

© Барінов Е.Ф., Кравченко А.М., Твердохліб Т.О.

УДК:616.61 -002.3 -007.271 -036.12 -092: 616.155.2 -021.5

**Барінов Е.Ф., Кравченко А.М., Твердохліб Т.О.**

Донецький національний медичний університет (ДонНМУ), кафедра гістології цитології та ембріології (пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, Україна, 83003)

## ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ: РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ

**Резюме.** Консервативне лікування за умов хронічного обструктивного пієлонефриту (ХОПН) може впливати на функціональну активність лейкоцитів, проте як при цьому змінюється статус тромбоцитів і чи впливає цей фактор на розвиток хронічного запалення не відомо. Мета даного дослідження - з'ясувати роль тромбоцитів в патогенезі ХОПН. У дослідженні використовували периферичну венозну кров 52 пацієнтів з ХОПН, отриману на момент надходження в стаціонар до початку лікування. Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів *in vitro* використовували: адреналін, АДФ, серотонін, фактор активації тромбоцитів (ФАТ) в дозі EC50 і субпорогових концентраціях. Дослідження агрегації тромбоцитів (АТц) проводили на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Вперше встановлено, що у пацієнтів з ХОПН реакція тромбоцитів змінюється не тільки на адреналін, а й на інші агоністи (АДФ, ФАТ і СТ), що дозволяє розглядати феномен гіпо- та гіперреактивності тромбоцитів. Причинами гіпореактивності тромбоцитів на момент госпіталізації пацієнтів з ХОПН може бути зниження чутливості  $\alpha_2$ -адренорецепторів та інгібування ЦОГ-1, що пов'язане з прийомом протизапальних препаратів. Функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю бере участь у реалізації фаз ремісії та рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту.

**Ключові слова:** реактивність тромбоцитів, патогенез, хронічний обструктивний пієлонефрит.

### Вступ

Хронічний обструктивний пієлонефрит (ХОПН) характеризується наявністю фаз ремісії (латентного перебігу) і рецидиву захворювання (розвиток гострого запалення). Проведення консервативної терапії, що включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і антибіотики, для усунення або профілактики запалення спрямоване, насамперед, на пригнічення функціональної активності лейкоцитів (нейтрофілів і лімфоцитів) і обмеження контамінації сечовивідних шляхів [Yeaman, 2010]. Як при цьому впливає терапія на функціональний стан тромбоцитів менш відомо. Ймовірно, що у разі інгібування циклооксигенази (ЦОГ-1) і зниження вмісту тромбоксана (TxA2) в тромбоцитах може порушуватися їх функція. Дана гіпотеза набуває особливої актуальності у разі необхідності проведення літотрипсії, оскільки розвиток макрогематурії може вимагати встановлення стента в сечовід, що відбувається на тривалості та ефективності післяопераційного лікування. Крім того, встановлено, що тромбоцити модулюють запальну реакцію, взаємодіючи з лейкоцитами шляхом формування тромбоцит-лейкоцитарних агрегатів [Michelson et al., 2007; Michelson, Newburger 2007; Zarbock et al., 2007]. У свою чергу, тромбоцити знаходяться під впливом гуморальних стимулів, насамперед, ангіотензину 2, цитокінів та ін., здатних потенціювати ефекти аутокринних агоністів, таких як АДФ, АТФ, серотонін та ін. Можна припустити, що наявність [D'Elia, Weinrauch 2013] конкременту в місці або сечоводі періодично провокує обструкцію сечовивідних шляхів або безпосередньо стимулює аферентні ланки вегетативної нервової системи, що призводить до активації симпато-адреналової системи (САС). Як наслідок, підвищується рівень і глюোকортикоїдів в циркулюючій крові, що могло б стимулювати відповідні рецептори на тромбоцитах і викликати зміну функціональної активності тромбоцитів і

лейкоцитів. Встановлено, що адреналін впливає на розвиток запальної реакції, причому в цьому можна углядіти як пряму стимулюючий ефект на лейкоцити, так і опосередкований - через активацію тромбоцитів. Таким чином, консервативне лікування за умов ХОПН може впливати на функціональну активність лейкоцитів, проте як при цьому змінюється статус тромбоцитів і чи впливає цей фактор на розвиток хронічного запалення - це ті питання, які потребують першочергової відповіді.

*Мета* дослідження - з'ясувати роль тромбоцитів в патогенезі хронічного обструктивного пієлонефриту.

### Матеріали та методи

У дослідженні використовували периферичну венозну кров 52 пацієнтів з ХОПН, отриману на момент їх надходження в стаціонар до початку консервативного лікування. Діагноз ХОПН був встановлений на основі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного огляду, лабораторних та додаткових досліджень. З додаткових методів дослідження використовувалися ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія з метою оцінки анатомічного статусу нирки, визначення розміру та локалізації конкременту, наявності аномалій розвитку, патологічних утворень і ускладнень. Для оцінки функціонального стану нирок проводилася екскреторна урографія. Діагноз фази загострення ХОПН був заснований на присутності, щонайменше, одного з трьох основних симптомів (лихоманка, біль в реберно-хребетному куті, інфекція сечових шляхів (ІСШ)). Критеріями запалення були - лейкоцитоз і рівень С-реактивного білка (СРБ). Лейкоцитурія або бактеріурія були допоміжними критеріями, що підтверджують наявність ІСШ. У фазі ремісії (латентного перебігу) ХОПН у пацієнтів були відсутні клінічні синдроми хронічного пієлонефриту, однак, могла зберігатися лейкоцитурія і діагностично незначу-

ща бактеріурія; в загальному аналізі крові були відсутні зміни, що характеризують гостре запалення. Аналіз крові виконувався на гемоаналізаторі ABX Pentra XL 80 - HORIBA (Франція). Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів *in vitro* використовували адреналін (EC50 5мкМ), АДФ (ефективна концентрація, EC50 5мкМ), серотонін (СТ - EC50 10мкМ), фактор активації тромбоцитів (ФАТ EC50 150 мкМ). У роботі також були використані субпорогові концентрації агоністів, які в контрольній групі (здорові донори) викликали агрегацію тромбоцитів, що не перевищувала 10%. Для ФАТ EC10 склала 30 мкМ, АДФ - 0,5 мкМ і - 0,1 мкМ. Модулюючу роль в активації тромбоцитів аналізували при їх спільній інкубації з адреналіном і кожним з агоністів (АДФ, ФАТ). Умови активації і інгібування ЦОГ- 1 в тромбоцитах відтворювалися додаванням до суспензії тромбоцитів відповідно арахідонової кислоти (500 мкг) і аспірину (500 мкМ). Дослідження агрегації тромбоцитів (АТ) проводили на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакета Med Stat.

### Результати. Обговорення

#### Адренореактивність тромбоцитів за умов ХОПН

У здорових осіб агрегація тромбоцитів (АТц) на вплив EC50 (5,0 мкМ) склала  $47,5 \pm 3,8\%$ , тоді як у пацієнтів з ХОПН на етапі госпіталізації реєструвалася варіабельність відповіді тромбоцитів на EC50. З 52-х обстежених пацієнтів низька реакція тромбоцитів на адреналін (менше 45%) зареєстрована у 31 (59,6%) пацієнта - гіпоадренореактивна група, у 18 (34,6%) - висока реакція тромбоцитів (55% і більше) - гіперадренореактивна група. Стандартна реакція, що відповідає величині агрегації тромбоцитів у відповідь на індукцію адреналіном (EC50) у здорових осіб виявлена всього в 3-х випадках (5,8%) - нормадренореактивна група. Отже, у пацієнтів з ХОПН можлива зміна  $\alpha 2$ -адренореактивності тромбоцитів, при цьому гіпоадренореактивність тромбоцитів зустрічається частіше, ніж гіперадренореактивність.

Звертає на себе увагу, що в рамках кожної з обстежених груп пацієнтів реакція тромбоцитів на АДФ, ФАТ і серотонін за спрямованістю зміни АТц (знижена або підвищена) ідентична такій, хоча і відрізняється за амплітудою (табл. 1). Так, в гіпоадренореактивній групі відповідь тромбоцитів на EC50 АДФ відповідає такій на адреналін, тоді як реакція на EC50 ФАТ і серотоніну - менше ніж на адреналін, відповідно на 24,4% ( $p > 0,05$ ) і 2,3 рази ( $p < 0,001$ ). У гіперадренореактивній групі пацієнтів реакція тромбоцитів на досліджувані агоністи була вище встановленого рівня (55%), а відтворений

ефект можна представити таким чином: АТ Адреналін = АТ СТ > АТАДФ = АТФАТ

Таким чином, за умов ХОПН реакція тромбоцитів змінюється не тільки на адреналін, а й на інші агоністи (АДФ, ФАТ і СТ), що дозволяє розглядати феномен гіпо- та гіперреактивності тромбоцитів.

#### Можливі причини гіпоадренореактивності тромбоцитів

За умов наявності низької відповіді тромбоцитів на адреналін можна припустити, що у даного контингенту пацієнтів із ХОПН має місце активація САС, підвищується рівень катехоламінів і відбувається десенситизація  $\alpha 2$  - адренорецепторів та/або має місце інгібування ділянок сигнальної системи, що включає  $\alpha 2$ -адренорецептор -Gi білок - ФІ-3К (фосфоінозитол-3 кіназа). У цьому контексті, зниження реакції тромбоцитів на АДФ, вкладається в цю гіпотезу, оскільки сигнал із P2Y12 - рецептора реалізується через ту ж ділянку сигнальної системи, яку використовує адреналін, тобто можливе порушення синергізму взаємодії пуринових рецепторів (P2Y1 і P2Y12). Однак, пояснити низьку відповідь тромбоцитів на ФАТ і СТ - значно складніше, оскільки індукована агрегація цих агоністів здійснюється виключно через Gq - фосфоліпазу С. Враховуючи що пацієнти із ХОПН періодично приймають НСПЗП, а на момент госпіталізації за наявності гострої ниркової кольки частина з них використовувала НСПЗП, можна пов'язати феномен гіпореактивності тромбоцитів на всі зазначені агоністи із блокадою ЦОГ-1 і інгібуванням продукції ТхА2. Тим більше, що ТхА2 є універсальним месенджером, який бере участь у вторинній хвилі агрегації тромбоцитів *inside out*. З метою перевірки даної гіпотези проведені дослідження *in vitro* з інгібуванням в тромбоцитах ЦОГ-1.

Результати дослідження показали, по-перше, АТц, що індукована арахідоновою кислотою в 2,3 рази нижче, ніж у контролі ( $69,2 \pm 10,2\%$ ), і це свідчить про вихідне інгібування ЦОГ-1. По-друге, збільшення дози в інкубаційній суміші до 10,0 мкМ (EC100) посилює АТц, однак відтворений ефект значно нижче, ніж у контрольній групі ( $97,6 \pm 4,1\%$ ). Даний факт відображає зниження чутливості  $\alpha 2$ -адренорецепторів у пацієнтів із ХОПН на момент госпіталізації. Попереднє інгібування ЦОГ-1 аспірином не знижує агрегацію тромбоцитів, індуковану високими дозами (EC100), а значить ефект відтворений високою концентрацією не пов'язаний із продукцією ТхА2. По-третє, попереднє інгібування ЦОГ-1 не впливає на агрегацію тромбоцитів, індуковану пороговою дозою EC50 АДФ. Ймовірно, однією з причин зниженої реакції тромбоцитів на АДФ також є низька

**Таблиця 1.** Агрегація тромбоцитів *in vitro* при інкубації з агоністами в концентрації EC50 у пацієнтів з ХОПН.

Групи пацієнтів	Адреналін (5,0 мкМ)	АДФ (5,0 мкМ)	ФАТ (150 мкМ)	СТ (10мкМ)
АТц-менше 45% (n= 31)	$23,8 \pm 1,9$	$27,0 \pm 2,5$	$18,0 \pm 3,0$	$10,5 \pm 1,3$
АТц-більше 55% (n= 18)	$79,7 \pm 4,3^{***}$	$70 \pm 6,4^{***}$	$72,9 \pm 14,0^{***}$	$86,2 \pm 12,7^{***}$

**Примітка.** \*\*\* -  $p < 0,001$  - вірогідність розбіжностей між групами.

**Таблиця 2.** Вплив інгібування ЦОГ-1 на агрегацію тромбоцитів за умов ХОПН.

№ дослідження	Умови інкубації	АТц, %
1.	арахідонова кислота (500 мкг/мл)	30,2±3,0
2.	адреналін (5,0 мкМ)	23,8±2,0
3.	адреналін (10,0 мкМ)	43,4±1,13 *p2-3<0,001
4	аспірин (500мкМ)+адреналін(10,0 мкМ)	40,6±2,0 *p3-4>0,1
5	АДФ (5 мкМ)	28,0±2,0
6.	аспірин (500мкМ)+АДФ(5,0 мкМ)	26,8±1,8 *p5-6>0,1

**Примітка.** \* - вірогідність розбіжностей між відповідними дослідженнями.

**Таблиця 3.** Характеристика пацієнтів із ХОПН.

Показники	Фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів	
	Фаза ремісії ХОПН	Фаза рецидиву ХОПН
Вік	57±4,3	60,9±3,2
Локалізація конкременту в мисці: кількість спостережень - розмір конкременту, мм	7 31,8±9,5	5 54,0±41,0
Локалізація конкременту в сечоводі: кількість спостережень - розмір конкременту, мм	10 16,2±1,7	12 12,5±4,8
Кількість лейкоцитів, Г/л	6,8±0,3	11,25±0,38***
Кількість сегментоядерних нейтрофілів, %	59,0±6,1	74,0±4,3***
Кількість палочкоядерних нейтрофілів, %	1,0±0,23	3,0±0,6 **
Кількість лімфоцитів, %	30,2±1,8	15,75±1,4***
Кількість моноцитів, %	4,73±0,40	5,76±0,69
Кількість еозинофілів, %	2,0±0,44	1,0±0,19**
ШЗЕ, мм/год	7,5±2,3	11,0±4,0*
Еритроцити, Т/л	4,4±0,09	4,67±0,06*
Гемоглобін, г/л	143,4±2,81	145,6±2,53
Глюкоза, ммоль/л	5,95±0,42	6,0±1,5
Креатинін, мкмоль/л	113,9±5,9	104,5±7,2
Сечовина, ммоль/л	5,75±0,54	5,54±0,77
Білок сечі, г/л	0,066±0,041	0,049±0,015

**Примітки:** \* - вірогідність розбіжностей між фазами ХОПН на рівні p<0,05, \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

вихідна активність ЦОГ-1 на момент госпіталізації пацієнтів. Таким чином, причинами гіпореактивності тромбоцитів на момент госпіталізації пацієнтів із ХОПН може бути зниження чутливості α2-адренорецепторів та інгібування ЦОГ-1, що пов'язане з прийомом НСПЗП.

Наступне питання дослідження - чи відрізняються

основні індикатори запалення фаз ремісії та рецидиву при десенситизації α2-адренорецептора і інгібуванні продукції ТхА2 в тромбоцитах за умов ХОПН.

*Індикатори запалення в фазах ремісії і рецидиву при гіпореактивності тромбоцитів*

У групі з гіпоадренореактивністю тромбоцитів виділяються дві приблизно однакові за чисельністю підгрупи пацієнтів, що знаходяться у фазах рецидиву і ремісії. Кількість лейкоцитів у периферичній крові (95% ДІ 6,2 - 7,3Г/л), сегментоядерних нейтрофілів (95% ДІ 51% - 67%) і швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ, 95% ДІ 6,0 - 15,0 мм/год.) знаходилися в межах референтних значень "норми". При цьому кількість лейкоцитів досягла в I і III кuartилях відповідно 6,1Г/л і 7,4Г/л, а ШОЕ - 5,5мм/год. і 15,5мм/год. У 14 пацієнтів (45,2%) цієї групи, мав місце рецидив ХОПН, при цьому кількість лейкоцитів крові перевищувала значення в групі із ремісією на 65,4% (p<0,001), сегментоядерних нейтрофілів на 25,4% (p<0,001), а ШОЕ на 46,7% (p = 0,014). Кількість лейкоцитів в I і III кuartилях - відповідно 10,5Г/л і 12,5Г/л, нейтрофілів 66% і 77%, ШОЕ відповідно 10мм/год. і 26мм/год. Отже, при гіпоадренореактивності тромбоцитів у пацієнтів з ХОПН можлива наявність фази ремісії або фази рецидиву.

Відомо, що тромбоцити індукують запалення шляхом стимуляції лейкоцитів [Cerletti et al., 2010]. Чи означає це, що функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю не впливає на реалізацію фаз ремісії та рецидиву за умов ХОПН?

*Роль гіпореактивних тромбоцитів у патогенезі ХОПН*

При гіпореактивності тромбоцитів фаза ремісії у пацієнтів із ХОПН представлена віковим діапазоном від 24 років до 81 року (95% ДІ 55 - 67 років). У 7 випадках (41,2%) конкремент розташовувався в мисці і у 10 (58,8%) - у сечоводі (табл. 3). Загальна кількість лейкоцитів, вміст гранулоцитів і агранулоцитів в крові, а також рівень основних біохімічних показників знаходилися в референтному діапазоні норми. Проте, наявність зв'язку (r= 0,739; p<0,03) між розміром конкременту і кількістю лімфоцитів в крові відображає причину підтримки хронічного запалення, маркером якого є кількість лімфоцитів. Показово, що рівень СРБ (більше 6,0 мг/л) виявлено у 4 (23,5%) пацієнтів, ШЗЕ (вище 20 мм/год.) у 5 (29,4%) хворих і лихоманка у 6 пацієнтів (35,3%). У сечі вміст лейкоцитів перебував на рівні 8,0±2,4 в полі зору (95% ДІ 4 і 12 п/з), а кількість незмінених еритроцитів в сечі склала 8,57±3,2 п/з (95% ДІ 0,64 і 16,51 п/з). Розмір конкременту корелює з реакцією тромбоцитів на адреналін і, що найбільш важливо, з реакцією тромбоцитів на субпорогову концентрацію (r=0,800; p<0,03). Такий індикатор запалення як ШЗЕ був пов'язаний (r=0,829; p=0,03) з функціональним станом тромбоцитів, який відтворюється при одночасній дії субпорогових концентрацій (0,1 мкМ) і АДФ (0,5 мкМ). Можна припустити, що в разі сумарної ефективності гуморального фактора і паракринного агоністу тромбо-

цитів, яким є АДФ, тромбоцити можуть виступати в ролі тригера гострої запальної реакції (рецидив ХОПН). Підтвердженням спроможності цього механізму може бути наявність сильного зв'язку між функціональним станом тромбоцитів, яке регулюється субпороговою дозою, і кількістю нейтрофілів у периферичній крові ( $r=0,964$ ;  $p=0,006$ ). Обмежують цю реакцію в фазу ремісії, ймовірно, самі нейтрофіли оскільки відповідь тромбоцитів на субпорогову дозу ФАТ, який секретується нейтрофілами, пов'язана із рівнем ШЗЕ ( $r= -0,726$ ;  $p=0,01$ ). Сильний негативний зв'язок між кількістю нейтрофілів і лімфоцитів ( $r= -0,755$ ;  $p<0,001$ ), а також - нейтрофілів і еозинофілів ( $r= -0,572$ ;  $p<0,04$ ) відображає можливі механізми обмеження гострого запалення в фазу ремісії шляхом кооперації нейтрофілів - лімфоцитів - еозинофілів.

При гіпореактивності тромбоцитів у фазу рецидиву ХОПН - середній вік пацієнтів склав  $60,9\pm 3,2$  роки, мінімальний вік - 35 років, максимальний - сягав 85 років (95% ДІ 51,2 - 67,7 роки). Статистично значимої вікової різниці між групами пацієнтів з лейкоцитозом і без лейкоцитозу не виявлено. Конкремент розташовувався переважно у сечоводі (9 випадків; 64,3%). Кількість лейкоцитів у крові перевищував верхню межу референтних значень (95% 10,6 - 12,4 Г/л) і було на 65,4% ( $p<0,001$ ) більше, ніж у 1-й групі. Звертає на себе увагу нейтрофілоцитоз  $74,0\pm 1,4\%$  (95% ДІ 68 - 76%). Кількість нейтрофілів в крові на 22,1% вище, ніж в 1-й групі ( $p<0,001$ ), тоді як вміст лімфоцитів на 47,9% ( $p<0,001$ ) нижче (95% ДІ 11 - 21%). Більш маніфестним є відношення кількості НФ/ЛФ - 4,7; в 1-й групі величина цього показника склала - 2,0. Рівень СРБ (більше 6,0 мг/л) виявлено у 10 (71,4%) пацієнтів, ШЗЕ (вище 20 мм/год) у 6 (42,8%) хворих і лихоманка у 9 пацієнтів (64,3%). Вміст лейкоцитів в сечі (95% ДІ 10 і 30 п/з) перевищував на 87,5% ( $p=0,014$ ) такий у пацієнтів, що знаходяться у фазі ремісії, а кількість еритроцитів (95% ДІ 15,1 і 51,7 п /зр) в 3,9 рази ( $p=0,011$ ).

Наведені лабораторні дані вписуються в картину гострого запалення, тобто рецидиву ХОПН. Наявність нега-

тивного кореляційного зв'язку між абсолютною кількістю лімфоцитів в циркулюючій крові і реакцією тромбоцитів на субпорогову дозу ФАТ ( $r= -0,786$ ;  $p<0,001$ ) і ЕС50 АДФ ( $r= -0,673$ ;  $p<0,001$ ) призводить до розуміння можливості обмеження кількості лімфоцитів в результаті взаємодії НФ-Тц, при якій ФАТ, що секретується НФ стимулює Тц. Як наслідок, відбувається взаємодія Тц-Лімфоцитів і Тц-Еозинофілів ( $r= 0,893$ ;  $p<0,001$ ), при якій АДФ, що секретується Тц може інгібувати лімфопоез та/або запускати апоптоз лімфоцитів і стимулювати еозинофіли. Судячи з негативної кореляції ( $r= -0,750$ ;  $p<0,001$ ) між кількістю нейтрофілів і лімфоцитів в периферичній крові, нейтрофіли також можуть лімітувати участь лімфоцитів у запаленні, наприклад за допомогою продукованих цитокінів. При цьому, популяція сегментоядерних нейтрофілів, у випадку зниження їх вмісту, стимулює збільшення кількості паличкоядерних форм лейкоцитів ( $r= -0,770$ ;  $p<0,001$ ). Не можна виключити і участь моноцитів в перемиканні фаз ХОПН. Так між змістом моноцитів і лімфоцитів в крові встановлена негативна кореляція ( $r= -0,551$ ;  $p<0,05$ ). Враховуючи сильну ступінь взаємозв'язку між моноцитами і ШЗЕ ( $r=0,783$ ;  $p<0,001$ ) висловлене вище припущення є цілком переконливим. Логічним виглядає негативна кореляція між ШЗЕ і вмістом лімфоцитів крові ( $r= -0,606$ ;  $p<0,001$ ) при рецидиві ХОПН. Простежується залежність між метаболізмом лімфоцитів та лімфопоезом, оскільки кореляційний зв'язок між кількістю лімфоцитів і рівнем глюкози в крові вельми значний ( $r= -0,893$ ;  $p<0,001$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю бере участь у реалізації фаз ремісії та рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту.

Подальше дослідження взаємодії тромбоцитів і лейкоцитів дозволить наблизитися до розуміння механізмів, контролюючих перехід від хронічного запалення до гострої запальної реакції при сечокам'яній хворобі.

### Список літератури

- Cerletti C. Platelet - Leukocyte Interactions: Multiple Links Between Inflammation, Blood Coagulation and Vascular Risk Mediterr / C. Cerletti, G. Gaetano, R. Lorenzet // J. Hematol. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 2(3). - С. 1 - 11.
- D'Elia J. A. The autonomic nervous system and renal physiology / J. A. D'Elia, L. A. Weinrauch // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. - 2013. - Vol. 6. - P. 149 - 160.
- Michelson A. D. Platelets / Michelson A. D. - San Diego, CA: Academic Press, 2006. - 520 p.
- Michelson A. D. Platelets and leukocytes: aggregate knowledge / A. D. Michelson, P. E. Newburger // Blood. - 2007. - Vol. 110 (3). - P. 794 - 795.
- Yeaman M. R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M. R. Yeaman / Cell Mol. Life Sci. - 2010. - Vol. 67 (4). - P. 525 - 544.
- Zarbock A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / A. Zarbock, R. K. Polanowska-Grabowska, K. Ley // Blood Reviews. - 2007. - Vol. 21. - P. 99 - 111.

**Баринів Э.Ф., Кравченко А.Н., Твердохлеб Т.А.**

### ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА: РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

**Резюме.** Консервативное лечение при хроническом обструктивном пиелонефрите (ХОПН) может оказывать влияние на функциональную активность лейкоцитов, однако как при этом изменяется статус тромбоцитов и влияет ли этот фактор на развитие хронического воспаления неизвестно. Цель данного исследования - выявить функциональный статус и роль тромбоцитов в патогенезе ХОПН. В исследовании использовали периферическую венозную кровь 52 пациентов с ХОПН, полученную на момент поступления в стационар до начала лечения. Для оценки функционального статуса тромбоцитов *in vitro* использовали адреналин, АДФ, серотонин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) в дозе ЕС50 и субпороговой концен-

трации. Исследование агрегации тромбоцитов (АТц) проводили на агрегометре фирмы Chrono-Log (США). Впервые установлено, что у пациентов с ХОПН реакция тромбоцитов изменяется не только на адреналин, но и на другие агонисты (АДФ, ФАТ и СТ), что позволяет рассматривать феномен гипо- и гиперреактивности тромбоцитов. Причинами гипореактивности тромбоцитов на момент госпитализации пациентов с ХОПН может быть снижение чувствительности  $\alpha$ 2-адренорецепторов и ингибирование ЦОГ-1, связанное с приемом противовоспалительных препаратов. Впервые установлено, что функциональный фенотип тромбоцитов с низкой реактивностью участвует в реализации фаз ремиссии и рецидива ХОПН.

**Ключевые слова:** реактивность тромбоцитов, патогенез, хронический обструктивный пиелонефрит, воспаление.

**Barinov E.F., Kravchenko A.N., Tverdokhleba T.A.**

#### **PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS : PLATELETS REACTIVITY**

**Summary.** *Conservative treatment of chronic obstructive pyelonephritis (COP) might influence functional state of leukocytes, but whether it affects platelets' functional state and whether it further influences development chronic inflammation, remained unknown. The aim of the research is to evaluate the functional state of platelets and their role in COP pathogenesis. Research was carried out on peripheral blood of 52 patients with COP at the time of their admission before beginning of treatment. To evaluate platelets' functional state in vitro, the following agonists were used in EC50 and subthreshold concentration: adrenaline, ADP, serotonin, platelets' activating factor (PAF). Platelets' aggregation was performed at aggregometer Chrono-Log (USA). It was found that during COP, platelets' response is changed following not only adrenaline, but all other agonists (ADP, PAF, serotonin) stimulation, which implies existence of hypo- and hyperreactive platelets' phenotype. Among the reasons of platelets' hyporeactivity at the time of admission there might be decreased sensitivity of  $\alpha$ 2-adrenoreceptors, COX-1 inhibition related to NSAID intake. It was found that hyporeactive platelets' phenotype participates in realization of remission and relapse phases of COP.*

**Key words:** platelets reactivity, pathogenesis, chronic obstructive pyelonephritis.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2014 р.

Барінов Едуард Федорович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; barinoff@dsu.edu.ua

Кравченко Артем Миколайович - аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; Kravch-art@mail.ru

Твердохліб Тетяна Олександрівна - м. н. с., кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; tatjana89@mail.ru

© Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І.

УДК: 616-001.17:616-092.19

**Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І.**

ПНПУ імені К.Д. Ушинського, кафедра спеціальної педагогіки та психології (вул. Старопортофранківська, 26, м. Одеса, Україна, 65020), ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України", відділення післяопікової патології ока (Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна, 65061)

## **ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРЕС - ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ПРИ ОПІКОВОМУ ПРОЦЕСІ ЯК ДЕТЕРМІНАНТИ АДАПТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ**

**Резюме.** *Запропоновано критеріальну оцінку характеру клінічного перебігу опікового процесу за індексом індивідуальної стрес - імунореактивності (ІІСІР), який виявляє співвідношення показників рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксидативного натрію (нейромедіаторів збуджувачої і гальмуючої дії) і віддзеркалює стан адаптивних механізмів імунного гомеостазу. Ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей було виявлено при значенні ІІСІР  $\leq 0,9$ , а при значенні вищезазначеного індексу більше  $>0,9$  спостерігався неускладнений перебіг опікового процесу (представлена доказова база за Х - критерієм спряженості Пірсона і скоринговою шкалою).*

**Ключові слова:** *індекс індивідуальної стрес - імунореактивності; клінічний перебіг опікового процесу.*

### **Вступ**

Клінічний перебіг опікового процесу і ймовірність розвитку його ускладнень залежить від індивідуальних особливостей стрес - реактивності організму на опікову травму [Чаланова, Дегтяренко, 2010].

Опікова хвороба, зокрема опіки очей тяжких степенів мають ускладнений клінічний перебіг та інвалідизуючі наслідки у вигляді різноманітних ускладнень, які потребують довготривалого медикаментозного лікування та хірургічного втручання. Актуальним напрямом клінічної патофізіології є прогнозування адаптивних

можливостей організму з метою своєчасного попередження розвитку ускладнень опікового процесу на підставі врахування індивідуальної імунореактивності хворого на опікову травму. Відомо, що при реалізації стрес-реактивності організму в умовах розвитку патологічного процесу в подальшому інваріантним є включення стрес-лімітуючих механізмів загального адаптаційного синдрому (ЗАС), які виступають протипагою відпочаткової активізації симпатично - адреналової системи (САС). Індивідуалізований характер включення ре-