

УДК 616.17-003.7-089 879:616.155.2/3

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, А.О. Перенесенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АГРЕГАТЫ – ИНДИКАТОР РАННЕГО ЭТАПА ЛЕЙКОЦИТУРИИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ

До настоящего времени оценка тяжести лейкоцитурии базируется на рутинном определении количества лейкоцитов в моче и отражает тяжесть воспаления в слизистой оболочке (СО) [1]. В сущности, процесс лейкоцитурии можно разделить на ряд этапов, каждый из которых базируется на определенных механизмах реализации воспалительной реакции [2]. Ранний этап – рекрутирование лейкоцитов из сосудистого русла в периваскулярное пространство обусловлено прохождением клеток крови через стенку сосудов микроциркуляторного русла (межэндотелиальное пространство и базальная мембрана). Промежуточный этап – трафик клеток крови в рыхлой волокнистой соединительной ткани слизистой оболочки (СО) мочевыводящих путей (МВП) и элиминация чужеродных антигенов. Поздний этап – преодоление барьерной функции уротелия (гисто-уринальный барьер) и поступление лейкоцитов в мочу. В этом контексте использование новых технологий для анализа механизмов, контролируемых усиление тяжести лейкоцитурии, представляется актуальным, поскольку открывается возможность разработки таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита. Одним из методических подходов, позволяющих решить эту задачу, может быть анализ функциональной активности рецепторов клеток крови *in vitro* на разных этапах развития острой воспалительной реакции [3]. Установлено, что при стимуляции клеток крови агонистами формируются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА) [4]. Такое взаимодействие обеспечивает рекрутирование лейкоцитов в ткани органов, регулирует автономные функции лейкоцитов, включая образование и освобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, а также поддерживает обратную связь, позволяющую ограничить распространение воспаления и защитить орган от побочного повреждения, вызванного чрезмерной активацией иммунной системы [5]. Важнейшей потребностью в изучении механизмов, пред-

определяющих тяжесть лейкоцитурии после оперативных вмешательств, связанных с удалением конкрементов из МВП, связана с необходимостью прогнозирования развития острого пиелонефрита и недостаточной эффективностью предлагаемой медикаментозной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность лейкоцитурии, количество циркулирующих в крови ТЛА после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) в верхней трети мочеточника и установить молекулярные механизмы, модулирующие рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для реализации воспаления в СО мочеточника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 61 пациента с визуализационными признаками наличия конкрементов в верхней трети мочеточника. 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 отобран 21 пациент (10 мужчин и 11 женщин; средний возраст – $60,3 \pm 3,5$ года), у которых на фоне стандартной литокинетической терапии (включающей диклофенак натрия, 100-150 мг/сут) в течение 7 суток, по данным визуализационного контроля, не произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника. Средний размер конкремента составил $14,3 \pm 0,9$ мм (min-max – 8,0-30,0мм). По

показаниям проведена антеградная перкутанная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с использованием электроимпульсного литотриптера «Уролит» (ООО «МедЛайн»), ультразвукового литотриптера Karl Storz CALCUSON, гольмиевого лазерного литотриптера KARL STORZ Calculase II или их комбинации. После операции в течение 2 суток сохранялась стандартная противовоспалительная терапия, включающая НПВП и антибиотики. 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. Группа контроля включала 10 здоровых лиц, у которых при диагностическом обследовании не выявлены клинико-лабораторные признаки сердечно-сосудистой и урологической патологии. Контрольная группа была сопоставима по возрасту с таковой при наличии нефролитиаза; кровь здоровых лиц использовалась для определения контрольных значений ТЛА и АТц. Анализ функциональной активности тромбоцитов (Тц) проводили *in vitro*, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание тромбоцитов в 1 мкл составляло $200\ 000 \pm 20\ 000$. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующие в модуляции воспалительной реакции, в частности: АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), АТФ (лиганд пуриновых Pх-рецепторов), ангиотензин-2 (лиганд АТ1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд $\alpha 2$ -адренорецептора), коллаген IV-типа (лиганд GPVI-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), аденозин (лиганд А2А-рецептора), изадрин (лиганд $\beta 2$ -адренорецепторов). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc 18.10.2. Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне применения НПВП через 24 ч после КУЛТ уровень лейкоцитурии уменьшился на 19,4% ($p < 0,001$) по сравнению с таковым на мо-

мент госпитализации, соответственно $17,5 \pm 0,8$ п/з (95% ДИ 15,8-19,3 п/з) и $21,7 \pm 0,8$ (95% ДИ 20,1-23,4%) и через 48 ч снизился еще на 22,3% ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения – до $13,6 \pm 0,7$ п/з (95% ДИ 12,4-14,8 п/з). Через 72ч после КУЛТ имело место повышение выраженности лейкоцитурии на 46,3% ($p < 0,001$) до $19,9 \pm 0,8$ п/з (95% ДИ 19,3-21,6 п/з), т.е. происходило восстановление тяжести пиелонефрита на фоне отмены введения пациентам НПВП. Приведенная динамика отражает либо низкую эффективность защитных механизмов, направленных на ограничение активности лейкоцитов через 24ч после отмены НПВП (3 сутки после КУЛТ), либо включение патогенетических механизмов, усиливающих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла. Для проверки данной гипотезы целесообразно сопоставить количество циркулирующих ТЛА и выраженность лейкоцитурии в динамике после оперативного вмешательства.

У здоровых лиц количество ТЛА, циркулирующих в крови, составило $5,5 \pm 0,3\%$ (95% ДИ 4,7-6,3%); у пациентов с МКБ на момент госпитализации их численность возросла в 2,2 раза ($P < 0,001$) до $12,1 \pm 0,3\%$ (95% ДИ 11,5-12,8%). Через 24 ч после КУЛТ количество ТЛА существенно не изменилось и составило $11,2 \pm 0,6\%$ (95% ДИ 9,8-12,6%). Снижение количества ТЛА обнаружено через 48ч – на 25,0% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,05$) и достигало уровня $8,4 \pm 0,9\%$ (95% ДИ 6,7-10,3%). Через 72 ч количество циркулирующих ТЛА увеличилось на 26,2% ($p < 0,05$) до $10,6 \pm 0,5\%$ (95% ДИ 9,5-11,5%), т.е. восстанавливалась до уровня ТЛА через 24 ч. Таким образом, на фоне длительного применения высоких доз НПВП значимое снижение количества ТЛА происходило через 48ч после КУЛТ (т.е. после введения последней дозы НПВП), что связано со степенью блокирования ЦОГ в клетках крови и, по сути, отражает эффективность противовоспалительной терапии. Через 72ч после КУЛТ (24 ч после прекращения введения НПВП) происходило увеличение количества ТЛА, что отражает либо восстановление активности клеток крови вследствие «ускользания» фермента ЦОГ от ингибирующего воздействия НПВП, либо включение патогенетических механизмов, усиливающих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для завершения воспалительной реакции в СО мочеточника.

Как известно, системная регуляция гомеостаза сопровождается изменением активности клеток крови посредством стимуляции рецепторов, ассоциированных с различными внутриклеточными сигнальными путями [6]. Логично изучить состояние рецепторов на Тц и лейкоцитах, ко-

торые принимают участие в активации и взаимодействии этих клеток при реализации воспаления. Через 72ч после КУЛТ выявлена нормореактивность $\alpha 2$ -адренорецептора ($55,1 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($52,6 \pm 0,8\%$), AT1-рецептора ($49,0 \pm 0,6\%$), ФАТ-рецептора ($46,3 \pm 0,8\%$) и P2X1-рецептора ($45,8 \pm 1,0\%$), а также гипореактивность $\beta 2$ -адренорецептора ($42,8 \pm 1,1\%$), и P2Y-рецепторов ($40,2 \pm 0,5\%$). Нормореактивность аденозинового A2A-рецептора ($49,6 \pm 1,1\%$) предполагает возможность ограничения воспалительной реакции. Таким образом, потенциальными индукторами активации клеток крови через 72ч после оперативного вмешательства на фоне отмены НПВП может быть адреналин, коллаген IV-типа, ангиотензин-2 (Ан-2), ФАТ и АТФ. Нельзя исключить участие других рецепторов в модуляции воспалительной реакции после КУЛТ, если будет доказано, что их взаимодействие связано с формированием ТЛА и тяжестью воспаления. В этой связи целесообразно проанализировать наличие корреляционных связей между активностью рецепторов, принимающих участие в рекрутировании лейкоцитов из сосудистого русла.

В исследовании выявлена положительная связь между количеством ТЛА и активностью $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha 2\text{AP}}=0,754$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}}=0,513$; $p < 0,05$), активностью пуриновых P2-рецепторов ($r_{\text{ТЛА-P2X1}}=0,404$; $p < 0,05$), активностью AT1-рецептора ($r_{\text{ТЛА-AT1}}=0,640$; $p < 0,05$), активностью ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}}=0,347$; $p < 0,05$). Таким образом, триггерами формирования ТЛА, обеспечивающих поддержание воспалительной реакции после КУЛТ, являются как системные регуляторы – адреналин и ангиотензин-2, так и локальные модуляторы функциональной активности клеток крови – ФАТ, АТФ и коллаген IV-типа БМ стенки сосудов. Наличие, с одной стороны, нормореактивности $\alpha 2$ -адренорецептора, GPVI-рецептора, пуриновых P2X1-рецепторов, AT1-рецептора и ФАТ-рецептора через 72 ч после КУЛТ и, с другой – подтверждение связи активности рецепторов с количеством циркулирующих ТЛА означает, что через 24 ч после отмены НПВП возможно восстановление воспалительной реакции за счет рекрутирования клеток крови в МВП. Если судить по силе корреляционных связей, то доминирующую роль в формировании ТЛА играют системные механизмы регуляции воспаления. Вероятно, в связи с наличием стента в просвете лоханки или мочеточника эпизодически возникающая афферентация нервных окончаний в СО сопровождается активацией САС, РАС и развитием гипоксии/ишемии тканей МВП. При наличии нормореактивности

рецепторов эпизодически возникающее повышение содержания адреналина, ангиотензина 2 и АТФ может провоцировать стимуляцию клеток крови и формирование ТЛА. В свою очередь, активированные лейкоциты (а) секретируют ФАТ, который может стимулировать Тц посредством так называемой локальной (паракринной) стимуляции; (б) вызывают деградацию коллагена IV-типа БМ стенки сосудов. В сущности, проявляется стереотипный механизм регуляции воспаления, согласно которому активированные лейкоциты воспроизводят «запрос» на восполнение количества и состава клеток крови, участвующих в воспалении. Для проверки данной гипотезы необходимо ответить на вопрос: отличается ли взаимодействие рецепторов на клетках крови при реализации воспаления на раннем и последующих этапах лейкоцитурии?

Участие САС в рекрутировании лейкоцитов представляется логичным, поскольку экспрессия $\alpha 2$ -адренорецепторов на тромбоцитах, лейкоцитах и эндотелии создает оптимальные условия для формирования ТЛА при развитии пиелонефрита [7]. Наличие связи между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора, выраженностью лейкоцитурии ($r_{\alpha 2\text{AP-Лyu}}=0,461$; $p < 0,05$) и количеством циркулирующих ТЛА ($r_{\alpha 2\text{AP-ТЛА}}=0,754$; $p < 0,05$) позволяет прийти к заключению, что провоспалительный эффект адреналина в большей степени проявляется рекрутированием клеток крови в стенку МВП, чем усилением тяжести лейкоцитурии. В этом контексте представляет интерес возможное взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецепторов с другими рецепторами. Через 72 ч после КУЛТ выявлена положительная корреляционная связь между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-GPVI}}=0,577$; $p < 0,05$), AT1-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-AT1}}=0,730$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-ФАТ}}=0,428$; $p < 0,05$). Наличие корреляционной связи более высокой силы между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и AT1-рецептора, а также между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора по сравнению с таковой между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и ФАТ-рецептора свидетельствует, что взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецептора с AT1-рецептором и GPVI-рецептором играет ключевую роль в поддержании воспаления. Можно рассчитывать, что блокада этих рецепторов через 72ч после КУЛТ позволит снизить количество рекрутируемых лейкоцитов в СО мочеточника и, тем самым, ограничить тяжесть воспаления.

Что касается ангиотензинового AT1-рецептора, то его присутствие на эндотелии, тромбоцитах и лейкоцитах создает условия для их вза-

имодействия в процессе миграции клеток крови [8]. Выявленная корреляционная связь и ее сила между активностью AT1-рецептора и количеством циркулирующих ТЛА ($r_{AT1-ТЛА}=0,640$; $p<0,05$), а также отсутствие значимой связи между активностью AT1-рецептора и лейкоцитурией свидетельствуют, что активация PAC является фактором риска восстановления воспаления в МВП через 72 ч после КУЛТ. Необходимо подчеркнуть, что провоспалительный эффект Анг-2 связан исключительно с формированием ТЛА. Поскольку аналогичный эффект в отношении увеличения количества ТЛА воспроизводил адреналин, то можно прийти к заключению, что SAC и PAC модулируют ранний этап воспалительной реакции, а именно рекрутирование клеток крови из сосудистого русла. Более того, наличие корреляционной связи между активностью AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{AT1-\alpha 2AP}=0,730$; $p<0,05$) подтверждает возможность их взаимодействия на раннем этапе стимуляции клеток крови и формирования ТЛА.

В настоящее время считается доказанным существование функциональной перекрестной связи между сигнальным путем AT1-рецептора и другими сигнальными путями [9], отражением чего может быть корреляционная связь между активностью AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{AT1-P-\alpha 2AP}=0,730$; $p<0,05$), GPVI-рецептора ($r_{AT1-GPVI}=0,558$; $p<0,05$). Наличие взаимосвязи AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора может свидетельствовать о синергизме провоспалительных эффектов при активации PAC и SAC, направленных на стимуляцию клеток крови и поддержание воспаления. Провоспалительный эффект при стимуляции AT1-рецептора может ограничиваться активацией аденозинового A2A-рецептора ($r_{AT1P-A2A}=-0,595$; $p<0,05$).

Заключение. Анализ молекулярных механизмов, контролирующих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла, открывает новые возможности в разработке таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита.

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, А.О. Перенесенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

«ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АГРЕГАТЫ – ИНДИКАТОР РАННЕГО ЭТАПА ЛЕЙКОЦИТУРИИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ»

Цель исследования – оценить выраженность лейкоцитурии, количество циркулирующих в крови ТЛА после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) в верхней трети мочеточника и установить молекулярные механизмы, модулирующие рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для реализации воспаления в мочевыводящих путях.

Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и включало 21 пациента (10 мужчин и 11 женщин; средний возраст – 60,3±3,5 года), у которых на фоне стандартной литокINETической терапии в течение 7 суток, по данным визуализационного контроля, не произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника. По показаниям проведена антеградная перкутанная уретеролитотрипсия (КУЛТ). Лейкоцитурию определяли при наличии 11 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи. В мазках крови, окрашенных по методу Паппенгейма, рассчитывали количество тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) в процентном отношении на 100 клеток. Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc 18.10.2. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. На фоне применения НПВП через 24 ч после КУЛТ уровень лейкоцитурии уменьшился на

19,4% ($p<0,001$) и через 48 ч – на 22,3% ($p<0,05$) относительно предыдущего срока наблюдения. После отмены введения пациентам НПВП происходило восстановление тяжести пиелонефрита. Снижение количества ТЛА ($p<0,05$) обнаружено через 48ч после КУЛТ, через 72 ч количество агрегатов увеличилось ($p<0,05$). Через 72ч после малоинвазивного оперативного вмешательства выявлена нормоактивность $\alpha 2$ -адренорецептора, GPVI-рецептора, AT1-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X1-рецептора, а также гипореактивность $\beta 2$ -адренорецептора и P2Y-рецепторов. Наличие корреляционной связи более высокой силы между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и AT1-рецептора, а также между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора, по сравнению с таковой между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и ФАТ-рецептора, свидетельствует, что взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецептора с AT1-рецептором и GPVI-рецептором играет ключевую роль в поддержании воспаления после малоинвазивного оперативного вмешательства.

Заключение. Анализ молекулярных механизмов, контролирующих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла, открывает новые возможности в разработке таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита.

Ключевые слова: нефролитиаз, контактная уретеролитотрипсия, лейкоцитурия, рецепторы тромбоцитов, тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты.

E.F. Barinov, Yu.Yu. Malinin, Kh.V. Grigoryan, A.O. Perenesenko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

CIRCULATING PLATELET-LEUKOCYTIC AGGREGATES - INDICATOR OF THE EARLY STAGE LEUKOCYTURIA AFTER CONTACT URETEROLITHOTRIPSY

Aim is to assess the severity of leukocyturia, the amount of platelet-leukocyte aggregates circulating in the blood after contact ureterolithotripsy (UCLT) and to establish the molecular mechanisms that modulate the recruitment of blood cells from the vascular bed for the implementation of inflammation in the urinary tract.

Material and methods. The study was prospective and included 21 patients (10 men and 11 women; mean age 60.3 ± 3.5 years). Within 7 days, standard lithokinetic therapy was performed, however, according to imaging control, there was no movement of calculus from the pyeloureteral zone to the middle third of the ureter. According to the indications, antegrade percutaneous ureterolithotripsy (UCLT) was performed. Leukocyturia was determined in the presence of 11 or more leukocytes in the field of view by microscopy of urine sediment. In blood smears stained by the Pappenheim method, the number of platelet-leukocyte aggregates (PLA) was calculated as a percentage per 100 cells. Platelet aggregation was assessed by turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was performed using the MedCalc 18.10.2 package. In all cases, the difference was considered statistically significant at a value level of $p < 0.05$.

Results. When NSAIDs were administered, the leukocyturia level decreased by 19.4% ($p < 0.001$) 24 hours after URSL and by 22.3% ($p < 0.05$) after 48 hours compared to the previous observation period. After canceling the administration of NSAIDs to patients, the severity of pyelonephritis was restored. A decrease in the number of TLA ($p < 0.05$) was found 48 hours after URSL, which was accompanied by an increase in their number after 72 hours ($p < 0.05$). The presence of a higher correlation between the activity of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor and the AT1 receptor, as well as between the activity of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor and the activity of the GPVI receptor, in comparison with that between the activity of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor and the PAF receptor indicates that the interaction of the $\alpha 2$ -adrenergic receptor with AT1-receptor and GPVI-receptor plays a key role in maintaining inflammation after minimally invasive surgery.

Conclusion. Analysis of the molecular mechanisms that control the recruitment of blood cells from the vascular bed opens up new opportunities in the development of targeted pharmacological correction of acute pyelonephritis.

Key words: nephrolithiasis, contact ureterolithotripsy, leukocyturia, platelet receptors, platelet-leukocyte aggregates.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan M, Tan Y, Li J, Yu X, Zhang H, Zhao M. Urinary sediments could differentiate endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90: 107122. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107122.
2. Pimentel Falcao M.A., Banderó Walker C.I., Rodrigo Disner G., Batista-Filho J., Silva Soares A.B., Balan-Lima L., Lima C., Lopes-Ferreira M. Knockdown of miR-26a in zebrafish leads to impairment of the anti-inflammatory function of TnF in the control of neutrophilia. *Fish Shellfish Immunol.* 2021; 114: 301-310. doi: 10.1016/j.fsi.2021.04.029.
3. Barinov E.F. Role A2-Adrenergic Receptors In Regulation Platelet Reactivity In The Elderly At Chronic Obstructive Pyelonephritis. *Adv Gerontol.* 2016; 29 (1): 189-194.
4. Perrella G., Huang J., Provenzale I., Swieringa F., Heubel-Moenen F.C.J.I. et al. Nonredundant Roles of Platelet Glycoprotein VI and Integrin α IIB β 3 in Fibrin-Mediated Microthrombus Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41 (2): e97-e111. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314641
5. Ramirez G.A., Manfredi A.A., Maugeri N. Misunderstandings Between Platelets and Neutrophils Build in Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2491. doi: 10.3389/fimmu.2019.02491.
6. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2712. doi: 10.3389/fimmu.2018.02712.
7. Lindkvist M., Fernberg U., Ljungberg L.U., Fälker K., Fernström M., Hurtig-Wennlöf A., Grenegård M. Thromb Res. Individual variations in platelet reactivity towards ADP, epinephrine, collagen and nitric oxide, and the association to arterial function in young, healthy adults. *Thromb Res.* 2019; 174: 5-12. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.008.
8. Yildirim A., Russell J., Yan L.S., Senchenkova E.Y., Granger D.N. Leukocyte-dependent responses of the micro-

REFERENCES

1. Yuan M, Tan Y, Li J, Yu X, Zhang H, Zhao M. Urinary sediments could differentiate endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90: 107122. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107122.
2. Pimentel Falcao M.A., Banderó Walker C.I., Rodrigo Disner G., Batista-Filho J., Silva Soares A.B., Balan-Lima L., Lima C., Lopes-Ferreira M. Knockdown of miR-26a in zebrafish leads to impairment of the anti-inflammatory function of TnF in the control of neutrophilia. *Fish Shellfish Immunol.* 2021; 114: 301-310. doi: 10.1016/j.fsi.2021.04.029.
3. Barinov E.F. Role A2-Adrenergic Receptors In Regulation Platelet Reactivity In The Elderly At Chronic Obstructive Pyelonephritis. *Adv Gerontol.* 2016; 29 (1): 189-194.
4. Perrella G., Huang J., Provenzale I., Swieringa F., Heubel-Moenen F.C.J.I. et al. Nonredundant Roles of Platelet Glycoprotein VI and Integrin α IIB β 3 in Fibrin-Mediated Microthrombus Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41 (2): e97-e111. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314641
5. Ramirez G.A., Manfredi A.A., Maugeri N. Misunderstandings Between Platelets and Neutrophils Build in Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2491. doi: 10.3389/fimmu.2019.02491.
6. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2712. doi: 10.3389/fimmu.2018.02712.
7. Lindkvist M., Fernberg U., Ljungberg L.U., Fälker K., Fernström M., Hurtig-Wennlöf A., Grenegård M. Thromb Res. Individual variations in platelet reactivity towards ADP, epinephrine, collagen and nitric oxide, and the association to arterial function in young, healthy adults. *Thromb Res.* 2019; 174: 5-12. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.008.
8. Yildirim A., Russell J., Yan L.S., Senchenkova E.Y., Granger D.N. Leukocyte-dependent responses of the micro-

- vasculature to chronic angiotensin II exposure. Hypertension. 2012; 60 (6): 1503-1509. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198465.
9. von Kügelgen Molecular pharmacology of P2Y receptor subtypes. I. Biochem Pharmacol. 2021; 187: 114361. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114361.
- vasculature to chronic angiotensin II exposure. Hypertension. 2012; 60 (6): 1503-1509. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198465.
9. von Kügelgen Molecular pharmacology of P2Y receptor subtypes. I. Biochem Pharmacol. 2021; 187: 114361. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114361.