

УДК 577.346

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-12>



Влияние γ -облучения в дозе 1 Гр на аденилат- и гуанилатциклазную системы тромбоцитов крыс в различные сроки постлучевого периода

О. Г. Пархимович¹, О. Д. Бичан², К. Я. Буланова¹

¹Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова

Белорусского государственного университета, г. Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние общего γ -облучения организма крыс в дозе 1 Гр на аденилат- и гуанилатциклазную системы и их взаимоотношений с уровнями Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов.

Материалы и методы. Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах зрелого возраста (6–7 мес.) весом 250 ± 30 г. Животных облучали (однократно и равномерно) на установке ИГУР γ -квантами ^{137}Cs в дозе 1 Гр (мощность дозы — 0,62 Гр/мин, в течение 1,61 мин.). Контролем служили животные соответствующего возраста. Для определения содержания циклических нуклеотидов использовали наборы реактивов РИО цАМФ/цГМФ-иод125-М-ИБОХ. Количество кальция в тромбоцитах определяли с помощью флуоресцентного зонда Fura-2/AM с использованием спектрофлуориметра CM 2203 «СОЛАР» (Минск, Беларусь).

Результаты. В ближайшие сроки после облучения наблюдается увеличение активности аденилатциклазной системы. Уровень цАМФ повышается в 1,8–1,5 раза в течение 3–30-х суток постлучевого периода. Однако рост $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ на 3-и сутки после облучения приводит к его преобладанию в 1,8 раза по соотношению к цАМФ, что объясняет появление увеличенной агрегационной активности кровяных пластинок в ближайшие сроки постлучевого периода. Повышение активности гуанилатциклазной системы и рост внутриклеточного содержания цГМФ наблюдается на 90-е сутки, что приводит к уменьшению соотношения Ca^{2+} /цГМФ в 1,83 раза и соответствует сниженной агрегационной активности тромбоцитов и вероятности возникновения кровоточивости в отдаленные сроки периода реабилитации.

Заключение. Эффекты действия радиации на тромбоциты крыс, облученных в дозе 1 Гр, обусловлены системными нарушениями главных внутриклеточных регуляторных механизмов: Ca^{2+} , цАМФ, цГМФ. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что фармакологическая коррекция в ближайшие сроки после облучения должна быть направлена на ингибирование эффектов $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{цит}}$ и активности аденилатциклазной системы, а в отдаленные — на торможение активности гуанилатциклазной системы.

Ключевые слова: тромбоциты, цАМФ, цГМФ, кальций

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без финансирования.

Для цитирования: Пархимович О.Г., Бичан О.Д., Буланова К.Я. Влияние γ -облучения в дозе 1 Гр на аденилат- и гуанилатциклазную системы тромбоцитов крыс в различные сроки постлучевого периода. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(3):94–99. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-12>

The effect of γ -irradiation at a dose of 1 Gy on the adenylate- and guanylate cyclase systems of rat platelets at different times of the post-radiation period

Volha G. Parkhimovich¹, Volha D. Bichan², Claudia Ya. Bulanova¹

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus

²Belarusian State University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of total γ -irradiation of the organism of rats at a dose of 1 Gy on the adenylate- and guanylate cyclase systems and their relationship with Ca^{2+} levels in the platelet cytoplasm.

Materials and methods. The studies were carried out on outbred white male rats of mature age (6–7 months) weighing 250 ± 30 g. Animals were irradiated (once and evenly) on the IGUR unit with ^{137}Cs γ -quanta at a dose of 1 Gy (dose rate 0.62 Gy/min, for 1.61 min). Animals of the corresponding age served as controls. To determine the content of cyclic nucleotides, RIO cAMP/cGMP-iodine125-M-IBOX reagent kits were used. The amount of calcium in platelets was determined using a Fura-2/AM fluorescent probe using spectrofluorimeter SM 2203 “SOLAR” (Minsk, Belarus).

Results. In the short period after irradiation, an increase in the activity of the adenylate cyclase system is observed. The cAMP level rises 1.8–1.5 times during 3–30 days of the post-radiation period. However, the increase in $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ on the 3rd day after irradiation leads to its predominance by 1.8 times in relation to cAMP, which explains the appearance of an increased aggregation activity of the blood platelets in the immediate post-radiation period. An increase in the activity of the guanylate cyclase system and an increase in the intracellular content of cGMP are observed on the 90th day, which leads to a decrease in the $\text{Ca}^{2+}/\text{cGMP}$ ratio by 1.83 times and corresponds to a reduced platelet aggregation activity and the probability of bleeding in the long term of the rehabilitation period.

Conclusion. The effects of radiation on the platelets of rats irradiated at a dose of 1 Gy are due to systemic disorders of the main intracellular regulatory mechanisms: Ca^{2+} , cAMP, cGMP. Based on the data obtained, it can be concluded that pharmacological correction in the short-term after irradiation should be aimed at inhibiting the effects of $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ and adenylate cyclase system activity, and in the long-term, at inhibition of guanylate cyclase system activity.

Keywords: platelets, cAMP, cGMP, calcium

Author contributions. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without funding.

For citation: Parkhimovich VG, Bichan VD, Bulanova CYa. The effect of γ -irradiation at a dose of 1 Gy on the adenylate- and guanylate cyclase systems of rat platelets at different times of the post-radiation period. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(3):94–99. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-12>

Введение

В механизмах действия различных неблагоприятных факторов, в том числе и ионизирующего излучения на организм млекопитающих, особая роль отводится мессенджерным (регуляторным, или сигнал-трансдукторным) системам [1]. В настоящее время кальций и циклические нуклеотиды считаются главными компонентами внутриклеточной сигнальной системы, которая регулирует активность клеток в ответ на внешние стимулы [2–4]. Взаимодействия, существующие между изменениями внутриклеточного содержания кальция и генерацией и метаболизмом циклических нуклеотидов, весьма важны, поскольку, с одной стороны, ферменты, контролирующие как синтез, так и разрушение цАМФ и цГМФ, регулируются зависимыми от кальция механизмами обратной связи, которые интегрируют активность вторичных мессенджеров при гормональной стимуляции. С другой стороны, от уровня циклических нуклеотидов зависит степень проявления Ca^{2+} -опосредованных эффектов [5, 6].

цАМФ и цГМФ выполняют функции вторичных внутриклеточных мессенджеров посредством активации клеточных протеинкиназ, которые, в свою очередь, фосфорилируют эффекторные белки и изменяют их активность, что вызывает типичные для конкретного гормонального сигнала метаболические и функциональные сдвиги, изменяя соответствующие функции кле-

ток [7]. Через цАМФ-зависимую систему трансмембранной передачи сигналов регулируется метаболизм, пролиферация и дифференцировка клеток, экспрессия генов; она также играет важную роль в кроветворении, клеточном иммунитете, регуляции апоптоза, в поддержании нормального гемостаза и активации тромбоцитов при их агрегации [8, 9].

Цель исследования

Изучить влияние общего γ -облучения организма крыс в дозе 1 Гр на аденилат- и гуанилатциклазные системы и их взаимоотношений с уровнями Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов.

Материалы и методы

Объектами исследований являлись тромбоциты крови облученных и необлученных беспородных белых крыс-самцов зрелого возраста (6–7 мес.) весом 250 ± 30 г, стадного разведения, содержащихся на стандартном рационе питания вивария. Проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также правилами проведения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях, обоснованными рекомендациями и требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Перед забором крови крыс наркотизировали тиопенталом натрия (из расчета 45 мг/кг веса животного внутривенно). Кровь брали пункцией из левого желудочка и стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия (9:1).

Животных облучали (однократно и равномерно) на установке ИГУР γ -квантами ^{137}Cs в дозе 1 Гр (мощность дозы — 0,62 Гр/мин, в течение 1,61 мин.). Контролем служили животные соответствующего возраста и пола. Облучение животных проведено на базе Института радиобиологии НАН Беларуси.

В каждой серии экспериментов было использовано по 6–7 крыс с трехкратным повторением ($n = 18$ (в контрольных группах) и $n = 21$ (в опытных группах)).

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием крови при 200 г в течение 5 мин. при комнатной температуре, бестромбоцитарную плазму получали центрифугированием OTP при 650 г в течение 15 мин. Количество тромбоцитов в OTP довели до 2×10^8 кл/мл добавлением бестромбоцитарной плазмы.

Для получения отмытых тромбоцитов OTP разводили фосфатно-солевым буфером (4,3 мМ K_2HPO_4 , 4,3 мМ Na_2HPO_4 , 22,4 мМ NaH_2PO_4 , 113 мМ NaCl , 10 мМ цитрат-Na, 5 мМ D-глюкоза, pH 6,5) в соотношении 1:1 по объему и насливали на фиколл-верографин с плотностью $1,087 \pm 0,005$ г/мл. После центрифугирования при 250 г в течение 15 мин. при комнатной температуре тромбоциты располагались в широком мутном слое над кольцом мононуклеаров. Слой тромбоцитов переносили в пластиковые пробирки и осаждали центрифугированием при 650 г в течение 5 мин. при комнатной температуре. Осадок после однократного отмывания суспендировали в буферном растворе (pH 6,5), доводя концентрацию клеток до $2\text{--}5 \times 10^8$ кл/мл. Проводили микроскопический контроль чистоты выделяемых тромбоцитов: присутствия других форменных элементов крови не обнаружено.

Определение содержания циклических нуклеотидов в тромбоцитах проводили с помощью радиоизотопных методов, специфических для каждого вида нуклеотида (наборы реактивов РИО цАМФ/цГМФ-иод125-М-ИБОХ) [10]. Время активации АДФ аденилатциклазы выбирали исходя из данных агрегационных кривых для каждого образца. Для изучения нестимулированной активности аденилат- и гуанилатциклазы к образцам перед инкубацией добавляли теофиллин (1 мМ).

Количество кальция в тромбоцитах определяли с помощью флуоресцентного зонда Fura-2/AM. Концентрация Ca^{2+} рассчитывалась

на основе измерения флуоресценции с использованием спектрофлуориметра CM 2203 «СОЛАР» (Минск, Беларусь) при возбуждении двумя длинами волн по формуле:

$$[\text{Ca}^{2+}] = K_d \frac{R_{\text{max}380}}{R_{\text{min}380}} \frac{F - F_{\text{min}}}{F_{\text{max}} - F},$$

где K_d — константа диссоциации комплекса Fura-2/AM с кальцием;

$\frac{R_{\text{max}380}}{R_{\text{min}380}}$ — текущее отношение флуоресцентных сигналов;

F_{min} — то же отношение в растворе с низкой концентрацией Ca^{2+} ;

F_{max} — то же отношение в растворе с высокой концентрацией Ca^{2+} (max и min при добавлении тритона (10 %) и ЭГТА (100 мкмоль/л) соответственно). $K_d = 224$ нмоль/л.

Анализ и статистическая обработка данных проводилась на вычислительном комплексе IBM-PC/AT. Использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 9 (Сан-Диего, Калифорния, США). Достоверность различий между средними значениями изучаемых параметров оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как следует из представленных в таблице 1 данных, после облучения в дозе 1 Гр наблюдается увеличение уровня цАМФ в течение 3–30-х суток. Максимально уровень цАМФ увеличивается в 1,8 раза на 3-и сутки, на 10-е сутки — в 1,7 раза и в 1,5 раза на 30-е сутки постлучевого периода. К 90-м суткам происходит нормализация содержания этого нуклеотида в тромбоцитах облученных животных. Базальная активность аденилатциклазы остается неизменной во все исследуемые сроки. При стимуляции АДФ у контрольных животных отмечается снижение аденилатциклазной активности. Эффект ингибирования аденилатциклазы АДФ несколько снижался на 3-и и 10-е сутки после облучения в дозе 1 Гр.

Функциональная активность аденилатциклазы в первую очередь зависит от конформации макромолекулы и ее взаимодействий с компонентами цитоплазматической клеточной мембраны, в которую аденилатциклаза встроена. Биологические мембраны рассматриваются как одна из мишеней при действии ионизирующего излучения на клетки. Поэтому одной из причин постлучевой модификации активности аденилатциклазы в тромбоцитах может быть изменение структурно-функционального состояния фосфолипидов плазматических мембран. Поскольку базальная активность аденилатциклазы не из-

менялась в постлучевой период, рост внутриклеточного содержания цАМФ может определяться снижением активности фосфодиэстеразы.

Ионизирующее излучение в дозе 1 Гр вызывало повышение содержания цГМФ и стимуляцию его синтеза под действием АДФ в тром-

боцитах только в отдаленный период: на 90-е сутки, когда активность аденилатциклазной системы нормализовалась (таблица 2). Причиной может быть постлучевое нарушение функции цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы в этот период времени.

Таблица 1. Влияние γ -облучения в дозе 1 Гр на аденилатциклазную систему тромбоцитов крыс

Table 1. Effect of γ -irradiation at a dose of 1 Gy on the adenylate cyclase system of rat platelets

Параметры		Содержание цАМФ (пмоль цАМФ/108 клеток)	Базальная активность АЦ (пмоль цАМФ/108 клеток/мин)	АДФ-стимулируемая активность АЦ (пмоль цАМФ/108 клеток/мин)
Контроль		0,138 ± 0,014	0,128 ± 0,022	0,050 ± 0,015
Облучение	3-и сут.	0,248 ± 0,071*	0,169 ± 0,034	0,091 ± 0,014*
	10-е сут.	0,231 ± 0,024*	0,133 ± 0,018	0,083 ± 0,024*
	30-е сут.	0,208 ± 0,023*	0,130 ± 0,015	0,067 ± 0,017
	90-е сут.	0,172 ± 0,014	0,125 ± 0,019	0,060 ± 0,013

*Различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние γ -облучения в дозе 1 Гр на гуанилатциклазную систему тромбоцитов крыс

Table 2. Effect of γ -irradiation at a dose of 1 Gy on the guanylate cyclase system of rat platelets

Параметры		Содержание цГМФ (пмоль цГМФ/10 ⁸ клеток)	Базальная активность ГЦ (пмоль цГМФ/10 ⁸ клеток/мин)	АДФ-стимулируемая активность ГЦ (пмоль цГМФ/10 ⁸ клеток/мин)
Контроль		0,060 ± 0,017	0,113 ± 0,025	0,090 ± 0,020
Облучение	3-и сут.	0,088 ± 0,015	0,117 ± 0,004	0,134 ± 0,005
	10-е сут.	0,090 ± 0,017	0,124 ± 0,022	0,140 ± 0,020
	30-е сут.	0,080 ± 0,013	0,122 ± 0,027	0,165 ± 0,023
	90-е сут.	0,112 ± 0,001*	0,136 ± 0,005	0,208 ± 0,026*

*Различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Важно было также проанализировать содержание ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов крыс в разные сроки постлучевого периода и их соотношений с уровнями циклических нуклеотидов для выяснения причин разнонаправленных изменений агрегационной способности тромбоцитов в ближайшие и отдаленные сроки постлучевого периода.

Базовые уровни цАМФ в тромбоцитах являются результатом баланса между продукцией цАМФ аденилатциклазой и расщеплением цАМФ фосфодиэстеразой. Продукция цАМФ аденилатциклазой стимулируется и ингибируется передачей сигналов, соответственно, на Gs и Gi белки. цАМФ активирует протеинкиназу A, которая имеет несколько субстратов в тромбоцитах, одним из которых является рецептор инозитолтрифосфата (IP3). В норме фосфорилирование этого рецептора протеинкиназой A ингибирует высвобо-

ждение кальция из плотной тубулярной системы. С другой стороны, накопление ионов кальция в цитоплазме оказывает ингибирующее влияние на активность аденилатциклазы [11, 12].

При облучении в дозе 1 Гр наблюдается повышение по сравнению с нормой содержания ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов крыс в ближайшие сроки постлучевого периода (таблица 3), что соответствует повышенной агрегационной активности кровяных пластинок [13, 14].

Анализ полученных в эксперименте данных показал, что в норме увеличение уровня цАМФ соответствует уменьшению концентрации цитоплазматического кальция и соотношение Ca^{2+} /цАМФ становится равным 383,3. После облучения в дозе 1 Гр на 3-и сутки наблюдается преобладание в 1,8 раза содержания цитоплазматического кальция в его соотношении с цАМФ (таблица 3).

Таблица 3. Соотношение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и цАМФ/цГМФ в тромбоцитах крыс

Table 3. Concentration ratio of cytoplasmic Ca^{2+} and cAMP/cGMP in rat platelets

Параметры		Базальный уровень Ca^{2+} (1M $CaCl_2$), нмоль/л	Соотношение Ca^{2+} /цАМФ $\times 10^3$	Соотношение Ca^{2+} /цГМФ $\times 10^3$
Контроль		52,9 \pm 8,8	383,3	881,7
Облучение	3-и сут.	173,7 \pm 15,5*	700,4	1973,9
	10-е сут.	89,4 \pm 12,3*	387,01	993,3
	30-е сут.	79,1 \pm 4,0*	380,3	988,75
	90-е сут.	53,9 \pm 5,1	313,4	481,25

*Различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$)

Можно полагать, что наблюдаемые постлучевые нарушения на 3-и сутки постлучевого периода возникают, с одной стороны, вследствие рассогласованности механизмов регуляции притока и оттока ионов кальция в тромбоцитах, с другой — из-за нарушений координирующих взаимодействий с аденилатциклазной системой. В этих условиях даже повышение уровня цАМФ в 1,8 раза оказывается не способным оказать тормозящее влияние на механизмы регуляции уровня ионов кальция.

На 10-е сутки после облучения содержание в цитоплазме ионов кальция превышало в 1,7 раза контроль, но повышенный уровень цАМФ в этот период привел к нормализации соотношения Ca^{2+} /цАМФ.

Таким образом, в эти сроки реабилитационного периода нормализация агрегационной способности тромбоцитов в условиях увеличенного содержания $[Ca^{2+}]_{цит}$ может быть обусловлена компенсирующим повышением уровня цАМФ. Прогрессирующее восстановление координирующих взаимоотношений между двумя этими сигнальными системами, вероятно, способствовало нормализации агрегационной активности тромбоцитов в отдаленные сроки.

Соотношение Ca^{2+} /цГМФ в контроле составило 881,7 (таблица 3). При облучении в дозе 1 Гр данное соотношение увеличивалось в 2,2 раза на 3-и сутки и в 1,1 раза — на 10-е и 30-е сутки за счет повышенного базального уровня ионов кальция, что способствует повышенной агрегационной активности тромбоцитов, наблюдаемой в ближайшие сроки постлучевого периода. На 90-е сутки наблюдается уменьшение данного соотношения в 1,83 раза, что может приводить

к снижению агрегационной активности тромбоцитов и увеличению риска кровоточивости.

Таким образом, данные, полученные в эксперименте, свидетельствуют, что в тромбоцитах системой немедленного реагирования на повышенный уровень ионов кальция в ближайшие сроки после облучения является антагонистическая (по отношению к содержанию ионов кальция) аденилатциклазная система. Гуанилатциклазная система наибольшую антикальциевую функцию проявляет в отдаленные сроки (на 90-е сутки).

Заключение

В ближайшие сроки после облучения одной из причин обнаруживаемой повышенной агрегационной активности тромбоцитов, приводящей к риску тромбообразования, является излишний рост $[Ca^{2+}]_{цит}$ и нарушение координирующих взаимодействий с цАМФ-зависимой сигнальной системой, причиной возникновения в отдаленные сроки сниженной агрегационной способности тромбоцитов, определяющей риск геморрагических проявлений, является превышение нормы содержания цГМФ.

Таким образом, эффекты действия радиации на тромбоциты крыс, облученных в дозе 1 Гр, обусловлены системными нарушениями главных внутриклеточных регуляторных механизмов: Ca^{2+} , цАМФ, цГМФ. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что фармакологическая коррекция в ближайшие сроки после облучения должна быть направлена на ингибирование эффектов $[Ca^{2+}]_{цит}$ и активности аденилатциклазной системы, а в отдаленные — на торможение активности гуанилатциклазной системы.

Список литературы / References

1. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7(7):1057-1066. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x>
2. Шатурный В.И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови. Биомедицинская химия. 2014;60(2):182-200.

DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20146002182>
Shaturnyy VI, Shakhidzhanov SS, Sveshnikova AN, Panteleyev MA. Activators, receptors and intracellular signaling pathways in blood platelets. *Biomedical Chemistry*. 2014;60(2):182-200. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20146002182>

3. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signaling: dynamics, homeostasis and remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jul;4(7):517-529.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm1155>
4. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb 10(2):167-176.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04576.x>
5. Borgognone A, Pulcinelli FM. Reduction of cAMP and cGMP inhibitory effects in human platelets by MRP4-mediated transport. *Thrombosis and Haemostasis.* 2012 Nov; 108(5):955-962.
DOI: <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0232>
6. Свешникова А.Н., Якушева А.А., Рябык А.А., Ушакова О.Е., Абаева А.А., Обыденный С.И. и др. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза. *Креативная кардиология.* 2018;12(3):260-274.
DOI: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274>
- Sveshnikova AN, Yakusheva AA, Ryabykh AA, Ushakova OYe, Abayeva AA, Obydennyy SI, et al. Modern ideas about the regulation of platelet hemostasis. *Creative cardiology.* 2018;12(3):260-274. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274>
7. Begonja AJ, Gambaryan S, Schulze H, Italiano Jr JE, Hartwig JH, Walter U. Differential roles of cAMP and cGMP in megakaryocyte maturation and platelet biogenesis. *Exp Hematol.* 2013 Jan;41(1):91-101.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2012.09.001>
8. Li Z, Xi X, Gu M, Eigenthaler M, Hofmann F, Du X. A Stimulatory role for cGMP-dependent protein kinase in platelet activation. *Cell.* 2003 Jan 10;112(1):77-86.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01254-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01254-0)
9. Noé L, Peeters K, Izzi B, Geet CV, Freson K. Regulators of platelet cAMP levels: clinical and therapeutic implications *Curr Med Chem.* 2010;17(26):2897-2905.
DOI: <https://doi.org/10.2174/092986710792065018>
10. Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
Karpishchenko AI, Alipov AN, Alekseyev VV. Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).
11. Dean WL, Chen D, Brandt PC, Vanaman TC. Regulation of platelet plasma membrane Ca²⁺-ATPase by cAMP-dependent and tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem.* 1997 Jun 13;272(24):15113-15119.
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.24.15113>
12. Raslan Z, Aburima A, Naseem KM The spatiotemporal regulation of cAMP signaling in blood platelets-old friends and new players. *Front Pharmacol.* 2015 Nov 10;6:266.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00266>
13. Филькова А.А., Пантелеев М., Свешникова А.Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):120-129.
DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129>
- Fil'kova AA, Panteleyev M, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential significance. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics.* 2019;18(3):120-129. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129>
14. Пархимович О.Г., Бичан О.Д., Буланова К.Я. Постлучевые изменения содержания в крови тромбоцитов и их функциональной активности. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2022;(2):59-65.
Parkhimovich OG, Bichan OD, Bulanova KYa. Post-radiation changes in the content of platelets in the blood and their functional activity. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2022;(2):59-65. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Пархимович Ольга Георгиевна, преподаватель кафедры экологической химии и биохимии, УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7066-5513>

e-mail: olga_parkhimovich@mail.ru

Бичан Ольга Дмитриевна, заведующая учебной лабораторией физического факультета, УО «Белорусский государственный университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7850-4888>

e-mail: bichan@bsu.by

Буланова Клавдия Яковлевна, к.б.н., доцент кафедры экологической химии и биохимии, УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6770-581X>

e-mail: bulanova_home@tut.by

Volha G. Parkhimovich, Lecturer of the Department of Ecological Chemistry and Biochemistry, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7066-5513>

e-mail: olga_parkhimovich@mail.ru

Volha D. Bichan, Head of the Educational Laboratory of the Faculty of Physics, Belarusian State University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7850-4888>

e-mail: bichan@bsu.by

Claudia Ya. Bulanova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Ecological Chemistry and Biochemistry, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6770-581X>

e-mail: bulanova_home@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пархимович Ольга Георгиевна

e-mail: olga_parkhimovich@mail.ru

Volha G. Parkhimovich

e-mail: olga_parkhimovich@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 20.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 14.03.2023

Принята к публикации / Revised 11.08.2023