах мочеточника при неэффективной ЛКТ являются актуальной областью фундаментальных исследований. Основными причинами развития осложнений после КЛТ считаются: характеристики конкремента и энергетического воздействия на них; наличие инфекции мочевыводящих путей (ИМП); сохранение фрагментов конкрементов в просвете мочеточника после малоинвазивного вмешательства; длительный дренаж МВП; пожилой возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний (П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкарь, 2016; Стецишин Р.В. и соавт., 2020; Lee C.C. et al., 2019; Ripa F. et al., 2022). В то же время верификация патогенетических факторов риска осложнений после КЛТ;

анализ внутриклеточной сигнализации, связанной с кластером активных рецепторов на клетках крови при нефролитиазе; установление информативных индикаторов функционального состояния Тц и лейкоцитов при длительной неэффективной ЛКТ и после КЛТ в разных отделах МВП, а также расшифровка механизмов регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови при назначении и отмене НПВП не получили должного отражения в литературе. Можно ожидать, что исследование патогенеза осложнений, механизмов гемостаза и супрессии острой воспалительной реакции в стенке мочеточника позволит контролировать и корректировать эффективность лечебных мероприятий у пациентов после КЛТ. В этом контексте анализ молекулярных механизмов регуляции агрегации Тц и формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА), обеспечивающих рекрутирование лейкоцитов из сосудистого русла после малоинвазивных оперативных вмешательств, является перспективным направлением современной патофизиологии.

Цель исследования – выявить факторы риска, изучить патогенез гематурии и пиелонефрита, установить молекулярные механизмы регуляции агрегации тромбоцитов и воспалительной реакции после КЛТ в верхнем и среднем отделах мочеточника при неэффективной ЛКТ.

Задачи исследования:

1. Проанализировать выраженность гематурии на этапе госпитализации пациентов с наличием конкрементов $11,2 \pm 0,9$ мм мм (min-max 8,0-30,0мм) в верхней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ.

2. Сопоставить активность рецепторов Тц с выраженностью гематурии в течение первых суток и через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника на фоне продолжающегося введения НПВП; оценить выраженность гематурии и установить молекулярные механизмы, регулирующие функцию Тц через 72ч и 7 суток после КЛТ и отмены НПВП у пациентов с неэффективной ЛКТ.

3. На основании анализа активности Тц установить механизмы регуляции компенсаторных и адаптационных механизмов тромбоцитарного звена гемостаза после КЛТ в верхней трети мочеточника при назначении и отмене НПВП у пациентов с неэффективной ЛКТ.

4. Верифицировать механизмы формирования ТЛА и рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла в слизистую МВП после КЛТ в верхней трети мочеточника при назначении и отмене НПВП на фоне ингибирования участка сигнализации ЦОГ-ТхА2 в клетках крови.

5. Изучить механизмы регуляции лейкоцитурии у пациентов с неэффективной ЛКТ после КЛТ в верхней трети мочеточника при назначении и отмене НПВП.

6. Сопоставить активность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора, пуриновых P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, А2А-рецептора, ТхА2-рецептора, ФАТ-рецептора, GPVI-рецептора Тц и выраженность гематурии через 24ч, 48ч, 72ч и 7 суток у пациентов с неэффективной ЛКТ при

локализации конкрементов размерами $11,8 \pm 1,3$ мм (min-max 6,0-28,0 мм) в средней трети мочеточника.

7. Проанализировать динамику индикаторов пиелонефрита (количество циркулирующих ТЛА и выраженность лейкоцитурии) через 24ч, 48ч, 72ч и 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника при назначении и отмене НПВП.

8. Исследовать молекулярные механизмы регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови при развитии пиелонефрита и гематурии после КЛТ в средней трети мочеточника.

Объект исследования: мочекаменная болезнь (МКБ 10 – Камни мочеточника N20.1).

Предмет исследования: результаты клинико-инструментальных методов исследования (ультразвуковое обследование, компьютерная томография почек); лабораторные показатели (микробиологический посев мочи, гематурия, лейкоцитурия, циркулирующие ТЛА); рецепторный аппарат клеток крови в базальных условиях и при связывании с агонистами в концентрации EC_{50} и EC_{10} (функциональная активность α_2 -адренорецептора, ангиотензинового AT_1 -рецептора, пуриновых $P2X_1$ - и $P2Y$ -рецепторов, аденозинового A_2A -рецептора, GxA_2 -рецептора, ФАТ-рецептора и $GPVI$ -рецептора Тц); взаимодействие рецепторов при компенсаторных и адаптационных реакциях клеток крови у пациентов после КЛТ при назначении и отмене НПВП.

Научная новизна полученных результатов. В работе впервые проведен комплексный анализ механизмов патогенеза геморрагий, гематурии и пиелонефрита путем сопоставления клинико-инструментальных данных, характеристик функционального состояния Тц и лейкоцитов. Впервые доказано, что клетки крови являются репрезентативной моделью для оценки выраженности гематурии и лейкоцитурии, а также исследования механизмов регуляции гемостаза и развития пиелонефрита после КЛТ. Разработанная модель прогнозирования выраженности гематурии при неэффективной ЛКТ на этапе госпитализации позволяет обеспечить персонафицированную оценку рисков прогрессирования послеоперационной геморрагии и гематурии. Впервые установлено, что снижение выраженности микрогематурии после КЛТ в верхней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ и сохранении введения НПВП связано с компенсаторными реакциями Тц, которые регулируются $P2X_1$ -рецептором, AT_1 -рецептором, α_2 -адренорецептором и ФАТ-рецептором; при отмене НПВП гемостаз обеспечивается адаптационными реакциями Тц, которые регулируются $GP VI$ -рецептором, α_2 -адренорецептором и AT_1 -рецептором, PY -рецепторами.

Впервые выявлена трансформация кластера рецепторов на клетках крови, регулирующих формирование ТЛА и лейкоцитурию, которая зависит от активности ЦОГ и отдела мочеточника, на котором выполняется КЛТ. Показано, что после КЛТ в верхней трети мочеточника и сохранении введения НПВП количество циркулирующих ТЛА и лейкоцитурия связаны с активностью α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и $P2X_1$ -рецептора; после

отмены НПВП стереотипными механизмами развития пиелонефрита являются стимуляция GPVI-рецептора и ФАТ-рецептора. В работе впервые описана функциональная активность рецепторного аппарата клеток крови у пациентов после КЛТ, выполненной в средней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ. Продемонстрирована роль ФАТ-рецептора, P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора в восстановлении гемостаза и реализации воспалительной реакции при назначении НПВП после КЛТ. Доказано, что усиление компенсаторной реакции Тц достигается благодаря синергизму P2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора. Впервые установлены молекулярные механизмы регуляции адаптационной реакции клеток крови при восстановлении активности ЦОГ, которые определяют эффективность агрегации и исход пиелонефрита после КЛТ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование способствовало созданию концепции патогенеза гематурии и пиелонефрита после малоинвазивных оперативных вмешательств на разных отделах мочеточника; позволило верифицировать механизмы регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови при ингибировании и восстановлении активности ЦОГ, а также обеспечило понимание роли внутриклеточной сигнализации системы рецепторов, связанных с G-белками (GPCR, G-protein [guanine nucleotide-binding protein]-coupled receptors) в механизмах эффективности гемостаза и развития пиелонефрита после КЛТ. На основании проведенного исследования активности рецепторов и сопряженных сигнальных путей клеток крови предложена система критериев для: диагностики и прогнозирования эффективности гемостаза и исхода пиелонефрита при нефролитиазе и после КЛТ; оценки влияния неэффективной ЛКТ на функциональную активность Тц и лейкоцитов; диагностики геморрагий, выраженности гематурии и пиелонефрита при нефролитиазе и после КЛТ; прогнозирования риска развития и прогрессирования осложнений после оперативных вмешательств в верхней и средней трети мочеточника; определения эффективности компенсаторных и адаптационных механизмов гемостаза и ограничения развития пиелонефрита; идентификации мишеней фармакологической коррекции с целью оптимизации гемостатической и противовоспалительной терапии после малоинвазивных оперативных вмешательств на МВП.

Результаты диссертационной работы, отражающие молекулярные механизмы нарушений тромбогенеза и развития пиелонефрита после малоинвазивных оперативных вмешательств на мочеточнике, могут быть внедрены в учебный процесс кафедр медико-биологического профиля.

Методология и методы исследования. Для решения сформулированных задач проведено открытое, когортное проспективное исследование. Этапы исследования включали изучение данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценку и интерпретацию полученных данных. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики

МКБ. По показаниям проведена антеградная перкутанная нефроуретеролитотрипсия (КЛТ) с использованием электроимпульсного литотриптера «Уролит» (ООО «МедЛайн», Россия), ультразвукового литотриптера Karl Storz CALCUSON (Германия), гольмиевого лазерного литотриптера KARL STORZ Calculase II (Германия) или их комбинация. При анализе гемограммы определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество лейкоцитов, оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Анализ крови выполнялся на гемоанализаторе ABX Pentra XL 80 HORIBA (Франция). Гемокоагулометрическое исследование проведено на анализаторе HUMACLOT Junior (Германия). Для оценки процесса рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла в ткани проводили микроскопию мазков крови, окрашенных по методу Паппенгейма; рассчитывали количество циркулирующих в крови ТЛА. Верификация выраженности гематурии и лейкоцитурии достигалась микроскопией осадка мочи; учитывали количество эритроцитов и лейкоцитов в поле зрения. Тц больных использовали в качестве модели для оценки функциональной активности α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A₂-рецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, TxA₂-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену IV типа. Оценку агрегации АТц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Анализ агрегатограмм проводили по следующим параметрам: амплитуда агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (Slope, %/мин); площадь под кривой (AUC, U). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов MedStat и MedCalc 18.10.2.

Положения, выносимые на защиту

1. На этапе госпитализации пациентов с локализацией конкрементов в верхней трети мочеточника информативным показателем прогнозирования выраженности гематурии является активность P2Y-рецепторов Тц.

2. После КЛТ в верхней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ и сохранении введения НПВП снижение микрогематурии связано через 24ч с активностью P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора, через 48ч – с активностью α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора. Через 72ч после КЛТ и отмены введения НПВП гемостаз регулируется GP VI-рецептором, α_2 -адренорецептором и AT₁-рецептором; через 7 суток – GP VI-рецептором, PY-рецепторами и AT₁-рецептором.

3. Развитие воспалительной реакции, связанное с формированием ТЛА, через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника контролируется активностью α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора. Через 72ч после КЛТ количество ТЛА сопряжено с активностью α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора, P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора и ФАТ-рецептора; через 7суток – с активностью GPVI-рецептора, P2Y-рецепторов, TxA₂-рецептора и ФАТ-рецептора.

4. Выраженность лейкоцитурии через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника при сохранении введения НПВП связана с активностью α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора. После отмены НПВП трафик лейкоцитов в слизистой МВП регулируется через 72ч после КЛТ активностью GPVI-рецептора, ФАТ рецептора, P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора; через 7 суток – активностью GPVI-рецептора, TxA2-рецептора, ФАТ-рецептора, P2X₁-рецептора и аденозинового A2A-рецептора.

5. Снижение гематурии после КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП обеспечивается стимуляцией P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, α_2 -адренорецептора и AT₁-рецептора. После отмены НПВП через 72ч после КЛТ гематурия ограничивается активностью P2Y-рецепторов, TxA2-рецептора и α_2 -адренорецептора; через 7 суток – P2Y-рецепторов, GPVI-рецептора, ФАТ-рецептора и TxA2-рецептора.

6. Поддержание воспалительной реакции после КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП зависит от формирования ТЛА, количество которых регулируется: через 24ч – ФАТ-рецептором, P2Y-рецепторами и α_2 -адренорецептором, через 48ч – P2Y-рецепторами, ФАТ-рецептором и AT₁-рецептором. Тяжесть лейкоцитурии через 24ч после КЛТ связана с активностью α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора, через 48ч – с активностью α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора и A2A-рецептора.

7. Ограничение пиелонефрита через 72ч после КЛТ в средней трети мочеточника и отмены НПВП обусловлено снижением количества ТЛА вследствие стимуляции α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и TxA2-рецептора; выраженность лейкоцитурии лимитируется активностью ФАТ-рецептора, α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов и A2A-рецептора. Через 7 суток формирование ТЛА ингибируется активностью P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора; тогда как лейкоцитурия ограничивается P2X₁-рецептором и TxA2-рецептором.

8. Прогностическим фактором ограничения гематурии после КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП является регистрация максимальных параметров агрегатометрии через 24ч при взаимодействии P2Y-рецепторов, α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора, через 48ч – P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора и ФАТ-рецептора. Фактором риска усиления воспалительной реакции является увеличение количества ТЛА *in vitro* через 24ч после КЛТ при взаимодействии α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора; через 48ч при взаимодействии ФАТ-рецептора и AT₁-рецептора, а также P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора.

9. Информативным показателем эффективности гемостаза после КЛТ в средней трети мочеточника при отмене НПВП являются параметры агрегатометрии через 72ч при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора; через 7 суток – при взаимодействии P2Y-рецепторов и GPVI-рецептора. Фактором риска острого пиелонефрита является увеличение количества ТЛА, воспроизводимое *in vitro* через 72ч при взаимодействии

P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора, ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора; через 7 суток – при взаимодействии P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора.

Степень достоверности полученных данных. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методик, соответствующих поставленным задачам, и применении корректных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными.

Апробация результатов исследований. Основные положения диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку на научных форумах: Українсько-Польському симпозіумі урологів (Львів, 2007); конференції «Малоінвазивні технології в урології» (Яремча, 2009); З'їзді асоціації урологів України (Київ, 2010); науково-практичній конференції «Інноваційні аспекти технологій в урології» (Київ, 2012); Всеукраїнської науково-практичної конференції «Урологія и нефрологія: вчера, сегодня, завтра» (Харьков, 2012); VI Российском конгрессе по эндоурологии и новым технологиям с международным участием (Санкт-Петербург, 2018); XI Международной научно-практической интернет-конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Донецк, 2020); IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2020); II Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье семьи как фактор демографической безопасности Донбасса» (Донецк, 2022).

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в результаты диссертационной работы является основным и заключается в самостоятельном обосновании научного направления, определении цели и задач исследования, разработке методических подходов и выборе методов исследования. Автором самостоятельно проведен сбор материала, выполнены малоинвазивные оперативные вмешательства на мочевыводящих путях, обобщены данные клинико-инструментального обследования пациентов с нефролитиазом. Трактовка данных агрегатометрии и лабораторных показателей проведена совместно с заведующим кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, д.мед.н., профессором Бариновым Э. Ф. Исследование рецепторного аппарата Тц и оценка ТЛА выполнены совместно с ассистентом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького – Перенесенко А. О. Написание всех разделов, анализ и теоретическое обобщение результатов, формулировка выводов принадлежат лично автору. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций. Материалы, положения и выводы кандидатской диссертации соискателя в данной работе не использовались.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 41 научная работа, в том числе: 28 статей в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 3 патента на полезные модели. 10 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 385 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», шести глав собственных исследований, раздела «Анализ и обсуждение результатов исследования», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающего 412 наименований (из них 24 отечественных и 388 – зарубежных источников). Диссертация содержит 42 таблицы и иллюстрирована 54 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование носило проспективный характер и включало 192 пациента с конкрементами верхней или средней трети мочеточника, которые находились на стационарном лечении в отделении рентген-ударно-волнового дистанционного дробления камней и эндоурологии ДОКТМО с 2020 по 2022 год. Дизайн исследования: 1-я группа включала 118 пациентов с локализацией конкрементов в верхней трети мочеточника. Средний размер конкремента составил $11,2 \pm 0,9$ мм (min-max 8,0-30,0мм). 2-я группа представлена 74 пациентами, у которых конкременты располагались в средней трети мочеточника; средний размер конкремента – $11,8 \pm 1,3$ мм (min-max 6,0-28,0мм). Межгрупповые сопоставления показали, что средний размер конкрементов, возраст пациентов, гендерная характеристика когорты больных не различались ($p > 0,05$). Критерии исключения: прием антиагрегантов и статинов в течение последних 6 месяцев; коагулопатия и тромбоцитопения; онкологическая патология; аневризма аорты; менструация; наличие стентов коронарных сосудов; острые и хронические воспалительные заболевания другой локализации.

Стандартная ЛКТ включала НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α_{1A} -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут), антибиотики (согласно антибиотикограмме) и спазмолитики (платифиллин, 12мг/сут; папаверин 120 мг/сут; дротаверин, 150 мг/сут; питофенона гидрохлорид, 15мг/сут + фенпивериния бромид, 0,3мг/сут). Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики МКБ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). В соответствии с поставленной целью в 1-ю группу включены пациенты, у которых на фоне стандартной ЛКТ в течение 7 суток по данным визуализационного контроля не произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в

среднюю треть мочеточника; во 2-й группу – пациенты, у которых локализация конкремента сохранялась в пределах средней трети мочеточника на протяжении 7 суток. Под эпидуральной анестезией с внутривенной седацией в положении на животе проведена антеградная перкутанная нефроуретеролитотрипсия (КЛТ) с использованием ригидного нефроскопа 24-26Fr Karl Storz, Германия. С целью минимизации времени операции и стандартизации почечного доступа после выполнения ретроградной уретеронефрографии конкременты мочеточника преднамеренно из мочеточника смещались в лоханку почки с помощью ригидного уретерореноскопа 8,5Fr R.Wolf (Германия). После операции в течении 2 суток сохранялась стандартная противовоспалительная терапия, включающая НПВП и антибиотики.

Точки исследования 1-3ч, 24ч, 48ч, 72ч и 7 суток после КЛТ. 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. Макрогематурия диагностировалась, если количество эритроцитов составляло $\frac{1}{2}$ и более поля зрения. Лейкоцитурию определяли при наличии 11 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; при этом выделяли легкую степень – 11-15 л/пз, среднюю – 16-25 л/пз и тяжелую степень лейкоцитурии – более 25 л/пз. Для оценки процесса рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла в ткани рассчитывали количество циркулирующих в крови ТЛА. Проводили микроскопию мазков крови, окрашенных по методу Паппенгейма; число ТЛА рассчитывали в процентном отношении на 100 клеток (в %).

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). На Тц исследовали функциональную активность α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A₂-рецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, ТxA₂-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену IV типа. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ и АДФ, ангиотензин-2 и аденозин, ангиотензин II, тромбоксан A₂, ФАТ и растворимый коллаген IV типа (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) в концентрациях EC₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50 % у здоровых лиц. Для определения индивидуальной способности НПВП ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) Тц предварительно инкубировали аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту. В работе также были использованы субпороговые концентрации агонистов, которые в контрольной группе (10 здоровых доноров) вызывали АТц на уровне 10 % (EC₁₀).

Обследование и лечение больных проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Комиссией по этическим вопросам и биоэтике (протокол №3 от

22.09.2022 г.) определено, что все научные исследования с участием людей осуществлялись согласно регламентированных биоэтических норм.

Анализ полученных результатов осуществлялся с помощью методов биostatистики. При проведении анализа использовались статистические пакеты MedStat и MedCalc. Оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (\bar{X}) или его медианы (Me) и соответствующей стандартной ошибки (m). Для качественных характеристик использовали показатель частоты признака (%) и стандартную ошибку ($m\%$). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик) и критерии Вилкоксона и Манна-Уитни (в случае отличия закона распределения от нормального и количественных характеристик), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков). Для оценки диагностической значимости показателей использовали ROC-анализ с определением площади ROC-кривой и диагностической чувствительности и специфичности в пакете MedCalc. Для выявления связи между признаками применяли методы множественного корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона r (в случае нормального закона распределения) или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального). Различие считалось статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. На этапе госпитализации пациентов 1-й группы выявлена средняя степень выраженности микрогематурии – $(26,0 \pm 3,7$ э/пз; 95% ДИ 18,2-33,8 э/пз). При анализе механизмов регуляции Тц обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, P2X₁-рецептора, ТхА2-рецептора, ФАТ-рецептора, GPVI-рецептора и АТ₁-рецептора, а также гипореактивность P2Y-рецепторов и А2А-рецептора. Анализ множественной корреляции выявил отрицательную связь между выраженностью гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ГТ-}\alpha_2\text{AP}} = -0,578$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ГТ-P2X1}} = -0,300$; $p < 0,05$), ТхА2-рецептора ($r_{\text{ГТ-ТхА2}} = -0,645$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ГТ-ФАТ}} = -0,524$; $p < 0,05$), GP VI-рецептора ($r_{\text{ГТ-GPVI-R}} = -0,683$; $p < 0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{\text{ГТ-AT1}} = -0,384$; $p < 0,05$) и P2Y-рецепторов ($r_{\text{ГТ-P2Y}} = -0,710$; $p < 0,05$). Имела место положительная связь между активностью P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора ($r_{\text{P2Y-}\alpha_2\text{AP}} = 0,718$; $p < 0,05$), ТхА2-рецептора ($r_{\text{P2Y-ТхА2}} = 0,533$; $p < 0,05$), GP VI-рецептора ($r_{\text{P2Y-GPVI}} = 0,606$; $p < 0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{\text{ГТ-AT1}} = 0,445$; $p < 0,05$). Сопряженность сигнальных путей, связанных с Gi- и Gq-белками, определяла характеристики агрегации Тц; ключевую роль в этом процессе играла активность P2Y-рецепторов, значения которой использовали для прогнозирования возможности потенцирования эффекта стимулированных рецепторов. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) на уровне 40 %. При значении показателя АДФcrit >40% возможна амплификация внутриклеточной сигнализации рецепторов, связанных с Gi- и Gq-белками, за

счет вовлечения аутокринной петли стимуляции P2Y-рецепторов, а при значении АДФcrit <40% – такая возможность отсутствует. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 84,6 % (95% ДИ 54,6 %-98,1 %) и специфичность – 87,5 % (95 % ДИ 47,6 % – 99,7 %). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,928 (95% ДИ 0,727 – 0,995).

Через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ и сохранении введения НПВП макрогематурия обнаружена у 6 (28,6 %) больных; выраженность микрогематурии увеличилась в 1,8 раза – до $75,6 \pm 2,1$ э/пз ($P < 0,001$; 95% ДИ 71,1-81,1 э/пз) по сравнению со сроком наблюдения 1-3ч после КЛТ. Учитывая динамику микрогематурии в течение первых суток после КЛТ можно констатировать, что эффективность компенсаторных механизмов гемостаза снижалась и данный факт связан с дисрегуляцией Тц. Анализ множественной корреляции позволил установить наличие отрицательной связи между выраженностью гематурии и активностью АТ₁-рецептора ($r_{ГТ-АТ} = -0,505$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{ГТ-P2X} = -0,557$; $p < 0,05$), α₂-адренорецептора ($r_{ГТ-α2AP} = -0,570$; $p < 0,05$). При этом имела место положительная корреляционная связь между активностью α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора, соответственно, $r_{α2AP-P2X} = 0,633$ ($p < 0,05$) и $r_{α2AP-АТ1} = 0,521$ ($p < 0,05$). Сохранялась положительная связь между выраженностью гематурии и активностью А2А-рецептора ($r_{ГТ-А2А} = 0,574$; $p < 0,05$). Проявилась отрицательная связь между активностью А2А-рецептора и P2Y-рецепторов, ТхА2-рецептора, соответственно, $r_{А2А-P2Y} = -0,529$ ($p < 0,05$), $r_{А2А-ТхА2} = -0,404$ ($p < 0,05$). Выявленная связь между выраженностью микрогематурии и активностью АТ₁-рецептора, P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора позволяет предположить их участие в регуляции тромбоцитарного звена гемостаза. При сравнении параметров агрегации установлено, что максимальный эффект наблюдался при взаимодействии P2X₁-рецептора и АТ₁-рецептора. Амплитуда, Slope и AUC при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и АТ₁-рецептора были выше, соответственно, на 67,7 %, 49,0 % и 32,4 % ($P < 0,001$) относительно таковых при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора.

Через 48ч после КЛТ на фоне введения НПВП сохранялась частота макрогематурии; выраженность микрогематурии уменьшилась на 25,7 % ($p < 0,001$), в среднем до $56,2 \pm 3,4$ п/з (95 % ДИ 48,6-63,7 п/з) по сравнению с таковой в предыдущий срок наблюдения. Реактивность α₂-адренорецептора повысилась на 14,8 % ($P < 0,001$) по сравнению со сроком наблюдения 24ч после КЛТ. Анализ множественной корреляции обнаружил наличие отрицательной связи между выраженностью гематурии и активностью α₂-адренорецептора ($r_{ГТ-α2AP} = -0,673$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{ГТ-P2X} = -0,593$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{ГТ-ФАТ} = -0,572$; $p < 0,05$) и PУ-рецепторов ($r_{ГТ-P2Y} = 0,555$; $p < 0,05$). При этом выявлены значимые связи между активностью α₂-адренорецептора и P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора (соответственно, $r_{α2AP-P2X} = 0,594$; $r_{α2AP-ФАТ} = 0,567$; $p < 0,05$), а также между активностью P2X₁-рецепторов и ФАТ-рецептора ($r_{АТ-α2AP} = 0,514$; $p < 0,05$). Увеличение

параметров агрегации Тц регистрировалось при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора. Следствием синергизма было увеличение значений площади под кривой AUC на 36,8 % (P<0,001) по сравнению с изолированной стимуляцией α_2 -адренорецептора. Таким образом, через 48ч после КЛТ на фоне ингибирования ЦОГ возникала гиперреактивность α_2 -адренорецептора, что сопровождалось его взаимодействием с P2X₁-рецептором и ФАТ-рецептором; в результате возрастала проагрегантная активность Тц и уменьшалась выраженность микрогематурии.

Через 72ч после КЛТ в верхней трети мочеточника при сохранении введения НПВП макрогематурия отсутствовала; микрогематурия соответствовала средней степени тяжести – 25,6±1,2 э/пз (95 % ДИ 23,1 – 28,1 э/пз), т.е. уменьшилась в 2,2 раза по сравнению со сроком наблюдения 48ч после КЛТ. Выявлена нормореактивность α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора, АТ₁-рецептора, ТхА2-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора, а также гипореактивность P2Y-рецепторов и А2А-рецептора. Анализ множественной корреляции выявил наличие отрицательной связи между выраженностью гематурии и активностью GP VI-рецептора ($r_{ГТ-GPVI-R} = -0,825$; p<0,05), α_2 -адренорецептора ($r_{ГТ-\alpha_2AP} = -0,784$; p<0,05), АТ₁-рецептора ($r_{ГТ-AT1} = -0,450$; p<0,05) и ТхА2-рецептора ($r_{ГТ-ТхА2} = -0,682$; p<0,05). Множественный корреляционный анализ обнаружил значимые связи между активностью GP VI-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{GPVI-\alpha_2AP} = 0,577$; p<0,05), АТ₁-рецептора ($r_{GPVI-AT} = 0,410$; p<0,05), а также между активностью α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора ($r_{\alpha_2AP-AT1} = 0,437$; p<0,05). Выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью А2А-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{A2A-\alpha_2AP-P2Y} = -0,571$; p<0,05).

Можно было предположить, что кластер рецепторов, включающий GP VI-рецептор, α_2 -адренорецептор и АТ₁-рецептор, участвуют в реализации адаптационных механизмов гемостаза через 24ч после отмены введения НПВП. Моделирование *in vitro* взаимодействия рецепторов в процессе усиления активности Тц подтвердило данную гипотезу. Установлено, что максимальный эффект агрегации Тц воспроизводился при взаимодействии пуриновых GPVI-рецептора и α_2 -адренорецептора, что может быть связано с ко-активацией участка сигнализации SFK–ФИ-3К.

Через 7 суток после КЛТ выявлена гиперреактивность GPVI-рецептора и ТхА2-рецептора; нормореактивность P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора и А2А-рецептора. По сравнению со сроком наблюдения 72ч после КЛТ, реактивность α_2 -адренорецептора снизилась на 16,7 % (P<0,001). Активность P2X₁-рецептора увеличилась на 6,5 %, GPVI-рецептора – на 8,7 %, АТ₁-рецептора – на 8,8 %, ФАТ-рецептора –9,3 %, активность ТхА2-рецептора – на 13,1 %, А2А-рецептора – на 24,8 % и P2Y-рецепторов – на 37,8 % (P<0,001).

Анализ множественной корреляции выявил наличие отрицательной связи между выраженностью гематурии и активностью GP VI-рецептора ($r_{ГТ-GPVI-R} = -0,778$; p<0,05), АТ₁-рецептора ($r_{ГТ-AT1} = -0,606$; p<0,05), ТхА2-

рецептора ($r_{ГТ-ТхА2} = -0,444$; $p < 0,05$); РУ-рецепторов ($r_{ГТ-Р2У} = -0,710$; $p < 0,05$), α_2 -адренорецептора ($r_{ГТ-\alpha_2АР} = -0,511$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{ГТ-Р2Х} = -0,377$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{ГТ-ФАТ} = -0,440$; $p < 0,05$). Установлены корреляционные связи между активностью GPVI-рецептора и ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора ($r_{GPVI-ФАТ} = 0,632$; $p < 0,05$; $r_{GPVI-ТхА2} = 0,422$; $p < 0,05$) и $r_{ФАТ-ТхА2} = 0,543$; $p < 0,05$), что свидетельствует об усилении активности ЦОГ в клетках крови через 7 суток после отмены НПВП, повышении активности лейкоцитов и их участии в деградации коллагена IV-типа базальной мембраны сосудов и уротелия. Выявлены корреляционные связи между активностью GPVI-рецептора и РУ-рецепторов ($r_{GPVI-Р2У} = 0,636$; $p < 0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{GPVI-АТ} = 0,535$; $p < 0,05$), а также между активностью РУ-рецепторов и АТ₁-рецептора ($r_{Р2У-АТ1} = 0,401$; $p < 0,05$), что отражает возможности взаимодействия данных рецепторов в адаптационных реакциях Тц. Изолированная стимуляция GPVI-рецептора и РУ-рецепторов воспроизводила сходные значения амплитуды АТц, Slope и AUC. Менее выраженный эффект агрегации регистрировался при связывании агониста с АТ₁-рецептором. При одновременной стимуляции GPVI-рецептора и Р2У-рецепторов отмечено увеличение значений амплитуды Slope и AUC, соответственно на 79,1 %, 55,9 % и 52,3% ($P < 0,001$), по сравнению с изолированной стимуляцией GPVI-рецептора (табл. 1). Данный факт свидетельствует, что в отдаленные сроки после отмены НПВП сигнализация посредством участка фосфолипаза С β – ФИ-3К (GP VI-рецептор) и через Gq-белок (АТ₁-рецептор) лежит в основе синергизма рецепторов при реализации адаптационных механизмов гемостаза.

Таблица 1 – Характеристика показателей агрегации Тц через 7 суток после КЛТ в верхней трети мочеточника при моделировании взаимодействия рецепторов Тц *in vitro* с использованием субпороговой дозы агонистов

Агонисты ЕС ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
Коллаген IV типа	16,3±0,9 (95% ДИ 14,3-18,3)	25,2±1,2 (95% ДИ 22,5-27,8)	33,1±1,3 (95% ДИ 30,0-36,2)
Коллаген IV типа + АДФ	29,2±0,9 (95% ДИ 27,5-30,9)	39,3±1,1 (95% ДИ 36,9-41,7)	50,4±2,3 (95% ДИ 45,5-55,2)
Коллаген IV типа + Ан-2	30,0±0,7 (95% ДИ 28,5-31,6)	35,1±1,1** (95% ДИ 33,1-37,2)	41,4±1,2*** (95% ДИ 38,9-44,0)
АДФ+ Ан-2	21,6±0,8*** (95% ДИ 19,9-23,3)	27,0±1,0*** (95% ДИ 24,9-29,1)	32,8±1,3*** (95% ДИ 30,1-35,6)

Примечание. **–различие значений показателя агрегатограммы при комбинации воздействия агонистов на уровне $p < 0,01$ по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов; ***– на уровне $p < 0,001$.

При анализе факторов риска и механизмов гематурии, возникающей после КЛТ, обращает на себя внимание корреляционная связь ($r_{ГТ-В}=0,540$; $p<0,05$) между выраженностью гематурии и возрастом пациентов, между размером конкремента и выраженностью гематурии ($r_{ГТ-РК}=0,488$; $p<0,05$); отрицательная связь между размером конкремента и активностью аденозинового А2А рецептора ($r_{РК-А2А} = -0,438$; $p<0,05$). Вызывает интерес корреляция между размером конкремента и активностью АТ₁-рецептора ($r_{РК-АТ1}=0,550$; $p<0,05$), что отражает предсуществующее влияние РАС на водно-электролитный гомеостаз при МКБ (Alexander R.T., McArthur E., 2017). Выявленная корреляционная связь между гематурией и тромбиновым временем ($r_{ГТ-ТВ} = -0,503$; $p<0,05$) свидетельствует о сохранении конечного этапа коагуляции крови у пациентов с МКБ после КЛТ. Анализ множественной корреляции выявил отрицательную связь между выраженностью гематурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{ГТ-\alpha_2AR} = -0,784$; $p<0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{ГТ-P2X} = -0,593$; $p<0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{ГТ-ФАТ} = -0,572$; $p<0,05$). Следовательно, на фоне ингибирования участка сигнализации ЦОГ-ТхА2 в Тц, снижение выраженности микрогематурии может быть связано с активацией САС и повышением уровня циркулирующих катехоламинов; при этом имело место взаимодействие α_2 -адренорецептора с пуриновым P2X₁-рецептором и ФАТ-рецептором (табл. 2).

Таблица 2 – Корреляционная матрица активности рецепторов Тц через 48ч после КЛТ при сохранении введения НПВП

Рецептор	GPVIR	α_2AR	ТхА2R	ФАТР	АТ ₁ R	P2YR	P2XR	A2AR
GPVIR		0,390						
α_2AR	0,390			0,567		0,473	0,594	
ТхА2R								
ФАТР		0,567				0,514		
АТ ₁ R								
P2YR		0,473					0,455	0,536
P2XR		0,594		0,514		0,455		
A2AR						0,536		

Примечание. Приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена, которые имеют статистически значимую разницу от 0 ($p < 0,05$).

Через 72ч после КЛТ (24ч после отмены НПВП) установлено наличие отрицательной связи между выраженностью гематурии и активностью GP VI-рецептора ($r_{ГТ-GPVI-R} = -0,825$; $p<0,05$), α_2 -адренорецептора ($r_{ГТ-\alpha_2AR} = -0,784$; $p<0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{ГТ-АТ1P} = -0,450$; $p<0,05$) и ТхА2-рецептора ($r_{ГТ-ТхА2} = -0,682$; $p<0,05$). Множественный корреляционный анализ позволил установить значимые связи между активностью GPVI-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{GPVI-\alpha_2AR} = 0,577$; $p<0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{GPVI-AT} = 0,410$; $p<0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{GPVI-ФАТ} = 0,532$; $p<0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{GPVI-P2X1} = 0,490$; $p<0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью А2А-рецептора и GPVI-рецептора ($r_{А2А-GPVI} = -0,393$; $p<0,05$). Следовательно, регуляция адаптационной реакции Тц обусловлена (а)

усилением влияния α_2 -адренорецептора, сигнализация которого связана с Gi-белком; (б) нивелированием роли P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора в индукции Тц; (в) стимуляцией GP VI-рецептора, АТ₁-рецептора и ТхА2-рецептора, сопряженных с участком сигнализации фосфолипаза С β –ФИ-3К, что предполагает возможность синергизма эффектов при взаимодействии данных рецепторов.

Через 7 суток после КЛТ (120 ч после отмены НПВП) при функционировании адаптационных механизмов гемостаза установлено (табл. 3) появление связи GPVI-рецептора с ТхА2-рецептором, а также – между активностью ФАТ-рецептора и ТхА2-рецептора. Выявлена корреляционная связь между активностью GPVI-рецептора и PУ-рецепторов). Взаимосвязь между активностью GPVI-рецептора и АТ₁-рецептора усилилась, а с α_2 -адренорецептором снизилась. Таким образом, повышение эффективности адаптационных механизмов гемостаза, связано не только со стимуляцией GPVI-рецептора, но и расширением спектра взаимодействующих с ним рецепторов. Обращает на себя внимание наличие связи ТхА2-рецептора с α_2 -адренорецептором и P2-пуриновыми рецепторами. Возможность взаимодействия ТхА2-рецептора и α_2 -адренорецептора с целью повышения агрегации Тц, обработанных ингибитором ЦОГ, подтверждена (Minuz P., Fumagall L., 2006); эффект связан с фосфорилированием тирозина и активацией пути Rho/Rho-киназа.

Таблица 3– Корреляционная матрица активности рецепторов Тц через 7 суток после КЛТ и отмены введения НПВП.

Показатель	GPVIR	α_2 AR	ТхА2R	ФАТR	АТ ₁ R	P2YR	P2XR	A2AR
GPVIR		0,462	0,571	-0,700	0,535	0,636	0,490	-0,636
α_2 AR	0,462		0,533		0,736	0,393	0,305	-0,571
ТхА2R	0,571	0,533		0,632		0,422	-0,595	-0,493
ФАТR	-0,700		0,632		-0,569	0,533	0,518	-0,460
АТ ₁ R	0,535	0,736		-0,569		0,401		0,357
P2YR	0,636	0,393	0,422	0,533	0,401			-0,555
P2X-R	0,490	0,305	-0,595	0,518				
A2AR	-0,636	-0,571	-0,493	-0,460	0,357	-0,555		

Примечание. Приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена, которые имеют статистически значимую разницу от 0 ($p < 0,05$).

Наличие корреляционной связи между активностью ТхА2-рецептора и ФАТ-рецептора свидетельствует, что эти агонисты находятся на пересечении множества сигнальных путей, позволяющих модулировать процессы гемостаза и развитие воспаления (Lordan R., Tsoupras A., 2021). В то же время наличие отрицательной корреляции между активностью ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора подтверждает возможность ограничения воспалительной реакции, индуцированной ФАТ при повышении синтеза Ан-2 (Sato A., Yoko Yamazumi I., 2015). Вероятно, взаимодействие ТхА2-рецептора, ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора представляет собой важный механизм контроля развития воспаления после отмены НПВП. Наличие отрицательной

корреляционной связи между активностью АТ₁-рецептора и выраженностью гематурии через 72ч и 7 суток после КЛТ, соответственно, $r_{72ч} = -0,450$ ($p < 0,05$) и $r_{7сут} = -0,606$ ($p < 0,05$) позволяет рассматривать возможность как прямого, так и опосредованного влияния Ан-2 на тромбогенез. В настоящее время считается доказанным существование функциональной перекрестной связи между сигнальным путем АТ₁-рецептора и другими сигнальными путями (Kawai T. et al., 2017), отражением чего может быть корреляционная связь между активностью АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецептора и GPVI-рецептора. Через 72ч после КЛТ сила связи составила, соответственно, $r_{AT1-P-\alpha2AP} = 0,437$ ($p < 0,05$) и $r_{AT1-GPVI} = 0,390$ ($p < 0,05$); через 7 суток коэффициенты корреляции возросли, соответственно, до $r_{AT1-P-\alpha2AP} = 0,736$ ($p < 0,05$), ($r_{AT1-GPVI} = 0,535$; $p < 0,05$). Представляет интерес и корреляционная связь между активностью АТ₁-рецептора и пуриновых P2Y-рецепторов, которая появилась через 7 суток после КЛТ, поскольку подтверждается возможность гетеродимеризации между этими рецепторами, следствием чего является появление «cross-talk» между путями сигнализации (Nishimura A, Sunggir C., 2017). Наличие связи между активностью АТ₁-рецептора и аденозинового А2А-рецептора через 7 суток после КЛТ отражает включение защитного механизма, связанного с усилением продукции аденозина при повышении активности РАС. Появление связи между P2Y-рецепторами и ФАТ-рецептором отражает роль «cross-talk» механизма в реактивации десенситизированных рецепторов на клетках крови (Gabl M., Holdfeldt A., 2017). Выявленная корреляционная связь между активностью P2Y-рецепторов и GPVI-рецептора свидетельствует о синергизме, обеспечивающем восстановление функциональной активности Тц после отмены ингибирования ЦОГ. Ранее (Lecut Ch., Schoolmeester A., 2004) доказали, что АДФ способен усиливать тромбогенный эффект коллагена, связанный с активацией интегринов $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha IIb\beta 3$. Восстановление гемостаза может воспроизводиться и путем взаимодействия P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора ($r_{P2Y-GPVI} = 0,393$; $p < 0,05$). В основе данного механизма может лежать ингибирование пути связанного с цАМФ сигнализацией и активация пути ФИ-3K/Akt (Martin A., Zlotnik D., 2020). Корреляционная связь P2X₁-рецепторов и α_2 -адренорецептора подтверждает факт синергического взаимодействия между АТФ и катехоламинами в усилении агрегации Тц, что предполагает протромботическую роль АТФ при стрессе (Birk A.V., Leno E., 2003). Взаимосвязь между активностью P2X₁-рецепторов и ФАТ-рецептора может быть индикатором активации и рекрутирования нейтрофилов при микробной инвазии (Quiroga J., Alarcón P., 2020). Связь активности P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора подтверждает, что повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ при стимуляции P2X₁-рецептора может потенцировать проагрегантный эффект коллагена. Наличие корреляционной связи между активностью А2А-рецептора и выраженностью гематурии, вероятно, связано с поддержанием физиологического уровня внутриклеточного цАМФ, следствием чего может быть ингибирование агрегации Тц и вазодилатация (Wolska N., Rozalski M. 2019). Негативное влияние нуклеозидной сигнализации на адаптационные

механизмы гемостаза проявляется наличием отрицательной корреляционной связи между (а) активностью А2А-рецептора и GPVI-рецептора. Ингибирующее влияние А2А-рецептора на передачу сигналов с GPVI-рецептора в Тц, частично опосредуется за счет подавления действия ТхА2; эффект отменяется при высоких концентрациях коллагена (Clark J.C. et al., 2019); (б) активностью А2А-рецептора и P2Y-рецептора. В тоже время, наличие отрицательной корреляционной связи между активностью А2А-рецептора и ФАТ-рецептора может рассматриваться как функциональная обратная связь, ограничивающая взаимодействие Тц и лейкоцитов (формирование ТЛА) в процессе воспаления (Flamand N., Lefebvre J., 2006).

Анализ активности рецепторов на Тц и лейкоцитах, модулирующих взаимодействие и миграцию клеток крови из сосудистого русла, позволяет воссоздать картину патогенеза пиелонефрита на этапах консервативного и оперативного лечения пациентов с нефролитиазом. Чувствительным индикатором воспалительной реакции является количество циркулирующих ТЛА. У здоровых лиц количество ТЛА в крови составило $5,5 \pm 0,3$ % (95 % ДИ 4,7-6,3 %), тогда как у пациентов с нефролитиазом на момент госпитализации после неэффективной ЛКТ численность циркулирующих агрегатов возросла в 2,2 раза ($P < 0,001$). Через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника количество ТЛА не изменилось; через 48 ч – снизилось (первая волна) на 25,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и через 72 ч восстанавливалось до предшествующего уровня (рис. 1а). Через 7 суток после КЛТ наблюдалась вторая волна снижения количества ТЛА (на 15,2 %; $P < 0,001$ по сравнению со сроком наблюдения 72ч). Таким образом, на фоне применения НПВП после КЛТ наблюдалось постепенное снижение количества ТЛА, следствием чего может быть ограничение количества лейкоцитов, рекрутированных из сосудистого русла в слизистую оболочку мочеточника для поддержания воспаления в стенке МВП.

Через 24 ч после КЛТ в верхней трети мочеточника лейкоцитурия уменьшилась на 19,4 % ($p < 0,001$), по сравнению с таковой на момент госпитализации, и соответствовала средней степени выраженности ($17,5 \pm 0,8$ п/з; 95 % ДИ 15,8-19,3 п/з) (рис. 1б). Через 48ч лейкоцитурия снизилась на 22,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и соответствовала легкой степени выраженности. Через 72ч после КЛТ имело место повышение выраженности лейкоцитурии на 46,3 % ($p < 0,001$), т.е. происходило восстановление тяжести пиелонефрита, связанное с отменой НПВП. Через 7 суток лейкоцитурия уменьшалась на 21,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

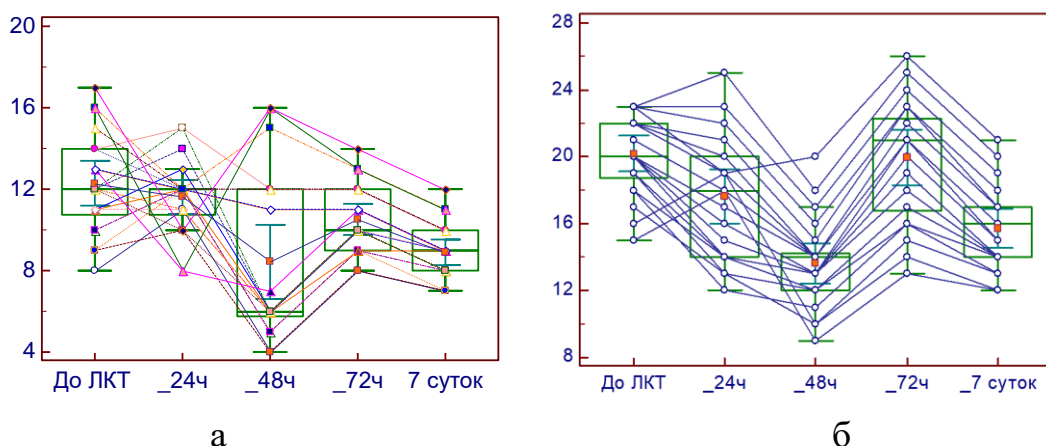


Рисунок 1 – Динамика циркулирующих ТЛА (а) и лейкоцитурии (б) после КЛТ. По оси ординат: а – количество ТЛА (%), б – выраженность лейкоцитурии (количество лейкоцитов в п/з); по оси абсцисс – срок наблюдения.

При анализе механизмов регуляции функции клеток крови необходимо учитывать особенности внутриклеточной сигнализации, связанные с функционированием участка ЦОГ-ТхА2 при введении и отмене НПВП. Так, при ингибировании синтеза ТхА2 в клетках крови включаются компенсаторные механизмы, направленные на стимуляцию Тц, что может проявляться изменением количества ТЛА. Через 48ч после КЛТ имелась связь между количеством ТЛА и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha_2\text{AP}} = 0,531$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,400$; $p < 0,05$) и $P2X_1$ -рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2X1}} = 0,480$; $p < 0,05$). Выявленная корреляционная связь между активностью α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора, $P2X_1$ -рецептора, соответственно $r_{\alpha_2\text{AP-ФАТ}} = 0,645$ ($p < 0,05$) и $r_{\alpha_2\text{AP-P2X1}} = 0,466$ ($p < 0,05$) позволяет рассматривать САС как фактор риска активации лейкоцитов в результате как прямой стимуляции адренорецепторов на лейкоцитах, так и посредством паракринной стимуляции активированными Тц.

Через 72ч после КЛТ (24ч после отмены НПВП) выявлена корреляционная связь между количеством ТЛА и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha_2\text{AP}} = 0,754$; $p < 0,05$), $GPVI$ -рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}} = 0,513$; $p < 0,05$), $P2X_1$ -рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2X1}} = 0,404$; $p < 0,05$), AT_1 -рецептора ($r_{\text{ТЛА-AT1}} = 0,640$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,712$; $p < 0,05$). Следовательно, после отмены НПВП: (а) расширяется спектр рецепторов ($GPVI$ -рецептор, $P2X_1$ -рецептор, AT_1 -рецептор и ФАТ-рецептор), принимающих участие в формировании ТЛА; (б) усиливается влияние катехоламинов во взаимодействии клеток крови. Причиной усиления активности Тц и лейкоцитов может быть ко-активация α_2 -адренорецептора с AT_1 -рецептором ($r_{\alpha_2\text{AP-AT1}} = 0,730$; $p < 0,05$), $GPVI$ -рецептором ($r_{\alpha_2\text{AP-GPVI}} = 0,577$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептором ($r_{\alpha_2\text{AP-ФАТ}} = 0,428$; $p < 0,05$). Через 7суток после КЛТ (120ч после отмены НПВП, поздняя стадия восстановления функциональной активности клеток крови) сохранялась корреляционная связь между количеством ТЛА и лейкоцитурией ($r_{\text{ТЛА-}\alpha_2\text{AP}} = 0,768$; $p < 0,05$) Проявлялись корреляционные связи

между количеством ТЛА и активностью GPVI-рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}} = 0,546$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторов ($r_{\text{ТЛА-P2Y}} = 0,624$; $p < 0,05$), TxA2-рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2Y}} = 0,517$; $p < 0,05$); отрицательная связь имела место между количеством ТЛА и активностью аденозинового A2A-рецептора ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,539$; $p < 0,05$). Таким образом, через 7 суток после КЛТ: (а) формирование ТЛА связано с активацией GPVI-рецептора, P2Y-рецепторов, TxA2-рецептора, ФАТ-рецептора и лимитировалось стимуляцией аденозинового A2A-рецептора; (б) защитная реакция, направленная на ограничение количества ТЛА, обусловлена снижением активности α_2 -адренорецептора и нивелированием влияния P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора на функцию клеток крови. В случае с α_2 -адренорецептором причиной десенситизации рецептора может быть влияние A2A-рецептора ($r_{\alpha_2\text{AP-A2A}} = -0,600$; $p < 0,05$).

Анализ молекулярных механизмов, регулирующих трафик лейкоцитов в слизистой МВП, через 48ч после КЛТ выявил связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ЛУ-}\alpha_2\text{AP}} = 0,383$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,341$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,502$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание корреляционная связь между возрастом и активностью ФАТ-рецептора, α_2 -адренорецептора, соответственно, $r_{\text{В-ФАТ}} = 0,411$ ($p < 0,05$) и $r_{\text{В-}\alpha_2\text{AP}} = 0,317$ ($p < 0,05$), а также между активностью ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора ($r_{\text{ФАТ-P2X1}} = 0,429$; $p < 0,05$). Сохранение нормореактивности ФАТ-рецептора, P2X₁-рецептора и связь активности этих рецепторов с лейкоцитурией отражает значимость «остаточной» реактивности ЦОГ лейкоцитов и Тц в механизмах взаимодействия клеток крови. Наличие связи между выраженностью лейкоцитурии и количеством ТЛА ($r_{\text{ЛТ-ТЛА}} = 0,488$; $p < 0,05$) свидетельствует о синхронизации обоих процессов воспалительной реакции, т.е. когда для увеличения эффективности защитной реакции при инвазии микроорганизмов в слизистую МВП необходимо восполнять пул лейкоцитов в периваскулярном инфильтрате (Kurts Ch., Ginhoux F., 2020). Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП выявлена связь между выраженностью лейкоцитурии, активностью GPVI-рецептора, ФАТ рецептора, пуринового P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора (соответственно, $r_{\text{ЛУ-GPVI}} = 0,455$; $r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,509$; $r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,620$ и $r_{\text{ЛУ-}\alpha_2\text{AP}} = 0,461$; $p < 0,05$), что позволяет конкретизировать спектр рецепторов и внутриклеточных сигнальных путей, индуцирующих лейкоцитурию после КЛТ при восстановлении активности ЦОГ. Через 7суток после КЛТ отмечено снижение лейкоцитурии ($p < 0,05$), что проявлялось уменьшением силы корреляционной связи между выраженностью лейкоцитурии и гематурии ($r_{\text{ЛУ-ГТ}} = 0,447$; $p < 0,05$). Сохранялись корреляционные связи между выраженностью лейкоцитурии и активностью GPVI ($r_{\text{ЛУ-GPVI}} = 0,588$; $p < 0,05$), TxA2-рецептора ($r_{\text{ЛУ-TxA2}} = 0,640$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,707$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,490$; $p < 0,05$); отрицательная связь поддерживалась между лейкоцитурией и активностью A2A-рецептора ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,654$; $p < 0,05$). Можно рассчитывать, что исследование молекулярных механизмов разных этапов воспалительной реакции в МВП после КЛТ в верхней трети

мочеточника позволит усовершенствовать профилактику и лечение острого пиелонефрита.

До настоящего времени отсутствует концепция формирования и не изучены компенсаторные и адаптационные механизмы гемостаза после КЛТ в средней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ. *Гипотеза* – длительное назначение ЛКТ, которое не завершилось элиминацией конкремента средних размеров из мочеточника, может повлиять на компенсаторные механизмы тромбоцитарного звена гемостаза, что создает риски геморрагии и макрогематурии после КЛТ.

На этапе госпитализации (9 суток предшествующей ЛКТ)) выявлена средняя степень микрогематурии – $32,7 \pm 1,0$ э/пз (95 % ДИ 30,5-38,9 э/пз); лейкоцитурия соответствовала среднему уровню тяжести – $16,1 \pm 0,6$ л/пз (95 % ДИ 14,9-17,2 л/пз). При исследовании Тц выявлена гиперреактивность АТ₁-рецептора, Р2У-рецепторов, ТхА2-рецептора, α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора, Р2Х₁-рецептора и ФАТ-рецептора, а также гипореактивность А2А-рецептора. Наличие высокой активности ТхА2-рецептора на этапе госпитализации отражает сохранение активности ЦОГ в клетках крови и свидетельствует о низкой эффективности НПВП. Анализ множественной корреляции выявил отрицательную связь между выраженностью гематурии и активностью Р2У-рецепторов, GP VI-рецептора, АТ₁-рецептора, ТхА2-рецептора (соответственно, $r_{ГТ-АДФ} = -0,520$; $r_{ГТ-GPVI-R} = -0,641$; $r_{ГТ-АТ1} = -0,511$; $r_{ГТ-ТхА2} = -0,517$; $p < 0,05$), что отражает участие сигнальных путей Тц, связанных с активацией фосфоинозитол-3киназы (ФИЗК) посредством Gi-, Gq-, G₁₃-белков, в стимуляции тромбогенеза.

В течение первых суток после КЛТ в средней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ выявлено увеличение микрогематурии от средней до тяжелой степени выраженности. Так, через 1-3 ч после оперативного вмешательства у 4 (20 %) пациентов имела место макрогематурия; микрогематурия возросла в 2,2 раза – до $72,6 \pm 1,6$ э/пз ($P < 0,001$), по сравнению с таковой на этапе госпитализации. Через 24ч после КЛТ макрогематурия обнаружена у 10 (50 %) больных; выраженность микрогематурии увеличилась на 12,8 % ($P < 0,001$) по сравнению с предшествующим сроком наблюдения. Усиление микрогематурии связано с (а) ингибированием ЦОГ и снижением паракринной стимуляции ФАТ-рецепторов Тц; (б) десенситизацией α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора и АТ₁-рецептора; (в) восстановлением до физиологических значений активности А2А-рецептора, модулирующего антиагрегантный эффект. Моделирование *in vitro* механизмов регуляции компенсаторных реакций Тц позволило установить, что максимальный эффект агрегации воспроизводился при взаимодействии пуриновых Р2Х₁- и Р2У-рецепторов. В основе данного эффекта может лежать ко-активации внутриклеточных сигнальных систем, связанных с повышением уровня Ca^{2+} и функционированием трансдукторов, расположенных ниже Gq-белка. Взаимодействие указанных рецепторов воспроизводило более выраженный потенцирующий эффект, чем одновременная стимуляция Р2У-рецепторов и α_2 -адренорецептора или Р2Х₁-рецептора и α_2 -адренорецептора. Через 48ч

после КЛТ, при сохранении введения НПВП, выявлено снижение выраженности микрогематурии на 36,1 % – до $52,3 \pm 1,1$ п/з ($P < 0,001$; 95 % ДИ 50,0-54,7 э/пз) по сравнению с таковой через 24ч после оперативного вмешательства; у 3 (15 %) пациентов сохранялась макрогематурия. Не выявлено статистически значимых изменений активности P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора и GPVI-рецептора. Активность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора и P2X₁-рецептора возросла, соответственно, на 16,1 %, 41,3 % и 25,8 % ($p < 0,05$), по сравнению с предшествующим сроком наблюдения. Активность А2А-рецептора повысилась на 14,1 % ($p < 0,05$), при этом достигался уровень нормореактивности. Моделирование *in vitro* продемонстрировало, что максимальный эффект агрегации Тц воспроизводился при синергизме P2X₁-рецептора и α_2 -адренорецептора; минимальный эффект – при взаимодействии АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора.

Можно предположить, что через 72ч после КЛТ (24ч после отмены НПВП) восстанавливается синтез ТхА2 и оптимизируется сеть внутриклеточной сигнализации, регулирующие адаптационные реакции клеток крови. По сравнению с предыдущим сроком наблюдения микрогематурия снижалась на 32,7 % – до $35,2 \pm 0,9$ п/з ($P < 0,001$). При этом обнаружена гиперреактивность пуриновых P2Y-рецепторов, ТхА2-рецептора и α_2 -адренорецептора; нормореактивность АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора, P2X₁-рецептора, GPVI-рецептора и А2А-рецептора. Наличие отрицательной корреляционной связи между выраженностью гематурии и активностью ТхА2-рецептора ($r_{ГТ-ТхА2} = -0,605$; $p < 0,05$) свидетельствует об участии сигнальных путей, связанных с Gq- и G₁₃-белками, в стимуляции тромбогенеза после восстановления активности ЦОГ. Выявленная корреляционная связь P2Y-рецепторов, ТхА2-рецептора и α_2 -адренорецептора ($p < 0,05$) позволяет предположить их участие в регуляции функции Тц на фоне восстановления активности ЦОГ в Тц. Наиболее выраженный эффект синергизма воспроизводился при взаимодействии пуриновых P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора. Полученные результаты свидетельствуют, что (а) при возобновлении функционирования системы ЦОГ-ТхА2 восстанавливается внутриклеточная сигнализация АДФ, который является более сильным агонистом, чем АТФ; (б) устанавливается взаимодействие рецепторов, позволяющих обеспечить усиление проагрегантного эффекта агонистов; (в) синергизм достигается благодаря увеличению скорости процессов «outside-inside» и «inside-outside» (показатель Slope агрегатограмм), обеспечивающих аутокринную стимуляцию Тц, вследствие чего возрастает количество Тц, вовлечённых в процесс агрегации (AUC агрегатограмм).

Прикладной аспект исследования тромбоцитарного звена гемостаза через 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника связан с процессами репарации уротелия и ремоделирования слизистой МВП, рисками поддержания гематурии и развития острого пиелонефрита. По сравнению с предыдущим сроком наблюдения выявлено снижение выраженности микрогематурии в 6,9 раза ($P < 0,001$) до $5,1 \pm 0,4$ п/з. Наличие положительной

корреляционной связи между выраженностью гематурии и активностью ФАТ-рецептора ($r_{ГТ-ФАТ}=0,737$; $p<0,05$) свидетельствует об участии лейкоцитов в патогенезе гематурии. По сравнению со сроком наблюдения 72ч после КЛТ имело место снижение активности АТ₁-рецептора на 5,9 % ($p<0,05$) и α_2 -адренорецептора на 12,0 % ($P<0,001$), А2А-рецептора на 15,0 % ($P<0,001$). Не выявлено статистически значимых изменений активности P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и ТхА2-рецептора. Активность ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора возросла, соответственно, на 12,9 % и 12,6 % ($P<0,001$). Выявленная взаимосвязь активности ФАТ-рецепторов, ТхА2-рецептора P2Y-рецепторов и GP VI-рецептора позволяет предположить их участие в адаптационных механизмах поддержания гемостаза. Моделирование *in vitro* взаимодействия рецепторов Тц подтвердило эту гипотезу. Максимальный эффект агрегации Тц воспроизводился при взаимодействии GPVI-рецептора и P2Y-рецепторов; данный эффект может осуществляться вследствие ко-активации фосфолипазы С β и/или ФИ-3К. При одновременной стимуляции GPVI-рецептора и P2Y-рецепторов отмечено увеличение значений амплитуды, Slope и AUC, соответственно на 79,1 %, 55,9 % и 52,3 % ($P<0,001$), по сравнению с изолированной стимуляцией GPVI рецептора. Менее выраженный эффект синергизма проявлялся при стимуляции GPVI-рецептора и ТхА2-рецептора, а также P2Y-рецепторов и ТхА2-рецептора.

Патогенез пиелонефрита после КЛТ в средней трети мочеточника при неэффективной ЛКТ не получил должного отражения в литературе. В контексте анализа компенсаторных реакций клеток крови, связанных с ингибированием ЦОГ, представляют интерес две точки исследования: 1-3ч после введения НПВП, поскольку индивидуальная активность фермента может варьировать, и 24ч – когда устанавливается стабильный остаточный уровень активности фермента. Через 1-3ч после КЛТ и ведения НПВП количество циркулирующих ТЛА возросло на 13,0 % ($P<0,05$) и лейкоцитурия увеличилась на 37,7 % ($P<0,001$), по сравнению с этапом госпитализации. При этом выявлена гиперреактивность ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора и АТ₁-рецептора; нормореактивность α_2 -адренорецептора, P2Y-рецепторов и А2А-рецептора; гипореактивность P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора. Через 24 ч после введения НПВП количество ТЛА и лейкоцитурия возросли, соответственно, на 16,3 % и 12,0 % ($P<0,001$) относительно таковых показателей через 1-3ч. Анализ множественной корреляции выявил связь количества ТЛА с активностью ФАТ-рецептора ($r_{ТЛА-ФАТ} = 0,559$; $p<0,05$), α_2 -адренорецептора ($r_{ТЛА-\alpha_2AP} = 0,531$; $p<0,05$) и P2Y-рецепторов ($r_{ТЛА-P2Y} = 0,694$; $p<0,05$). Обнаружена положительная связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью P2X₁-рецептора ($r_{ЛУ-P2X} = 0,485$; $p<0,05$); увеличивалась сила связи между лейкоцитурией и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{ЛУ-\alpha_2AP} = 0,618$; $p<0,05$); снижалась связь с активностью ФАТ-рецептора ($r_{ЛУ-ФАТ} = 0,579$; $p<0,05$). Через 48ч после КЛТ отмечено снижение количества ТЛА на 7,4 % ($p<0,001$) и лейкоцитурии – на 26,2 % ($p<0,001$), по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Выявлена

гипореактивность ТхА2-рецептора; гиперреактивность – P2Y-рецепторов и А2А-рецептора; нормореактивность P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора, GPVI-рецептора и α₂-адренорецептора (табл. 4).

Таблица 4 – Индуцированная агрегация тромбоцитов через 48ч после КЛТ в средней трети мочеточника

Агонист EC ₅₀	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Min –Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АДФ	57,0±0,9	49,0-62,0	55,1	58,9
АТФ	54,3±1,0	48,0-62,0	52,2	56,5
Ан-2	53,2±0,9***	45,0-60,0	50,4	54,3
ФАТ	52,2±0,9***	47,0-59,0	50,4	54,0
Коллаген	50,1±0,8	44,0-56,0	48,5	51,8
Адреналин	47,4±1,2***	39,0-55,0	45,0	49,8
ТхА2	40,9±0,8***	35,0-46,0	39,3	42,6
Аденозин	59,0±1,0	52,0-64,0	56,9	61,2

Примечание. *** – статистически значимое различие значений АТц на уровне $p < 0,001$ относительно эффекта АДФ

По сравнению с предыдущим сроком наблюдения снизилась активность ТхА2-рецептора на 16,4 % ($P < 0,001$), ФАТ-рецептора на 10,5 % ($P < 0,001$) и α₂-адренорецептора – на 17,0 % ($P < 0,001$). Возросла активность пуриновых P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора и А2А-рецептора, соответственно, на 5,0 % ($P < 0,05$), 6,1 % ($P < 0,05$) и 4,8 % ($P < 0,05$), АТ₁-рецептора – на 8,3 % ($P < 0,01$) и GPVI-рецептора – на 9,6 % ($P < 0,001$). Следовательно, через 48ч после введения НПВП активность ЦОГ снизилась до порогового уровня, при котором чувствительность ТхА2-рецептора находилась в диапазоне гипореактивности (рис. 2).

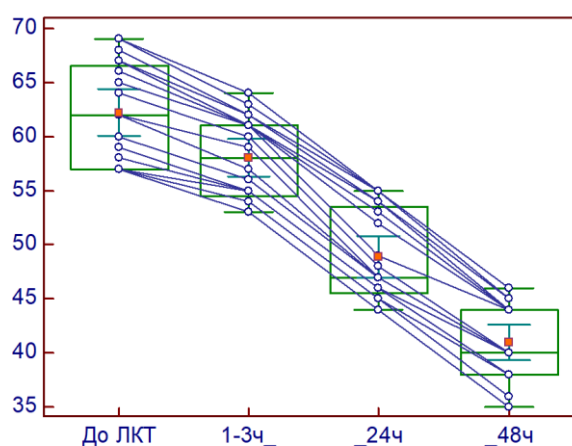


Рисунок 2 – Динамика реактивности ТхА2-рецептора тромбоцитов у пациентов с КЛТ в средней трети мочеточника при назначении НПВП. По оси ординат – агрегация тромбоцитов (%); по оси абсцисс – срок наблюдения

Анализ множественной корреляции свидетельствует о сохранении связи ТЛА с активностью ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,643$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторов ($r_{\text{ТЛА-P2Y}} = 0,682$; $p < 0,05$) а также отрицательной связи между количеством ТЛА и активностью A2A-рецептора ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,511$; $p < 0,05$). Обнаружена связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью GPVI-рецептора ($r_{\text{ЛУ-GPVI}} = 0,521$; $p < 0,05$); сохранялась связь трафика лейкоцитов с активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ЛУ-}\alpha_2\text{AP}} = 0,673$; $p < 0,05$) и A2A-рецептора ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,605$; $p < 0,05$). Стереотипный механизм регуляции формирования ТЛА в течение 48ч после КЛТ представлен P2Y-рецепторами и ФАТ-рецептором; вариативные механизмы регуляции обеспечивались через 1-3ч стимуляцией ТхА2-рецептора и АТ₁-рецептора; через 24ч – α_2 -адренорецептора и через 48ч – АТ₁-рецептора. Стереотипным механизмом регуляции лейкоцитурии при ингибировании ЦОГ являлась активация α_2 -адренорецептора. Вариативные механизмы, модулирующие трафик лейкоцитов, связаны с активностью ФАТ-рецептора через 1-3ч; ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора – через 24ч; GPVI-рецептора и A2A-рецептора – через 48ч после КЛТ.

Точка обследования 72ч после КЛТ соответствует ранней фазе адаптационной реакции Тц и лейкоцитов, участвующих в воспалении при восстановлении активности ЦОГ в клетках крови.

Установлено, что выраженность микрогематурии уменьшилась на 56,2 % ($p < 0,001$) и соответствовала средней степени выраженности. Количество ТЛА снизилось на 13,8 % ($p < 0,05$) и лейкоцитурия – на 29,7 % ($p < 0,001$) по сравнению со сроком наблюдения 48ч (рис. 3), что свидетельствуют о синхронизации и эффективности ранней стадии адаптационных процессов, призванных оптимизировать разные этапы воспалительной реакции в МВП. Активность ЦОГ повышалась до физиологического уровня, при котором активность ТхА2-рецептора находилась в диапазоне нормореактивности

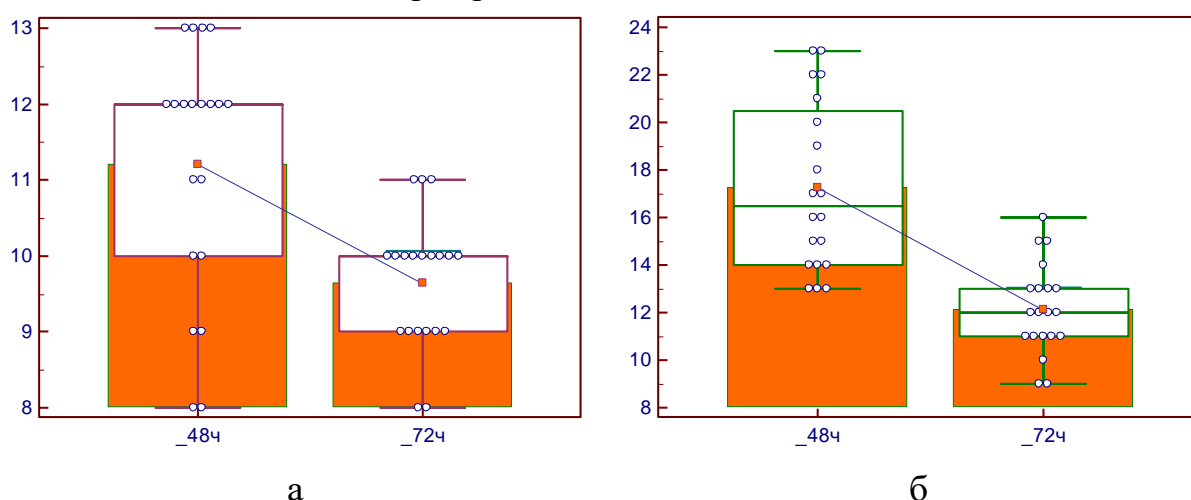


Рисунок 3 – Динамика основных индикаторов воспалительной реакции через 72ч после КЛТ в средней трети мочеточника. По оси ординат: а-количество циркулирующих ТЛА (%); б– количество лейкоцитов в моче (п/з)

По сравнению с предыдущим сроком наблюдения повысилась активность α_2 -адренорецептора – на 20,9 % ($P < 0,001$), ФАТ-рецептора – на

9,4 % ($P < 0,001$); сохранилась активность $P2X_1$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов, $A2A$ -рецептора, AT_1 -рецептора и $GPVI$ -рецептора. Анализ множественной корреляции свидетельствует о наличии корреляционной связи между количеством ТЛА, активностью α_2 -адренорецептора ($r_{ТЛА-\alpha_2AP} = 0,453$; $p < 0,05$), $P2X_1$ -рецептора ($r_{ТЛА-P2X1} = 0,574$; $p < 0,05$) и $TxA2$ -рецептора ($r_{ТЛА-TxA2} = 0,529$; $p < 0,05$); сохранялась связь ТЛА с активностью ФАТ-рецептора ($r_{ТЛА-ФАТ} = 0,674$; $p < 0,05$). Обнаружена связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью ФАТ-рецептора ($r_{ЛУ-ФАТ} = 0,524$; $p < 0,05$), $P2Y$ -рецепторов ($r_{ЛУ-P2Y} = 0,420$; $p < 0,05$); сохранялась связь трафика лейкоцитов с активностью α_2 -адренорецептора ($r_{ЛУ-\alpha_2AP} = 0,534$; $p < 0,05$) и $A2A$ -рецептора ($r_{ЛУ-A2A} = -0,599$; $p < 0,05$). Следовательно, регуляция формирования ТЛА связана со стимуляцией α_2 -адренорецептора, $P2X_1$ -рецептора, $TxA2$ -рецептора и ФАТ-рецептора; тогда как лейкоцитурия контролировалась ФАТ-рецептором, α_2 -адренорецептором, $P2Y$ -рецепторами и $A2A$ -рецептором.

Точка обследования 7 суток после КЛТ (120ч после отмены НПВП) соответствует поздней фазе адаптационной реакции клеток крови принимающих участие в воспалительной реакции. Установлено снижение микрогематурии на 71,3 % ($p < 0,001$), количества ТЛА на 17,7 % ($p < 0,001$) и лейкоцитурии – на 25,6 % ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Через 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника выявлена гиперреактивность пуриновых $P2X_1$ -рецептора, $P2Y$ -рецепторов и $A2A$ -рецептора; а также нормореактивность $GPVI$ -рецептора, AT_1 -рецептора $TxA2$ -рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора (табл. 5). По сравнению с предыдущим сроком наблюдения повысилась активность $P2Y$ -рецепторов на 5,9 % ($P < 0,05$), $P2X_1$ -рецептора – на 4,0 % ($P < 0,05$) и $A2A$ -рецептора – на 4,3 % ($P < 0,05$), $GPVI$ -рецептора – на 7,7 % ($P = 0,003$); сохранилась активность AT_1 -рецептора и $TxA2$ -рецептора ($p > 0,05$); снизилась активность α_2 -адренорецептора на 14,7 % ($P < 0,001$) и ФАТ-рецептора на 15,4 % ($P < 0,001$).
Таблица 5 – Функциональная активность рецепторов тромбоцитов у пациентов через 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника

Тип рецепторов	Среднее значение $\bar{X} \pm SD$	Min – Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
$A2A$ -рецептор	60,6 \pm 0,8	56,0-67,0	58,9	62,3
$P2Y$ -рецепторы	59,4 \pm 1,1	50,0-67,0	57,0	61,8
$P2X_1$ -рецептор	59,2 \pm 0,5	56,0-64,0	58,1	60,3
$GP VI$ -рецептор	55,9 \pm 0,6*	50,0-61,0	54,7	59,7
AT_1 -рецептор	55,4 \pm 1,0	49,0-62,0	53,2	57,6
$TxA2$	49,9 \pm 1,2**	43,0-60,0	47,5	52,4
α_2 -адренорецептор	48,9 \pm 0,8	43,0-55,0	47,2	50,6
ФАТ-рецептор	48,3 \pm 1,1	38,0-60,0	45,9	50,8

Примечание. # – статистически значимое различие значений АТц на уровне $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущего агониста; ** – на уровне $p < 0,01$.

Анализ множественной корреляции позволил выявить положительную корреляционную связь между количеством ТЛА и активностью P2Y-рецепторов ($r_{\text{ЛВ-Р2Y}} = 0,656$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($r_{\text{ЛВ-GPVI}} = 0,469$; $p < 0,05$), а также отрицательную связь с активностью A2A-рецептора ($r_{\text{ЛВ-A2A}} = -0,713$; $p < 0,05$). Сохранялась связь количества ТЛА с активностью P2X₁-рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2X1}} = 0,574$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,453$; $p < 0,05$). Обнаружена положительная связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью P2X₁-рецептора ($r_{\text{ЛВ-P2X1}} = 0,605$; $p < 0,05$), ТхА2-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ТхА2}} = 0,386$; $p < 0,05$). Таким образом, через 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника: (а) адаптационная реакция на этапе формирования ТЛА и рекрутирования лейкоцитов регулируется активностью P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора; тогда как на этапе трафика лейкоцитов в стенке МВП – P2X₁-рецептором и ТхА2-рецептором; (б) ограничение воспалительной реакции модулируется A2A-рецептором и связано с уменьшением количества ТЛА. Стереотипными механизмами регуляции адаптационных реакций клеток крови, обеспечивающих гемостаз и защитную реакцию лейкоцитов в слизистой МВП после КЛТ, являются стимуляция P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора. Данный кластер рецепторов обеспечивает увеличение внутриклеточного Ca²⁺ посредством сопряженности сигнальных путей, связанных с активацией фосфоинозитол-3киназы (ФИЗК) посредством Gi-, Gq-, G₁₃-белков и открытием управляемого АТФ катионного канала. Вариативным механизмом, поддерживающим формирование ТЛА, может быть активация ФАТ-рецептора (вследствие сопряженности путей сигнализации, связанных с Gq-белком), а лейкоцитурии – стимуляция ТхА2-рецептора (ко-активация сигнальных путей, связанных с Gq-белком и G₁₃-белком).

Доказательством участия конкретных рецепторов и их взаимодействия в регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови могут быть результаты моделирования *in vitro* механизмов агрегации Тц и формирования ТЛА. Как уже отмечалось, активация P2Y-рецепторов, α₂-адренорецептора и ФАТ-рецептора может рассматриваться как стереотипный механизм, регулирующий компенсаторные реакции Тц и лейкоцитов при ингибировании активности ЦОГ. Моделирование *in vitro* механизмов регуляции ранней фазы (24ч после КЛТ) компенсаторной реакции клеток крови показало, что наиболее выраженный эффект агрегации Тц вызывал АДФ, тогда как максимальное количество ТЛА воспроизводили адреналин и АДФ. Амплитуда АТц при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов была на 17,8 % ($p < 0,05$), Slope на 23, 3% ($p < 0,01$) и AUC на 23,9 % ($p < 0,001$) больше таковых при стимуляции ФАТ-рецептора. Максимальное количество ТЛА формировалось при стимуляции P2Y-рецепторов и α₂-адренорецептора. Таким образом, P2Y-рецепторы, α₂-адренорецептор и ФАТ-рецептор модулируют внутриклеточную сигнализацию, следствием чего является усиление АТц и формирование ТЛА. Через 48ч после КЛТ в регуляции поздней фазы компенсаторной реакции клеток крови предполагалось участие P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора. Моделирование *in vitro*

продемонстрировало, что наиболее выраженный эффект агрегации Тц индуцировал АДФ, тогда как максимальное количество ТЛА воспроизводил ФАТ. При изолированной стимуляции P2Y-рецепторов значения Slope были на 23,3 % ($p < 0,01$) и AUC на 17,8 % ($p < 0,001$) больше таковых при стимуляции АТ₁-рецептора. Параметры агрегатометрии при изолированной стимуляции АТ₁-рецептора и ФАТ-рецептора были сопоставимыми. Установлено, что максимальный эффект агрегации Тц воспроизводился при взаимодействии P2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора (табл. 6).

Таблица 6 – Моделирование *in vitro* эффектов взаимодействия рецепторов в компенсаторных реакциях клеток крови через 48ч после КЛТ в средней трети мочеточника

Агонисты ЕС ₁₀	Показатели агрегатограммы			Кол-во ТЛА (%)
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)	
АДФ	13,1±0,3 (95% ДИ 12,4-13,8)	20,1±0,9 (95% ДИ 18,0-22,2)	23,8±1,1 (95% ДИ 21,2-26,4)	7,0±0,3 (95%ДИ 6,2-7,7)
АДФ + Ан-2	18,2±0,4 (95% ДИ 17,3-19,1)	23,7±1,0 (95% ДИ 21,6-25,8)	37,1±1,0 (95% ДИ 35,0-39,1)	9,2±0,4 (95%ДИ 8,4-10,1)
АДФ + ФАТ	14,8±0,4*** (95% ДИ 13,9-15,7)	18,1±0,6*** (95% ДИ 16,9-19,4)	26,2±0,9*** (95% ДИ 24,2-28,1)	11,5±0,3*** (95%ДИ 10,9-12,1)
Ан-2 + ФАТ	13,4±0,3** (95% ДИ 12,8-14,0)	16,3±0,4* (95% ДИ 15,4-17,1)	21,7±0,7*** (95% ДИ 20,3-23,2)	12,0±0,3 (95%ДИ 11,4-12,6)

Примечание. *–различие значений показателя агрегатограммы и количества ТЛА при комбинации воздействия агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов; **– на уровне $p < 0,01$; ***– на уровне $p < 0,001$.

В основе данного эффекта лежит ко-активация внутриклеточных сигнальных систем, связанных с Gq-белком, что представляется логичным в условиях снижения активности α_2 -адренорецептора и уменьшения сигнализации, связанной с Gi-белком. Значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции этих рецепторов превышали таковые при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов, соответственно, на 38,9 %, 17,9 % ($P < 0,05$), 55,9 % ($P < 0,001$). При взаимодействии P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора, а также ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора формировалось наибольшая численность ТЛА. Сопоставление эффективности механизмов, обеспечивающих максимальное формирование ТЛА через 24ч (взаимодействие P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора) и 48ч (взаимодействие ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора) свидетельствует об ингибирующем влиянии ЦОГ на образование агрегатов. Так, через 48ч сформировалось ТЛА на 16,1 % ($p < 0,05$) меньше, чем через 24ч. Таким образом, при ингибировании ЦОГ оптимальная регуляция компенсаторных реакций Тц обеспечивается сопряженностью внутриклеточной сигнализации

системы рецепторов, связанных с G-белками (GPCR, G-protein [guanine nucleotide-binding protein]-coupled receptors).

Концепция регулирования адаптационных реакций клеток крови через 72ч после КЛТ в средней трети мочеточника проверялась путем моделирования *in vitro* взаимосвязи P2X₁-рецепторов, ФАТ-рецептора и α₂-адренорецептора. Наиболее выраженный эффект агрегации Тц индуцировал АДФ; при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора значения AUC были на 16,2 % (p<0,05) и 40,2 % (p<0,001) больше таковых при стимуляции, соответственно, α₂-адренорецептора и ФАТ-рецептора.

При стимуляции P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора формировалось сходное количество ТЛА (p>0,05), ФАТ-рецептор воспроизводил на 19,3 % (p<0,05) больше ТЛА, чем α₂-адренорецептор. Установлено, что максимальный эффект агрегации Тц воспроизводился при взаимодействии P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора. В основе данного эффекта, вероятно, лежит повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, вследствие открытия управляемого АДФ ионного канала и сигнализации, связанной с Gi-белком. Значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции этих рецепторов превышали таковые при изолированной стимуляции P2X-рецептора, соответственно, на 69,1 %, 90,2 % и 63,6 % (P<0,001). Эффект синергизма воспроизводился при одновременной стимуляции α₂-адренорецептора и ФАТ-рецептора, а также P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора. Наиболее выраженный эффект формирования ТЛА *in vitro* обнаружен при взаимодействии ФАТ-рецептора и α₂-адренорецептора, а также P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора. Количество ТЛА, образовавшихся при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора, превышало таковое при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора на 72,7 % (P<0,001) и ФАТ-рецептора на 54,0 % (P<0,001).

Через 7 суток после КЛТ адаптационная реакция Тц и лейкоцитов регулировалась активностью GPVI-рецептора, P2Y-рецепторов и P2X₁-рецептора. Моделирование *in vitro* показало, что АДФ и коллаген IV типа воспроизводили сходные параметры агрегации и формирования ТЛА. При анализе возможностей синергизма P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора установлено, что максимальный эффект агрегации Тц достигался при взаимодействии P2Y-рецептора и GPVI-рецептора (табл.7).

Таблица 7 – Моделирование *in vitro* эффектов взаимодействия рецепторов в адаптационных реакциях клеток крови через 7 суток после КЛТ в средней трети мочеточника

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы			Кол-во ТЛА (%)
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)	
АДФ + Коллаген IV типа	29,7±0,6 (95% ДИ 28,5-30,9)	41,9±0,7 (95% ДИ 40,5-43,7)	53,5±0,8 (95% ДИ 51,9-55,2)	7,3±0,3 (95%ДИ 6,8-7,9)

Продолжение таблицы 7

АТФ + Коллаген IV типа	15,3±0,5*** (95% ДИ 14,3- 16,3)	21,0±0,9*** (95% ДИ 19,1-23,0)	32,2±1,3*** (95% ДИ 29,5-34,9)	7,9±0,3** (95%ДИ 7,2-8,6)
АДФ + АТФ	12,2±0,4*** (95% ДИ 11,3- 13,1)	16,0±0,4*** (95% ДИ 15,1-16,9)	22,2±0,7*** (95% ДИ 20,8-23,6)	6,4±0,4* (95%ДИ 5,6-7,2)

Примечание. *–различие значений показателя агрегатограммы и количества ТЛА при комбинации воздействия агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов; ***– на уровне $p < 0,001$.

В основе данного эффекта, вероятно, лежит повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , вследствие сопряженности сигнализации, ассоциированной с участком Syk-ФИ-3К – ФИ-3К-фосфолипаза С (GPVI-рецептор) и сигнализации, связанной с Gi- и Gq-белками (P2Y-рецепторы). При одновременной стимуляции P2Y-рецепторов и GPVI-рецептора значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов, соответственно, на 82,2 %, 66,3 % и 61,6 % ($P < 0,001$) Синергизм проявлялся при одновременной стимуляции α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора, а также P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора. Наиболее выраженный эффект формирования ТЛА *in vitro* воспроизводился при взаимодействии P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора. Так, количество ТЛА, образовавшихся при одновременной стимуляции этих рецепторов, превышало таковое при изолированной стимуляции GPVI-рецептора на 23,4% ($P < 0,01$) и P2X₁-рецептора на 51,9 % ($P < 0,001$).

Таким образом, моделирование *in vitro* механизмов регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови позволяет прогнозировать эффективность гемостаза и исхода пиелонефрита после КЛТ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение и достигнуто решение актуальной научной проблемы – установить механизмы развития геморрагии, гематурии, острого пиелонефрита после литотрипсии, а также восстановления гемостаза и ограничения воспалительной реакции в мочевыводящих путях при назначении и отмене НПВП; повысить эффективность диагностики и прогнозирования гематурии и лейкоцитурии после КЛТ в разных отделах мочеточника при неэффективной ЛКТ; обосновать подходы к совершенствованию методов профилактики и лечения послеоперационных осложнений у пациентов с нефролитиазом.

1. При неэффективной ЛКТ у пациентов с локализацией конкрементов размерами 11,2±0,9 мм (min-max 8,0-30,0мм) в верхней трети мочеточника на этапе госпитализации наиболее информативным показателем прогнозирования выраженности гематурии является активность P2Y-рецепторов Тц, обеспечивающих амплификацию внутриклеточной

сигнализации рецепторов, связанных с Gi- и Gq-белками. Критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) составляет 40 %; для выбранного порога чувствительность диагностического теста составляет 84,6 % (95 % ДИ 54,6 %-98,1 %), специфичность – 87,5 % (95 % ДИ 47,6 %-99,7 %) и AUC – 0,928 (95 % ДИ 0,727 – 0,995). Анализ кластера рецепторов позволяет верифицировать механизмы регуляции тромбоцитарного звена гемостаза после КЛТ.

2. При неэффективной ЛКТ через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и сохранении введения НПВП регуляция Тц обеспечивается гиперреактивностью АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора, P2X₁-рецептора и GP VI-рецептора, а также нормореактивностью P2Y-рецепторов, α₂-адренорецептора и А2А-рецептора; через 48ч – проагрегантная функция Тц зависит от сопряженности сигнальных путей, вызванной повышением активности α₂-адренорецептора и снижением активности P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора, А2А-рецептора, АТ₁-рецептора, GPVI-рецептора, ТхА2-рецептора. Через 72ч после КЛТ при отмене НПВП кластер рецепторов Тц характеризуется нормореактивностью α₂-адренорецептора, GPVI-рецептора, АТ₁-рецептора, ТхА2-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора, а также гипореактивностью P2Y-рецепторов и А2А-рецептора. Через 7 суток устанавливается гиперреактивность GPVI-рецептора и ТхА2-рецептора; нормореактивность P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора, P2X₁-рецептора, α₂-адренорецептора и А2А-рецептора.

3. Через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и сохранении введения НПВП развивается тяжелая степень микрогематурии (75,6±2,1 э/пз; 95 % ДИ 71,1-81,1 э/пз), которая через 48ч уменьшается на 25,7 % (p<0,001). Снижение микрогематурии после КЛТ связано с компенсаторными реакциями Тц, которые через 24ч регулируются P2X₁-рецептором, АТ₁-рецептором и α₂-адренорецептором, через 48ч – α₂-адренорецептором, ФАТ-рецептором и P2X₁-рецептором. Через 72ч после КЛТ и отмены введения НПВП микрогематурия соответствует средней степени тяжести – 25,6±1,2 э/пз (95 % ДИ 23,1-28,1 э/пз), которая через 7 суток снижается на 31,2 % (P<0,001). Гемостаз обеспечивается адаптационной реакцией Тц, которая через 72ч регулируется GP VI-рецептором, α₂-адренорецептором и АТ₁-рецептором; через 7 суток – GP VI-рецептором, P2Y-рецепторами и АТ₁-рецептором. При одновременной стимуляции GPVI-рецептора и P2Y-рецепторов амплитуда, скорость агрегации (Slope) и AUC агрегатограмм увеличиваются, соответственно, на 79,1 %, 55,9 % и 52,3 % (P<0,001) по сравнению с изолированной стимуляцией GPVI-рецептора.

4. Динамика формирования ТЛА и лейкоцитурии после КЛТ зависит от активности ЦОГ в клетках крови. Через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и введении НПВП количество ТЛА достигает 11,2±0,6 % (95 % ДИ 9,8-12,6 %), через 48ч их содержание снижается на 25,0% (p<0,05). Через 72 ч после КЛТ и отмены НПВП количество ТЛА увеличивается до 10,5±0,4 % (95 % ДИ 9,8-11,3 %), через 7 суток – снижается на 15,2 % (P<0,001). Через 24ч после КЛТ лейкоцитурия достигает 17,5±0,8п/з (95 % ДИ 15,8-19,3 п/з), через

48ч – уменьшается на 22,3 % ($p < 0,05$); через 72ч – повышается на 46,3 % ($p < 0,001$) и через 7 суток снижается на 21,5 % ($p < 0,05$), по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

5. Через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и сохранении введения НПВП выявляется корреляционная связь между количеством ТЛА и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha_2\text{AP}} = 0,531$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,400$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2X1}} = 0,480$; $p < 0,05$). Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП имеется связь между количеством ТЛА и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha_2\text{AP}} = 0,754$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}} = 0,513$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ТЛА-P2X1}} = 0,404$; $p < 0,05$), АТ₁-рецептора ($r_{\text{ТЛА-AT1}} = 0,640$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,712$; $p < 0,05$). Через 7суток формирование ТЛА обусловлено активацией GPVI-рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}} = 0,546$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторов ($r_{\text{ТЛА-P2Y}} = 0,624$; $p < 0,05$), ТхА2-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ТхА2}} = 0,517$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}} = 0,488$; $p < 0,05$). Ограничение формирования ТЛА регулируется аденозиновым А2А-рецептором ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,539$; $p < 0,05$).

6. Через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и сохранении введения НПВП установлена корреляционная связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ЛУ-}\alpha_2\text{AP}} = 0,383$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,341$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,502$; $p < 0,05$). Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП выявляется связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью GPVI-рецептора, ФАТ рецептора, P2X₁-рецептора, α_2 -адренорецептора (соответственно, $r_{\text{ЛУ-GPVI}} = 0,455$; $r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,509$; $r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,620$ и $r_{\text{ЛУ-}\alpha_2\text{AP}} = 0,461$; $p < 0,05$). Через 7суток сохраняются связи между выраженностью лейкоцитурии и активностью GPVI-рецептора ($r_{\text{ЛУ-GPVI}} = 0,588$; $p < 0,05$), ТхА2-рецептора ($r_{\text{ЛУ-ТхА2}} = 0,640$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{\text{ЛУ-ФАТ}} = 0,707$; $p < 0,05$), P2X₁-рецептора ($r_{\text{ЛУ-P2X1}} = 0,490$; $p < 0,05$); обнаруживается отрицательная связь между лейкоцитурией и активностью аденозинового А2А-рецептора ($r_{\text{ТЛА-A2A}} = -0,654$; $p < 0,05$). Наличие корреляционной связи между активностью α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора, пуриновых P2-рецепторов, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора и А2А-рецептора свидетельствует о сопряженности сигнальных путей в клетках крови, обеспечивающей исход воспалительной реакции в МВП.

7. При неэффективной ЛКТ конкрементов размерами $11,8 \pm 1,3$ мм (min-max 6,0-28,0мм) в средней трети мочеточника через 24ч после КЛТ и сохранении введения НПВП кластер рецепторов Тц характеризуется нормореактивностью P2X₁- и P2Y-рецепторов, А2А-рецептора, α_2 -адренорецептора; гипореактивностью GPVI-рецептора, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора и ТхА2-рецептора; через 48ч – сохраняется сенситивность P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора и GPVI-рецептора. При отмене НПВП регуляция тромбоцитарного звена гемостаза обеспечивается: через 72ч после КЛТ гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ТхА2-рецептора, α_2 -адренорецептора и нормореактивностью АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора P2X₁-рецептора, GPVI-рецептора, А2А-рецептора; через 7 суток –

гиперреактивностью ФАТ-рецептора, ТхА2-рецептора, P2Y-рецепторов, GPVI-рецептора и нормореактивностью P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора, α₂-адренорецептора, А2А-рецептора.

8. Через 24ч после КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП макрогематурия обнаружена у 10 (50 %) больных; выраженность микрогематурии достигает 81,9±1,7 э/пз (P<0,001), которая через 48ч снижается на 36,1 % (P<0,001). Усиление компенсаторных механизмов гемостаза через 24ч после КЛТ обеспечивается взаимодействием пуриновых P2X₁-, P2Y-рецепторов и α₂-адренорецептора; через 48ч – P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора и α₂-адренорецептора. Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП микрогематурия снижается на 32,7 % (P<0,001), через 7 суток – в 6,9 раза (P<0,001) до 5,1±0,4п/з (95 % ДИ 4,3-6,0 п/з). Регуляция адаптационных реакций Тц через 72ч осуществляется посредством P2Y-рецепторов, ТхА2-рецептора и α₂-адренорецептора; через 7 суток – стимуляцией P2Y-рецепторов, GPVI-рецептора, ФАТ-рецептора и ТхА2-рецептора. Стереотипным механизмом реактивности Тц при восстановлении активности ЦОГ является сигнализация P2Y-рецепторов и ТхА2-рецептора. Вариативными механизмами, повышающими проагрегантную активность Тц, через 24ч после отмены НПВП является сигнализация α₂-адренорецептора, через 7 суток – сигнализация ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора

9. КЛТ в средней трети мочеточника сопровождается особенностями регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови, участвующих в реализации воспаления. Ключевую роль в формировании ТЛА играют ФАТ-рецептор и P2Y-рецепторы, которые при необходимости усиления воспалительной реакции могут взаимодействовать с рецепторами, связанными с Gi-белком (α₂-адренорецептором через 24ч) и Gq-белком (АТ₁-рецептором через 48ч после КЛТ). Стимуляция α₂-адренорецептора является стереотипным компенсаторным механизмом регуляции лейкоцитурии при ингибировании ЦОГ; модуляция реакций лейкоцитов связана с активностью ФАТ-рецептора через 1-3ч; ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора – через 24ч; GPVI-рецептора и А2А-рецептора – через 48ч после КЛТ. Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП стереотипными механизмами регуляции адаптационных реакций клеток крови являются стимуляция α₂-адренорецептора и ФАТ-рецептора, поскольку достигается оптимальная сопряженность путей сигнализации, связанных с P2X₁-рецептором, P2Y-рецепторами и ТхА2-рецептором. Через 7 суток формирование ТЛА регулируется активностью P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора; тогда как лейкоцитурия – P2X₁-рецептором и ТхА2-рецептором.

10. Моделирование *in vitro* механизмов регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови после КЛТ в средней трети мочеточника позволяет установить рецепторы, взаимодействие которых обеспечивает сопряженность путей внутриклеточной сигнализации, связанной с ограничением воспаления и гематурии. Усиление компенсаторной реакции Тц через 24ч после введения НПВП обеспечивается взаимодействием P2Y-рецепторов и α₂-адренорецептора, а также P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора;

через 48ч – P2Y-рецепторами и AT₁-рецептором. Синергизм P2Y-рецепторов и AT₁-рецептора сопровождается увеличением значений амплитуды, Slope и AUC агрегатогамм, соответственно, на 38,9 %, 17,9 % (P<0,05) и 55,9 % (P<0,001) по сравнению с изолированной стимуляцией P2Y-рецепторов. Усиление адаптационной реакции Тц через 72ч после отмены НПВП достигается при взаимодействии P2X₁-рецептора и α₂-адренорецептора; через 7 суток агрегация усиливается благодаря синергизму P2Y-рецепторов и GPVI-рецептора, при этом значения амплитуды, Slope и AUC превышают таковые при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов, соответственно, на 82,2 %, 66,3 % и 61,6 % (P<0,001).

11. Реализация воспалительной реакции в мочевыводящих путях при сохранении введения НПВП сопровождается компенсаторным повышением формированиям ТЛА и рекрутирования лейкоцитов, которое через 24ч после КЛТ в средней трети мочеточника воспроизводится при синергизме α₂-адренорецептора и ФАТ-рецептора; через 48ч – P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора, а также ФАТ-рецептора и AT₁-рецептора. При отмене НПВП через 72ч после КЛТ наиболее выраженный эффект образования ТЛА воспроизводится *in vitro* при взаимодействии P2X₁-рецептора и ФАТ-рецептора, а также ФАТ-рецептора и α₂-адренорецептора. Через 7 суток количество ТЛА возрастает при взаимодействии P2X₁-рецептора и GPVI-рецептора на 23,4 % (P<0,01) и 51,9 % (P<0,001) по сравнению с изолированной стимуляцией, соответственно, GPVI-рецептора и P2X₁-рецептора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Анализ активности P2Y-рецепторов Тц на этапе госпитализации пациентов после неэффективной ЛКТ при локализации конкрементов размерами 11,2±0,9 мм (min-max 8,0-30,0мм) в верхней трети мочеточника позволяет прогнозировать индивидуальную выраженность гематурии.

2. Определение активности ТхА2-рецептора обеспечивает возможность мониторинга ингибирования ЦОГ для оценки фармакодинамики НПВП, используемых у пациентов с нефролитиазом.

3. Исследование кластера рецепторов Тц при неэффективной ЛКТ через 1-3ч после КЛТ в верхней трети мочеточника позволит оценивать влияние хирургической «стресс-реакции» на компенсаторные механизмы гемостаза. При наличии гиперреактивности AT₁-рецептора, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и нормореактивности α₂-адренорецептора можно прогнозировать снижение выраженности гематурии в течение первых суток после КЛТ.

4. Через 72ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и отмены введения НПВП повышение активности GP VI-рецептора и AT₁-рецептора, а через 7 суток – PY-рецепторов свидетельствует о восстановлении адаптационных механизмов гемостаза, ограничивающих выраженность геморрагии и гематурии.

5. После КЛТ в верхней трети мочеточника, выполненной при длительном введении пациентам НПВП, можно прогнозировать исход

пиелонефрита путем сопоставления количества ТЛА в крови, лейкоцитов в моче и активности α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора.

6. Через 72ч после КЛТ в верхней трети мочеточника и отмены НПВП факторами риска обострения пиелонефрита является сохранение нормореактивности α_2 -адренорецептора, GPVI-рецептора, P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора, ТхА2-рецептора и ФАТ-рецептора; через 7суток – активность аденозинового А2А-рецептора.

7. После КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП ограничение гематурии через 24ч связано с взаимодействием пуриновых P2X₁-, P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора, через 48ч – P2X₁-рецептора, АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора. Экспресс-анализ активности рецепторов Тц позволяет контролировать эффективность гемостатической терапии и при необходимости корректировать схему лечения.

8. Через 72ч после КЛТ в средней трети мочеточника и отмены введения НПВП эффективность адаптационных реакций Тц обеспечивается P2Y-рецепторами, ТхА2-рецептором и α_2 -адренорецептором; через 7 суток – P2Y-рецепторами, GPVI-рецептором, ФАТ-рецептором и ТхА2-рецептором. Данный кластер рецепторов может использоваться как информативный прогностический показатель эффективности гемостаза у данного контингента больных.

9. Повышение количества ТЛА и выраженности лейкоцитурии через 24ч после КЛТ в средней трети мочеточника при сохранении введения НПВП связано с активацией ФАТ-рецептора, α_2 -адренорецептора и P2X₁-рецептора; через 48ч фактором, провоцирующим развитие пиелонефрита, является активность P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и АТ₁-рецептора.

10. Прогностическими индикаторами динамики пиелонефрита через 72ч после КЛТ в средней трети мочеточника и отмены НПВП является активность α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора, через 7 суток – активность аденозинового А2А-рецептора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК

1. Сагалевиц А. И. Малоинвазивное лечение коралловидного нефролитиаза [Текст] / А. И. Сагалевиц, П. С. Серняк, И. А. Деркач, **Ю. Ю. Малинин**, Э. В. Шапаренко, А. Ф. Черников // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2005. – Т. 1, Вип. 9. – С. 71-77. *(Диссертант провів клінічне дослідження, оперативне лікування і аналіз результатів).*

2. Серняк П. С. Порівняльна оцінка дистанційної і контактної літотрипсії каменів сечоводів [Текст] / П. С. Серняк, А. И. Сагалевиц, И. А. Деркач, Э. В. Шапаренко, **Ю. Ю. Малинин**, А. В. Черников, А. Е. Лоскутов // Практична медицина. – 2006. - Т. 12, № 1. – С. 89-94.

(Диссертант провел клиническое обследование, оперативное лечение и анализ результатов).

3. Сагалевич А. И. Критерии дренирования почек при обструкции верхних мочевыводящих путей различной этиологии [Текст] / А. И. Сагалевич, И. А. Деркач, В. Н. Гузенко, А. Е. Лоскутов, Э. В. Шапаренко, **Ю. Ю. Малинин** // Університетська клініка. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 30-33. *(Диссертантом сформулированы критерии дренирования мочевыводящих путей).*

4. Сагалевич А. І. Лікування уролітіазу сечоводів з використанням антеградної контактної уретеролітотрипсії [Текст] / А. І. Сагалевич, Е. В. Шапаренко, І. А. Деркач, А. Е. Лоскутов, О. В. Черніков, **Ю. Ю. Малінін**, П. С. Серняк // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2007. – №1. – С. 96-99. *(Диссертантом определены цель и задачи исследования, проведен отбор больных и клиническое обследование, выполнена статистическая обработка материала).*

5. Сагалевич А. І. Малоінвазивні втручання при уролітіазі сечоводів [Текст] / А. І. Сагалевич, І. А. Деркач, **Ю. Ю. Малінін**, А. Е. Лоскутов, П. С. Серняк // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2007. – №2. – С. 82-86. *(Диссертант выполнил оперативное лечение и провел анализ результатов).*

6. Сагалевич А. І. Лікування уролітіазу сечоводів із використанням антеградної контактної уретеролітотрипсії [Текст] / А. І. Сагалевич, Е. В. Шапаренко, І. А. Деркач, А. Е. Лоскутов, **Ю. Ю. Малінін**, П. С. Серняк // Урологія. – 2009. – Т.12, № 2. – С. 15-18. *(Диссертантом сформулирована цель исследования, выполнено малоинвазивное оперативное вмешательство).*

7. Чайка В. К. Обструкция мочевыводящих путей у беременных: совместный взгляд акушера-гинеколога и уролога [Текст] / В.К. Чайка, А. Н. Роговой, **Ю. Ю. Малинин**, Т. М. Мурадов, И. И. Левченко, В. С. Стрионова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 5-10. *(Диссертантом сформулирована концепция особенностей обструктивной нефропатии у беременных).*

8. Чайка В. К. Оценка эффективности клинико-диагностического алгоритма ведения беременности и родов у женщин с обструкцией мочевыводящих путей [Текст] / В. К. Чайка, А. Н. Роговой, **Ю. Ю. Малинин**, Т. М. Мурадов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, №2. – С. 29-32. *(Диссертантом предложен алгоритм лечения обструктивной нефропатии у беременных).*

9. Баринов Э. Ф. Ассоциация нефролитиаза с артериальной гипертензией: гендерные особенности патогенеза коморбидности [Текст] / Э. Ф. Баринов, Х. В. Григорян, **Ю. Ю. Малинин** // Клиническая нефрология. – 2019. – № 2 – С. 27-31 *(Диссертантом сформулирована цель исследования, проведен отбор больных и статистическая обработка материала).*

10. Баринов Э. Ф. Факторы риска инфекции мочевыводящих путей при нефролитиазе [Текст] / Э. Ф. Баринов, Х. В. Григорян, **Ю. Ю. Малинин** //

Врач. – 2021. – Т. 30, № 10. – С. 36–41. *(Диссертантом проведен отбор больных, оперативное лечение и анализ результатов лечения).*

11. Баринов Э. Ф. Особенности развития осложнений нефролитиаза у мужчин [Текст] / Э. Ф. Баринов, Х. В. Григорян, **Ю. Ю. Малинин**, Д. И. Гиллер // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 27-37. *(Диссертант выполнил оперативное лечение, сформулировал цель исследования и описал полученные результаты).*

12. Баринов Э. Ф. Компенсаторные механизмы гемостаза после контактной уретеролитотрипсии в верхней трети мочеточника [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 25-37. *(Диссертант сформулировал концепцию регуляции компенсаторных механизмов гемостаза после КЛТ в верхней трети мочеточника).*

13. Баринов Э. Ф. Является ли гематурия при нефролитиазе следствием ремоделирования стенки сосудов в слизистой мочевыводящих путей? [Текст] / Э. Ф. Баринов, Х. В. Григорян, **Ю. Ю. Малинин** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 107-117. *(Диссертант подготовил обзор литературы, касающийся патогенеза геморрагий у больных с нефролитиазом).*

14. Баринов Э. Ф. Гендерные особенности влияния факторов риска на развитие осложнений при нефролитиазе [Текст] / Э. Ф. Баринов, Х. В. Григорян, **Ю. Ю. Малинин** // Университетская клиника. – 2021. – Т. 39, № 2. – С. 51-57. *(Диссертантом проведен отбор больных, выполнено оперативное лечение, проанализированы результаты лечения).*

15. Баринов Э. Ф. Механизмы восстановления гемостаза в ранние сроки после уретеролитотрипсии при отмене нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин** // Вопросы урологии и андрологии. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 28-34. *(Диссертант провел отбор больных, выполнил оперативное лечение, проанализировал состояние рецепторного аппарата тромбоцитов).*

16. Баринов Э. Ф. Молекулярные механизмы, контролирующие выраженность геморрагии при ингибировании синтеза ТхА2 в тромбоцитах [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2022. – Т. 65, № 1. – С. 78-84 *(Диссертант изучил состояние ТхА2-рецептора тромбоцитов и описал полученные результаты).*

17. Баринов Э. Ф. Неспецифическое влияние литокинетической терапии на сократительную активность мочеточника [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 29-39 *(Диссертантом проведен отбор больных, изучена активность рецепторов тромбоцитов, проведена статистическая обработка материала).*

18. Баринов Э. Ф. Пуринергическая регуляция элиминации конкрементов из верхнего отдела мочеточника при литокинетической терапии [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян // Молекулярная

медицина. – 2022. – Т.20, №2. – С.46-52. *(Диссертантом проанализировано состояние рецепторного аппарата тромбоцитов).*

19. Баринов Э. Ф. Анализ *in vitro* механизмов развития острого пиелонефрита после контактной уретеролитотрипсии в верхней трети мочеточника [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян, Д. И. Гиллер // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т.27, №4. – С. 58-66. *(Диссертантом проведен отбор больных, выполнено оперативное лечение, проанализированы результаты и сформулированы выводы).*

20. Баринов Э. Ф. Молекулярные механизмы, модулирующие гемостаз и развитие острого пиелонефрита после контактной уретеролитотрипсии [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин** // Урологические ведомости. – 2022. – Т.12, №2. – С.137-145. *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проанализировано состояние рецепторного аппарата тромбоцитов, описаны механизмы регуляции гемостаза и пиелонефрита после литотрипсии).*

21. **Малинин Ю.Ю.** Альтернативный транспаренхимный доступ при контактной нефролитотрипсии [Текст] // Вестник урологии. – 2022. – Т.10, № 1.–С.32-41 *(Работа выполнена самостоятельно).*

22. Баринов Э. Ф. Молекулярные механизмы элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян // Врач. – 2022. – №6. – С. 58-64. *(Диссертантом проанализирована активность рецепторов тромбоцитов, проведена статистическая обработка материала).*

23. Баринов Э. Ф. Адренергические механизмы регуляции моторики мочеточника при литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом. [Текст] / Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян, Д. И. Гиллер // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №2. – С. 105-111. *(Диссертант обобщил результаты исследования перистальтики мочеточника, описал полученные результаты).*

24. Малинин Ю. Ю. Локализация мелких конкрементов в средней трети мочеточника: возможные направления совершенствования литокинетической терапии [Текст] / **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян, Э. Ф. Баринов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2022. – Т. 7, №1. – С.143-151. *(Диссертант сформулировал цель исследования, провел обсуждение полученных результатов).*

25. Баринов Э. Ф. Циркулирующие тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты – индикатор раннего этапа лейкоцитурии после контактной уретеролитотрипсии [Текст] // Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян, А. О. Перенесенко // Университетская клиника. – 2022. – Т.43, № 2. – С.5-10. *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проанализировано состояние рецепторного аппарата тромбоцитов).*

26. Баринов Э. Ф. Патогенез дисфункции мочеточника и компенсаторные механизмы траффика мелких конкрементов: роль пуринергической сигнализации [Текст] // Э.Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х. В. Григорян // Патологическая физиология и экспериментальная медицина.

– 2022. – Т.66, № 3. – С. 129-136. *(Диссертант описал патогенез нарушения перистальтики мочеточника).*

27. Баринов Э. Ф. Эффективность блокатора $\alpha 1$ А-адренорецептора при элиминации средних конкрементов из мочеточника: роль рецепторов, связанных с G-белком [Текст] // Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х.В. Григорян // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 34-41 *(Диссертантом проведен отбор пациентов, проанализированы результаты и сформулированы выводы).*

28. Баринов Э. Ф. Факторы риска и механизмы развития острого пиелонефрита после контактной уретеролитотрипсии [Текст] // Э. Ф. Баринов, **Ю. Ю. Малинин**, Х.В. Григорян // Урология. – 2022. – № 5. – С. 28-32. *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных).*

Патенты

29. Патент на корисну модель 83508 UA Україна. МПК (2008) А61В 17/22; А 61В 17/225; А 61К 45/06; А 61Р 13/04 Спосіб контактної уретеролітотрипсії / А.І. Сагалевич, І.А. Деркач, А.Е Лоскутов, Ю.Ю. Малінін, Є.В. Шапаренко // Заявка №а2200605133 від 10.05.2006; опубл. 25.07.2008, Бюл. № 14.

30. Патент на корисну модель 56009 UA Україна. МПК (2009) А 61В 17/22. Спосіб контактної уретеролітотрипсії / І.А Деркач, А.Е Лоскутов, Ю.Ю. Малінін, А.І. Сагалевич, А.В. Черніков, Є.В.Шапаренко // Заявка №u201000010 від. 11.01.2010; опубл. 27.12. 2010, Бюл. № 24.

31. Патент на корисну модель 93002 UA Україна, МПК (2011) А 61В 1/307 Уретероскоп / А.Е. Лоскутов, А.І. Сагалевич, І.А Деркач, Є.В. Шапаренко, Ю.Ю Малінін // Заявка № а200805905 від 06.05.2008; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

Работы апробационного характера

32. Наш опыт лечения нефролитиаза [Текст] / А. І. Сагалевич, І. А. Деркач, Э. В. Шапаренко. **Ю. Ю. Малінін**, П. С. Серняк // Українсько-Польський симпозиум урологів, 4-6 травня 2007 – Львів, 2007. – С. 22-23. *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных).*

33. До питання про лікування каменів сечовивідної системи у онкологічних хворих [Текст] / П.С. Серняк, А.І. Сагалевич, І.А Деркач, **Ю.Ю. Малінін**, Е.В. Шапаренко, А.Е. Лоскутов, В.Г. Кобунц // Мат. конференції «Малоінвазивні технології в урології», 11-13 лютого 2009 р. – Яремча, 2009. – С. 69 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных).*

34. Малоинвазивные методы лечения двухстороннего нефролитиаза. [Текст] / А.И. Сагалевич, И.А. Деркач, Э.В. Шапаренко, А.Е. Лоскутов, А.О. Сумцова, **Ю.Ю. Малинин**, П.С. Серняк // Урология. – 2010. – Т. 14, Додаток, 54 (Матеріали з'їзду асоціації урологів України). – С. 260-263 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных).*

35. Наш взгляд на лечение распространенного уролитиаза [Текст] / И.А. Деркач, А.И. Сагалевич, П.С. Серняк, А.В.Черников, Э.В. Шапаренко, А.Е. Лоскутов, **Ю.Ю. Малинин**, О.А. Сумцова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. –Т.7, №2. – С. 152 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных)*.

36. Малоинвазивное лечение уролитиаза подковообразной почки [Текст] / А.И. Сагалевич, И.А. Деркач, А.В. Черников, **Ю.Ю. Малинин**, Э.В. Шапаренко, А.Е. Лоскутов, А.Е., Фролов, А.О. Сумцова, П.С. Серняк // «Урология и нефрология: вчера, сегодня, завтра» (Мат. Всеукр. науч.-прак. конф., 1-2 ноября 2012г) – Харьков, 2012. – С. 263-267 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала)*.

37. Наш взгляд на лечение мультифокального уролитиаза [Текст] / И.А. Деркач, А.И. Сагалевич, А.В. Черников, Э.В. Шапаренко, А.Е. Лоскутов, **Ю.Ю. Малинин**, П.С. Серняк // «Інноваційні аспекти технологій в урології» (Тези доповід. наук.-прак. конф., 22-23 березня 2012 р.). – Київ, 2012. – С. 56-57 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала)*.

38. Наш опыт эндоскопического лечения уролитиаза проксимального отдела мочеточника эндоскопическими методами [Текст] / А.Г. Кривобок, **Ю.Ю. Малинин**, Э.В. Шапаренко, Е.Н. Присяжнюк, А.В. Аванесов // Сб. трудов VI Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям с международным участием. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 25-26 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала)*

39. Структура минерального состава конкрементов у больных мочекаменной болезнью в ДНР [Текст] / **Ю.Ю. Малинин**., Э.В. Шапаренко, В.В. Захаров, А.А. Кривобок, В.В. Волошин, Х.В. Григорян, Г.Ю. Малинин // Университетская клиника. – 2020. – Приложение. (Наука побеждать... болезнь: материалы IV Международного медицинского форума Донбасса, 12-13 ноября 2020 г.). – С. 319-320 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала)*.

40. К вопросу о дренировании мочевыводящих путей у беременных [Текст] / **Ю.Ю. Малинин**, А.Н. Роговой, Э.В. Шапаренко, Т.М. Мурадов, С.Г. Ермилов, А.А. Кривобок, А.В. Аванесов, С.А. Сохин // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020 г. – Приложение 2. («Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты»: материалы XI Международной научно-практической интернет-конференции, 25-27 ноября 2020г). – С. 90-91 *(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала)*.

41. Анализ механизмов развития острого пиелонефрита in vitro [Текст] / **Ю.Ю. Малинин**, Х.В. Григорян, Э.В. Шапаренко //Мат. II Республиканской науч.-практ. конф. «Репродуктивное здоровье семьи как фактор

демографической безопасности Донбасса», сентябрь 2022 – Донецк, 2022
(Диссертантом выполнено оперативное лечение, проведен анализ полученных данных и статистическая обработка материала).

АННОТАЦИЯ

Малинин Юрий Юрьевич. Факторы риска, патогенез осложнений, механизмы регуляции гемостаза и пиелонефрита после контактной литотрипсии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной проблемы – установить механизмы развития геморрагии, гематурии, острого пиелонефрита после литотрипсии, а также восстановления гемостаза и ограничения воспалительной реакции в мочевыводящих путях при назначении и отмене НПВП; повысить эффективность диагностики и прогнозирования гематурии и лейкоцитурии после КЛТ в разных отделах мочеточника при неэффективной ЛКТ. Исследование носило проспективный характер и включало 192 пациента с визуализационными признаками наличия конкрементов в верхней и средней трети мочеточника. При неэффективной литокинетической терапии (ЛКТ) пациентам выполнялась антеградная перкутанная нефроуретеролитотрипсия (КЛТ). Изучение агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов MedStat и MedCalc.

Установлено, что через 24ч после КЛТ в верхней трети мочеточника при сохранении введения НПВП снижение микрогематурии связано с компенсаторными реакциями Тц, которые через 24ч регулировались P2X₁-рецептором, АТ₁-рецептором и α₂-адренорецептором, через 48ч – α₂-адренорецептором, ФАТ-рецептором и P2X₁-рецептором. Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП гемостаз обеспечивался адаптационной реакцией Тц, которая регулировалась GPVI-рецептором, α₂-адренорецептором и АТ₁-рецептором; через 7 суток – GPVI-рецептором, PУ-рецепторами и АТ₁-рецептором. Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА), участвующих в рекрутировании лейкоцитов, связано через 48ч после КЛТ с активностью α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора. Через 7 суток после отмены НПВП формирование ТЛА обусловлено активацией GPVI-рецептора, P2У-рецепторов, ТхА2-рецептора и ФАТ-рецептора. Выраженность лейкоцитурии через 48ч после КЛТ в верхней трети мочеточника обусловлена активностью α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и P2X₁-рецептора. Через 7 суток сохранялась связь между выраженностью лейкоцитурии и активностью GPVI-рецептора, ТхА2-рецептора. ФАТ-

рецептора, P2X₁-рецептора. Доказано, что КЛТ в средней трети мочеточника сопровождается особенностями регуляции компенсаторных и адаптационных реакций клеток крови, участвующих в гемостазе и реализации воспаления. При сохранении введения НПВП усиление компенсаторных реакций Тц обеспечивалось через 24ч взаимодействием пуриновых P2X₁-, P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора, через 48ч – P2X₁-рецептора, AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора. Через 72ч после КЛТ и отмены НПВП регуляция адаптационных реакций Тц осуществлялась посредством P2Y-рецепторов, TxA₂-рецептора и α_2 -адренорецептора; через 7 суток – P2Y-рецепторов, GPVI-рецептора, ФАТ-рецептора и TxA₂-рецептора. При ингибировании ЦОГ клеток крови ключевую роль в формировании ТЛА играют ФАТ-рецептор и P2Y-рецепторы, а выраженности лейкоцитурии – α_2 -адренорецептор. Через 72ч после КЛТ стереотипными механизмами регуляции адаптационных реакций клеток крови являлась стимуляция α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора. Через 7 суток формирование ТЛА регулировалось активностью P2Y-рецепторов, P2X₁-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора; тогда как лейкоцитурия – P2X₁-рецептором и TxA₂-рецептором.

Анализ молекулярных механизмов, регулирующих агрегацию Тц, рекрутирование и трафик лейкоцитов в стенке мочеточника, открывает новые возможности в разработке таргетной фармакологической коррекции геморрагий и острого пиелонефрита в различные сроки после КЛТ.

Ключевые слова: нефролитиаз, литокинетическая терапия, контактная литорипсия, нестероидные противовоспалительные средства, рецепторы тромбоцитов, реактивность клеток крови, гематурия, пиелонефрит

SUMMARY

Malinin Yu.Yu. Risk factors, pathogenesis of complications, mechanisms regulation of hemostasis and pyelonephritis after contact lithotripsy – The manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor Medical Sciences in the specialty 14.03.03 - pathological physiology. - M. Gorky Donetsk National Medical University, the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2022.

The dissertation work is devoted to solving an urgent scientific problem – establishing the mechanisms for the development of hemorrhage, hematuria, acute pyelonephritis after urethrolithotripsy. The study was prospective and included 192 patients with visual signs of the presence the stones in the upper and middle third of the ureter. With ineffective lithokinetic therapy (LKT) patients underwent antegrade percutaneous nephroureterolithotripsy (URLT). Platelet aggregation was studied by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was carried out using the MedStat and MedCalc packages. It was found that 24 hours after URSL in the upper third of the ureter, while maintaining NSAIDs, a decrease in microhematuria is associated with compensatory reactions of Tc, which were regulated by the P2X₁ receptor, AT₁ receptor and α_2 -adrenergic receptor, after 48 hours by α_2 -adrenergic receptor, PAF receptor and P2X₁ -receptor. 72 hours after URLT hemostasis was provided by the adaptive reaction of Tc, which was regulated

by the GP VI receptor, $\alpha 2$ adrenoreceptor, and AT1 receptor; after 7 days - GP VI receptor, PY receptors and AT1 receptor. The formation of platelet-leukocyte aggregates (PLA) involved in the recruitment of leukocytes is associated 48 hours after URLT with the activity of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor, PAF receptor, and P2X1 receptor. After 7 days the formation of TLA is due to the activation of the GPVI receptor, P2Y receptors, TxA2 receptor, and PAF receptor. The severity of leukocyturia 48 hours after URSL in the upper third of the ureter is due to the activity of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor, the PAF receptor, and the P2X1 receptor. After 7 days the severity of leukocyturia is due to the activation of the GPVI receptor, TxA2 receptor, PAF receptor, P2X1 receptor. Evidence is given that URLT in the middle third of the ureter is accompanied by peculiarities in the regulation of compensatory and adaptive reactions of blood cells involved in hemostasis and inflammation. After 48 hours URLT increased compensatory reactions of Tc was provided P2X1-receptor, AT1-receptor and $\alpha 2$ -adrenoreceptor. The regulation of adaptive responses of Tc after 72 hours was provided by P2Y receptors, TxA2 receptor and $\alpha 2$ -adrenergic receptor; after 7 days - P2Y receptors, GPVI receptor, PAF receptor and TxA2 receptor. PAF receptor and P2Y receptors play a key role in the formation of PLA, and $\alpha 2$ -adrenergic receptor plays a key role in leukocyturia. After 7 days, the formation of PLA was regulated by the activity of P2Y receptors, P2X1 receptor, PAF receptor, and GPVI receptor; while leukocyturia - P2X1 receptor and TxA2 receptor.

Key words: nephrolithiasis, lithokinetic therapy, contact lithotripsy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, platelet receptors, blood cell reactivity, hematuria, pyelonephritis.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТц	–агрегация тромбоцитов
АТФ	–(Adenosine 5'-triphosphate disodium salt hydrate) нуклеотид
АДФ	–(Adenosine 5'-diphosphate sodium salt) – нуклеотид
Ан-2	–ангиотензин-2, олигопептидный гормон
ДИ	–доверительный интервал
ЕС	–эффективная концентрация агониста
КЛТ	–антеградная перкутанная нефро-уретеролитотрипсия (КЛТ)
ЛКТ	–литокинетическая терапия
РАС	–ренин-ангиотензиновая система
САС	–симпато-адреналовая система
ТЛА	–тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты
ТxA2	–тромбоксан А2
Тц	–тромбоциты
ФАТ	–(β -Acetyl- γ -O-hexadecyl-L- α -phosphatidylcholine hydrate), Фактор Активации Тромбоцитов
A2A-2R	–аденозиновый A2A-рецептор к аденозину

α_2 -AP	– α_2 - адренорецептор к адреналину
AT ₁ -R	–ангиотензиновый AT ₁ -рецептор к Ангиотензину II
GPVI-R	–гликопротеиновый рецептор к коллагену IV типа базальной мембраны
P2X ₁ -R	–пуриновый P2X ₁ -рецептор к АТФ.
P2Y-R	–пуриновый P2Y-рецептор к АДФ
TxA ₂ -R	–тромбоксановый рецептор к TxA ₂
ФАТ- R	–фосфолипидный рецептор к ФАТ