

Молекулярные механизмы функционирования и роль рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂ в тромбогенезе

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, Н.Н. Канана, Е.И. Гатина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоциты, пуриновые рецепторы, механизмы внутриклеточной сигнализации, антитромбоцитарная терапия

Важнейшей детерминантой реакции крови на повреждение сосудистой стенки является активация системы гемостаза, которая обеспечивает формирование тромба и закрытие дефекта, включение воспалительной реакции и запуск программы репарации. Традиционно физиологическую функцию тромбоцитов рассматривают через призму первичного гемостаза, направленного на быстрое прекращение кровотечения при повреждении сосудистой стенки. Тромбоциты также ответственны за тромбогенез в местах разрыва атеросклеротической бляшки, они способствуют возникновению острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и заболеваний периферических артерий [2, 8, 28]. Образование тромба в месте повреждения стенки сосуда требует координации последовательных событий, реализуемых в разные фазы тромбогенеза. К таковым относятся прилипание тромбоцитов к субэндотелию с образованием монослоя активированных клеток (фаза инициации); рекрутирование и активация дополнительных тромбоцитов с сопутствующим освобождением агонистов агрегации (фаза прогрессирования) и молекулярный каскад, предотвращающий спонтанную дезагрегацию (фаза стабилизации). Изучение данных механизмов легло в основу разработки современных методов антиагрегантной терапии [29].

Ключевыми стимуляторами фазы прогрессирования тромбогенеза являются гуморальные, плазменные и аккумулялированные в плотных гранулах тромбоцитов факторы, среди которых особую роль занимают пурины – аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ) [3]. Сами по себе эти пурины считаются слабыми

агонистами по сравнению с коллагеном или тромбином, поскольку вызывают обратимый ответ тромбоцитов. Однако, благодаря наличию в тромбоцитах большого количества плотных гранул, при повреждении сосудистой стенки АДФ становится важным вторичным агонистом, усиливающим ответ многих проагрегантов, и способствует стабилизации тромба. Источником АДФ при повреждении и ишемии также являются эритроциты. Данный агонист вызывает каскад сигнальных событий, включая повышение внутриклеточного Ca²⁺, фосфорилирование белков, синтез тромбоксана A₂ (TxA₂), обеспечивающих изменение формы тромбоцитов, секрецию гранул, активацию интегрина αIIbβ3 и агрегацию. Эти события связаны с активацией двух классов G-белок-ассоциированных рецепторов – P2Y₁ и P2Y₁₂. О значимости рецепторов к регуляторным пуринам свидетельствуют факты широкого и эффективного применения блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в неотложной кардиологии [1, 5]. Следует, однако, отметить существующие ограничения использования данных препаратов как в силу наблюдения побочных эффектов, так и вследствие резистентности организма к их действию [5, 6]. Отчасти это связано с изолированным анализом полиморфизма генов и молекулярной биологии пуриновых рецепторов [4, 51]. В рамках данного обзора проанализировали механизмы функционирования рецепторов к регуляторным пуринам с позиций их вовлеченности в портрет тромбоцита.

Рецепторы для внеклеточных нуклеотидов относятся к семейству P2, которое включает два класса рецепторов: P2X – лиганд-связывающие катионные каналы и P2Y – рецепторы, ассоции-

рованные с G-белками. В 1990 г. были клонированы 4 подтипа P1 рецепторов к аденозину, 7 подтипов P2X рецепторов-ионных каналов (P2X₁₋₇) и 8 подтипов рецепторов P2Y, осуществляющих свое действие через G-белки (P2Y_{1,2,4,6,11,12,13,14}). Рецепторы к пуринам широко представлены в клетках кровеносных сосудов, сердца, различных отделах центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы, в структурах семенника, простаты и яичника [54].

Можно считать доказанной роль пуринов и рецепторов к ним в прогрессировании атеротромбоза и ангиогенеза, поскольку пуринергические лиганд-рецепторные системы представлены во многих клетках, вовлеченных в воспаление и атеросклероз [28]. Известно, что пурины стимулируют продукцию простагландинов и оказывают митогенное действие на тимоциты преимущественно через рецепторы P2Y₂ и P2Y₁. Причем рецепторы P2Y₂ являются доминирующим типом для фагоцитирующих макрофагов, тогда как типы рецепторов P2Y_{1,4,12} участвуют в модуляции их регуляторной функции. Рецепторы P2Y_{1,2,4,6} выявлены на моноцитах и могут модулировать их созревание в дендритные клетки, а также участвуют в регуляции цитокиновой продукции. Активация рецепторов P2Y₁ нейтрофилов вызывает усиление их адгезии к эндотелию. Экспрессия рецепторов P2Y_{1,2,4,6,11} изменяет функциональную активность эозинофилов и лимфоцитов.

Действие АДФ через рецепторы P2Y₁ и P2Y₂ ведет к дегрануляции и освобождению гистамина из тучных клеток, а также стимулирует их миграцию и хемоаттракцию. Рецепторы P2Y₁ и/или P2Y₂ являются доминантными на эндотелиальных клетках, где они ингибируют освобождение NO и последующую вазодилатацию, а также пролиферацию клеток и экспрессию адгезивных белков для моноцитов. Пурины и рецепторы P2 вовлечены в регуляцию пролиферации и апоптоза клеток, клеточного роста и ангиогенеза. Установлено, что антагонисты рецепторов P2Y₁₂ снижают экспозицию P-селектинов, ограничивая образование тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов, и уменьшают экспозицию тканевого фактора [9]. Блокада рецепторов P2Y₁₂ сопровождается ингибированием экспрессии и освобождения CD40L, снижением циркулирующего С-реактивного белка и проявлений острого воспалительного ответа

организма. Наиболее изучены пуриновые рецепторы и молекулярные механизмы реализации их эффектов на тромбоцитах. Именно исследования на тромбоцитах способствовали установлению роли рецепторов к АДФ и АТФ в реализации фазы прогрессирования тромбогенеза, что позволило сформулировать новую стратегию антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [27, 29].

Рецептор P2Y₁ обладает классической структурой G-белок-связанных рецепторов (G-protein-coupled receptors). Два остатка Arg в карбоксильной области домена рецепторов P2Y₁ участвуют в активации через Gq фосфолипазы Cβ2 (ФЛСβ2) и нисходящего сигнального каскада. Кроме того, при связи рецепторов P2Y₁ с лигандом происходит активация киназ RhoA, Rac и Src [36]. ФЛСβ2 является основной сигнальной молекулой, расположенной ниже от Gq, которая катализирует гидролиз 4-фосфатидилинозитол, 5-дифосфата (PIP2) в инозитол трифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). Эти промежуточные продукты сигнализации вызывают высвобождение ионов Ca²⁺ и активацию протеинкиназы C (ПКС) [54]. Конечным результатом активации рецепторов P2Y₁ является мобилизация Ca²⁺ из внутриклеточных депо, что ведет к изменению формы тромбоцитов и временной агрегации при действии АДФ [15].

Физиологическим агонистом рецептора P2Y₁ является АДФ, тогда как АТФ взаимодействует с ним слабо [25]. Эндогенным антагонистом рецептора P2Y₁ является пальмитоил-КоА, который ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ) и экспрессию P-селектина [38].

В целом, для АДФ-индуцированной агрегации необходима совместная активация рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂. Тем не менее, изолированное ингибирование одного типа рецепторов ведет к значимому снижению АТ. И хотя ряд авторов приписывают рецепторам P2Y₁ минорную роль, этот тип рецепторов абсолютно необходим для АТ, индуцированной АДФ. При их фармакологическом выключении или генетическом дефиците нарушается ответ тромбоцитов на АДФ [13]. На внутриклеточном уровне это сопровождается нарушением Ca²⁺-сигнализации. Рецепторы P2Y₁ играют ключевую роль в индуцированном коллагеном изменении формы даже в условиях ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и продукции TxA₂. Показано, что активация P2Y₁ также

ведет к активации p160 Rho киназы, которая вместе с повышением уровня Ca^{2+} определяет изменение формы тромбоцитов при активации АДФ.

Исследования роли рецепторов P2Y₁ тромбоцитов в контроле АТ и тромбогенезе подтверждают высокую эффективность блокады данных рецепторов. При этом ингибирование рецепторов P2Y₁ вызывает только умеренное пролонгирование времени кровотечения. У P2Y₁-дефицитных мышей и у животных, получавших селективный антагонист P2Y₁, выявлена резистентность к системной тромбоэмболии, вызванной инфузией смеси коллагена и адреналина или инъекцией тканевого фактора [13]. Роль рецепторов P2Y₁ продемонстрирована при локальном тромбозе с использованием интравитальной микроскопии после повреждения мезентеральных артерий, вызванного хлоридом железа или волновым действием лазера. При дефиците или блокаде рецепторов P2Y₁ введение клопидогреля вызывает большую тромборезистентность, чем при изолированном эффекте блокаторов рецепторов P2Y₁₂. Интересно, что ингибирование сигнализации рецепторов P2Y₁ возможно при использовании антагонистов нуклеотидных рецепторов P2Y₁₂ и A_{2A} [54]. Вероятно, это происходит в результате межмолекулярной передачи сигнала и конформационных изменений между компонентами гетеро-олигомеров, образованных этими тремя рецепторами.

Кроме того, показана роль рецепторов P2Y₁ в экспрессии P-селектина, формировании тромбоцит-моноцитарных агрегатов и стимуляции экспозиции тканевого фактора при стимуляции АДФ, коллагеном или низкими концентрациями агонистов тромбиновых рецепторов [9, 33]. Обсуждают патогенетическую роль рецепторов P2Y₁ в атеротромбозе, поскольку у P2Y₁-дефицитных мышей, скрещенных с животными с дефектом гена аполипопротеина E (apoE⁻), наблюдали снижение размера атеросклеротических бляшек. Необходимо подчеркнуть, что сами по себе P2Y₁ не способны реализовать все указанные эффекты АДФ на активацию тромбоцитов, и ряд параметров зависит от участия рецепторов P2Y₁₂.

Задолго до молекулярного клонирования была доказана возможность фармакологической регуляции гемостаза и тромбоза препаратами, модулирующими ответ рецепторов P2Y₁₂. Этот эффект связан с мощным антитромботиче-

ским эффектом тиклопидина и клопидогреля, которые селективно и необратимо ингибировали ответ тромбоцитов на АДФ, блокируя развитие тромбоза [5, 10].

Молекулярная идентификация P2Y₁₂ была проведена сравнительно недавно, ранее аналоги этих рецепторов называли P2Y_{AC}, P2T, или P2C_{yc} [47]. Их тканевое представительство ограничено: доказано присутствие P2Y₁₂ на тромбоцитах, глиальных клетках мозга и гладких миоцитах сосудов. Рецепторы P2Y₁₂ связаны с Gi-белком и ответственны за усиление и завершение АТ в ответ на АДФ, инициированный с рецепторов P2Y₁ [27].

Рецепторы P2Y₁₂ контролируют ряд биологических процессов, таких как АДФ-индуцированная АТ [10] и shear-индуцированная АТ [48], мобилизация кальция из депо [47], секреция веществ из α -гранул [44] и плотных гранул [16], прокоагулянтная активность тромбоцитов [17], продукция TxA₂ [24], рост тромба и его стабильность [30, 50]. Кроме того, P2Y₁₂-Gi сигнальный путь может привести к активации рецепторов фибриногена и АТ путем взаимодействия с сигнальными путями, ассоциированными с G12/13 [40] или Gz белками [17]. Рецептор P2Y₁₂ требуется для завершения АТ при стимуляции рецепторов P2Y₁, а также для реализации АДФ-зависимого усиления агрегации при действии других агонистов (серотонина, TxA₂ и тромбина), иммунных комплексов [20] или когда тромбоциты активируются коллагеном через GPVI-тирозинкиназы-FLC γ_2 путь [37]. Рецептор P2Y₁₂ также вносит вклад в формирование тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов [33], опосредованных экспрессией P-селектина на поверхности тромбоцитов, в результате чего тканевой фактор экспонируется на поверхности лейкоцитов. P2Y₁₂ совместно с P2Y₁ участвует в формировании микрочастиц, циркулирующих в цельной крови при коллаген-индуцированной АТ [46].

Рецепторы клеток P2Y₁₂, в том числе тромбоцитов, модулируют атерогенез [35]. Исследования, проведенные на мышах с отсутствием рецепторов P2Y₁₂ и аполипопротеина E, выявили уменьшение площади атеросклеротического поражения, повышение содержания межклеточного вещества соединительной ткани и снижение инфильтрации моноцитами/макрофагами в зоне атеросклеротических бляшек. Проведенная мышам трансплантация костного мозга подтвердила, что экспрессия P2Y₁₂ на тромбоцитах

является ключевым фактором развития атеросклероза. Рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов за счет ингибирования пути цАМФ–цАМФ регулируют секрецию тромбоцитарного фактора 4 и, тем самым, влияют на рекрутирование моноцитов в соединительную ткань бляшки. Следовательно, рецепторы P2Y₁₂ модулируют атерогенез, по крайней мере частично, путем увеличения рекрутирования воспалительных клеток в зону поражения вследствие секреции α-гранул тромбоцитов.

Два связанных N-концом сайта гликозилирования на внеклеточных аминокислотных остатках могут модулировать деятельность данного рецептора [57]. Рецепторы P2Y₁₂ существуют преимущественно как гомоолигомеры, расположенные в липидных щелях (rafts). При действии активного метаболита клопидогреля гомоолигомеры разрушаются на нефункциональные димеры и мономеры, которые поглощаются за пределами липидных щелей [49]. Дефект этого рецептора сопровождается избирательным нарушением активации тромбоцитов на АДФ. Полиморфизм гена рецептора P2Y₁₂ может вносить значительный вклад в варибельность ответа тромбоцитов на антиагрегантные препараты [51]. На сегодняшний день генотипированы 5 гаплотипов метки (ht)-SNPs, охватывающей все гены рецептора P2Y₁₂ (rs6798347C>t, rs6787801T>c, rs9859552C>a, rs6801273A>g and rs2046934T>c [T744C]) [14]. Минорный аллель С SNP rs6787801 связан с 5 % уменьшением ответа на АДФ, тогда как гомозиготы Аа SNP rs9859552 – с 20 % снижением ингибирования АТ по сравнению с СС гомозиготами.

Изучение механизмов регуляции экспрессии P2Y₁₂ открыло ряд интересных фактов, которые объясняют, например, гендерные различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний. Как выяснилось, половые гормоны оказывают влияние на экспрессию генов мегакариоцитов [34]. Исследование влияния тестостерона и 17β-эстрадиола на экспрессию генов рецепторов P2Y₁₂ проведено на мегакариоцитарной клеточной линии DAM1. Показано, что уровни белка мРНК рецептора P2Y₁₂ возрастали под влиянием тестостерона в зависимости от дозы, в то время как 17β-эстрадиол не влиял на экспрессию данного гена. Специфичность эффекта тестостерона доказана с помощью блокаторов рецепторов к андрогенам, которые подавляли тестостерон-

опосредованную экспрессию рецепторов P2Y₁₂ как на транскрипционном, так и трансляционном уровнях.

Генетический дефицит рецепторов P2Y₁₂ или их фармакологическое ингибирование ведет к выраженному торможению АТ, вызванной низкими или средними концентрациями агонистов. Это сделало рецепторы P2Y₁₂ привлекательной молекулярной мишенью антитромбоцитарных препаратов, относящихся к производным тиенопиридинов [5]. Клопидогрель и тиклопидин вызывают дозозависимую блокаду связывания АДФ за счет ковалентных связей с цистеиновыми остатками рецепторов P2Y₁₂. Кроме того, активные метаболиты клопидогреля могут «разбивать» гомодимеры рецепторов P2Y₁₂, экспрессируемые в липидных щелях. За счет необратимого связывания стандартные дозы клопидогреля вызывают снижение АДФ-индуцированной АТ в течение нескольких дней (средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7–10 дней). Альтернативным вариантом является использование тикагрелора (AZD6140) – орального препарата, обратимо связывающего рецепторы P2Y₁₂ [9, 10, 29].

Поскольку рецептор P2Y₁₂ – это молекулярная мишень антитромбоцитарных препаратов, в частности, тиенопиридиновых соединений, одним из наиболее актуальных является вопрос об оптимальном уровне блокады рецепторов P2Y₁₂, позволяющем эффективно подавлять функцию тромбоцитов. Н.М. Judge и соавторы [26] провели исследования на тромбоцитах здоровых добровольцев. Для достижения различного уровня блокады рецепторов P2Y₁₂ *in vitro* использовали активный метаболит прасугрель (R-138727); а количество рецепторов P2Y₁₂ оценивали путем связывания 33P-2MeSADP. Блокада рецепторов P2Y₁₂ на 60–80 % сопровождалась значительным торможением АТ, экспрессии P-селектина, формирования микрочастиц и фосфорилирования VASP. Максимальное торможение функций тромбоцитов обеспечивалось при 80 % блокаде рецепторов P2Y₁₂.

Рецепторы P2Y₁₂ связаны с Gi-белком и ответственны за усиление и завершение АТ в ответ на АДФ, инициированный с рецепторами P2Y₁. Внутриклеточный путь, через который P2Y₁₂ усиливают ответ тромбоцитов, включает снижение продукции цАМФ вследствие ингибирования аденилатциклазы с последующим огра-

ничением активности протеинкиназы А (ПКА), дефосфорилированием вазодилататор-стимулированного фосфопротеина (VASP), активацией фосфоинозитид-3-киназы (ФИЗК) и малых ГТФаз – Rap1B [27].

Важную роль в реализации ответа тромбоцитов на АДФ играет выход из депо ионов Ca^{2+} . Этот механизм лежит в основе Ca^{2+} -ответа на активацию $P2Y_{12}$, хотя реализация данного механизма оспаривается рядом авторов [56], которые считают, что активация рецепторов $P2Y_{12}$ не влияет на уровень внутриклеточного Ca^{2+} . Разногласия в отношении эффектов рецепторов $P2Y_{12}$ на уровень Ca^{2+} могут быть связаны с разными условиями инкубации тромбоцитов. Ряд авторов исследовали тромбоциты в условиях отсутствия ПГЕ₂ или простаглицина, тогда как другие – использовали ПГЕ₂ для анализа роли цАМФ в ингибировании Ca^{2+} -ответа, что могло влиять на работу Gi-связанного потенцирования Ca^{2+} -ответа рецепторов $P2Y_{12}$ [42]. В присутствии ПГЕ₂ отмечена блокада Ca^{2+} ответа на AR-C69931MX (агонист рецепторов $P2Y_{12}$), что может отчасти быть связано с ингибированием $P2Y_{12}$ -медируемого Gi-ответа вследствие стимулирующего эффекта ПГЕ₂ на АЦ. При использовании ингибитора АЦ SQ22536 отмечено ограничение подъема Ca^{2+} в ответ на AR-C69931MX. При этом отмечался частичный подъем концентрации Ca^{2+} при стимуляции $P2Y_{12}$. Физиологическое ингибирование действия АДФ на тромбоциты связано с постоянным действием эндотелиального простаглицина. Доказан ингибирующий эффект цАМФ путем активации ПКА, контролирующей ФИЗК индуцированное освобождение Ca^{2+} из депо, а также за счет активации плазматической Ca^{2+} -АТФазы, откачивающей Ca^{2+} из цитозоля.

Кроме того, активация $P2Y_{12}$ через $\beta\gamma$ -субъединицы Gi-белка может активировать целый ряд различных клеточных эффекторов, таких как ФИЗК, Akt/протеинкиназа B, Rap1b и Rac, семейство Src тирозинкиназ и GIRKs [27]. Классический сигнальный путь, когда субъединица $\beta\gamma$ активизирует ФИЗК, которая посредством протеинкиназы Akt способствует активации рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Показано, что в реализации эффектов рецепторов $P2Y_{12}$ принимают участие две основные изоформы – ФИЗК γ [22] и ФИЗК β [18]. У мышей с дефицитом ФИЗК γ выявлено нарушение АТ и активации рецептора фибриногена. Аналогичные результаты наблю-

дали в тромбоцитах Gai2-дефицитных мышей и в тромбоцитах, предварительно обработанных антагонистами рецепторов $P2Y_{12}$. В совокупности эти исследования подчеркивают важность ФИЗК как одного из ключевых функциональных эффекторов рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов.

ФИЗК γ реализует свою функцию в $P2Y_{12}$ -опосредованной активации тромбоцитов двумя способами. Во-первых, посредством Rap1b, который относится к семейству малых ГТФаз, функционирующих через Gi-зависимый путь [53]. При анализе ответов тромбоцитов контролируемых Rac1, наблюдают (а) нарушение образования ламеллоподий, ретракции тромба и секреции гранул, которое регистрируют как у Rac генетически дефицитных мышей, так и при ингибировании Rac (ЕНТ 1864); и (б) снижение выхода Ca^{2+} из депо при ингибировании Rac. Во-вторых, при стимуляции рецепторов $P2Y_{12}$ ФИЗК γ может активировать Akt (протеинкиназа B), независимо от статуса рецепторов $P2Y_{12}$ [31]. Фосфорилирование Akt не происходит в тромбоцитах PI3K γ дефицитных мышей, а Gi-индуцированное Akt фосфорилирование усиливается через G12/13-белок путем активации Src киназ [32].

Интересно, что активация PAR-1 и PAR-4 индуцировала фосфорилирование Akt через Gi-зависимый сигнальный каскад [31]. Семейство Akt серин/треониновых киназ включает три изоформы Akt1, Akt2 и Akt3. До недавнего времени считали, что в тромбоцитах экспрессированы только Akt1 и Akt2. Недавно установлено, что у Akt3^(-/-) дефицитных мышей также имеет место нарушение АТ и секреции гранул в ответ на низкие концентрации тромбина и агонистов рецепторов к ТхА₂, хотя при этом воспроизводился ответ тромбоцитов на коллаген и фактор Виллебранда [43]. У Akt1^(-/-) или Akt2^(-/-) дефицитных мышей отмечалось сохранение ответа тромбоцитов на тромбин, ТхА₂ и фактор Виллебранда. Однако при генотипе Akt3^(-/-) было характерно нарушение реакции тромбоцитов на коллаген, что указывает на различия между изоформами фермента. Дальнейшие исследования показали, что Akt3^(-/-) тромбоциты проявляют значительное снижение тромбин-индуцированного фосфорилирования киназы гликоген-синтазы (GSK-3 β – glycogen synthase kinase 3 β). Вероятно, негативное регулирование GSK-3 β может быть тем механизмом, посредством которого Akt3 способствует активации тромбоцитов.

Необходимо отметить, что P2Y₁₂/ФИЗК путь функционирует параллельно с сигнальным путем PAR-4 в процессе стабилизации тромбоцитарных агрегатов [55]. Данное утверждение базируется на том, что блокада рецепторов P2Y₁₂ ограничивала ФИЗК-зависимую активацию ПКС. Вследствие этого снижалась PAR1-индуцированная АТ. Совместная блокада рецепторов P2Y₁₂ и PAR4 также снижала стабильность тромбин-индуцированной АТ.

ФИЗК также является одним из важных внутриклеточных путей, регулирующих Gi-зависимую активацию интегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ [43]. Изоформа p110 β ФИЗК обеспечивает активацию интегрин через киназно-зависимый механизм, вовлекающий малую ГТФазу Rap1 и/или серин-треониновый белок протеинкиназу B / Akt (PKB / Akt) [31]. Другой сигнальный путь, посредством которого рецептор P2Y₁₂ – белок Gai2 может модулировать АТ, включает ингибирование фосфорилирования VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation) посредством цАМФ-зависимой протеинкиназы (ПКА) и внутриклеточного актин-регулируемого белка, который является негативным регулятором активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ [32].

При селективной стимуляции рецепторов P2Y₁₂ и P2Y₁ во внутриклеточную сигнализацию могут быть вовлечены тирозиновые киназы [35]. Семейство Src киназ (SFKs) играет как стимулирующее, так и ингибиторное влияние на АТ. Механизмы этих противоречивых эффектов пока неясны. Установлено, что SFK, в основном, Lyn, играет важную роль в стимулировании общего сигнального пути, ведущего к секреции тромбоцитарных гранул. При отсутствии SFK-Lyn или ее ингибировании нарушается секреция плотных гранул и α -гранул тромбоцитов, а также АТ, вызванная тромбином, коллагеном, и TxA₂. Данные эффекты отменялись при добавлении АДФ к суспензии тромбоцитов. Селективный ингибитор Src-киназ – PP2, отменял P2Y₁₂-зависимое фосфорилирование Ser473 Akt [32]. Кроме того, выключение SFK-Lyn снижало агонист-индуцированную активацию Akt и продукцию цГМФ, причем данный эффект устранялся при введении в суспензию тромбоцитов цГМФ. Эти данные свидетельствуют, что SFK-Lyn стимулирует секрецию тромбоцитов путем активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы-Akt-NO-цГМФ, а также объясняют почему Src киназы могут как

стимулировать, так и подавлять активацию тромбоцитов.

Важное значение при P2Y₁₂ рецептор-опосредованных функциональных реакциях тромбоцитов могут играть GIRK (G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels). К таким реакциям можно отнести необратимую АТ, потенцирование секреции плотных гранул и фосфорилирование Akt, активацию рецептора фибриногена, Gq-опосредованное изменение формы тромбоцитов, внутриклеточную мобилизацию Ca⁺² [50]. GIRK существуют как гомо- или гетеротетрамерные каналы, состоящие из 4 одинаковых или различных субъединиц. Однако эти субъединицы GIRK не связаны с Gi-опосредованным торможением аденилатциклазы, Gq-опосредованным изменениям формы тромбоцитов и внутриклеточной мобилизацией кальция. При использовании различных концентраций блокаторов GIRKs выявлена их роль в АДФ-индуцированной стимуляции сФЛА₂ и продукции TxA₂ [50]. Эти данные позволяют предположить, что существуют два различных функциональных канала GIRK, которые регулируют различные P2Y₁₂ рецептор-зависимые ответы.

Стоит отметить, что активация Gi-белка, связанного с рецептором P2Y₁₂, имеет большое значение для реализации сигнала с Gq-связанного рецептора, то есть при стимуляции тромбоцитов АДФ наблюдают взаимодействие Gq и Gi белков. Подтверждение этого положения можно найти в исследованиях [19]. На фоне блокады рецептора P2Y₁ при АДФ-индуцированной АТ регистрировали вполне ожидаемую отмену ПКС-опосредованного фосфорилирования белков. Неожиданностью оказалось, что антагонисты Gi-связанных рецепторов P2Y₁₂ полностью предотвращали активацию ПКС. Следовательно, стимуляция Gq является необходимым, но недостаточным фактором для АДФ-индуцированной активации ПКС, поскольку требуется сопутствующее стимулирование Gi-белка. Перекрестные связи между Gq и Gi, вероятно, замыкаются на метаболизме DAG, который играет более важную роль, чем ПКС в регулировании АТ. В частности, DAG непосредственно стимулирует CA1DAG-GEFI, ответственный за активацию Rap1 [12]. Эффекта, сопоставимого со стимуляцией Gi-белка, можно достигнуть прямым ингибированием DGK (DAG metabolizing enzyme diacylglycerol kinase), а непосредственное сти-

мулирование G_i затрудняет превращение экзогенного DAG. Поэтому, возможно, что когда DAG синтезируется при участии ФЛС, активированной через G_q -зависимый путь, его накопление требует ингибирования DGK через G_i .

Не менее интересным и важным для кардиологов является факт участия рецепторов $P2Y_{12}$ в регуляции активности аденилатциклазы. Известно, что ряд антиагрегантов, в том числе эндотелиальный простагландин, подавляет функцию тромбоцитов за счет повышения внутриклеточного цАМФ. Для повышения эффективности антиагрегантной терапии при ишемической болезни сердца (потенцирования эффектов, обеспечивающих увеличение цАМФ в тромбоцитах) важным является взаимодействие антагонистов G_i -сопряженных рецепторов (рецепторов $P2Y_{12}$ или EP3) и прямых стимуляторов аденилатциклазы, сопряженной с G_s . Исследования [23] продемонстрировали, что кангрелор и DG-041 (антагонист EP3) существенно повышают уровень цАМФ. Однако более важно, что кангрелор увеличивает эффективность препаратов, повышающих внутриклеточный уровень цАМФ (ПГ₂, илопрост, ПГD2, аденозин и форсколин). Это означает, что эффект антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ и EP3 можно потенцировать назначением препаратов, стимулирующих аденилатциклазу.

Нельзя исключить, что повышение уровня цАМФ в тромбоцитах при назначении антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$ связано с функционированием нового, ранее не известного механизма. S. Srinivasan и соавторы [52] вернулись к анализу молекулярных механизмов ингибирования активации тромбоцитов человека при блокаде рецепторов $P2Y_{12}$ двумя препаратами: 2MeSAMP (2-methylthioadenosine 5'-monophosphate triethylammonium salt) и ARC69931MX (кангрелор). Оба эти соединения повышали цАМФ тромбоцитов до уровня, существенно ингибирующего АТ. Интересно, что повышение цАМФ не требовало G_i -сигналикации, так как было опосредованно активацией сигнального пути, связанного, вероятно, с белком G_s . Эксперименты показали, что 2MeSAMP и ARC69931MX увеличивают цАМФ без активации рецепторов A2a, IP, DP или EP2, которые, как известно, сопряжены с G_s . Это означает, что блокатор рецептора $P2Y_{12}$ включает малоизученную сигнальную систему, стимулирующую цАМФ-опосредованное ингибирование функции тромбоцитов.

Важную роль в контроле гемостаза играет десенситизация рецепторов, обеспечивающая адаптацию тромбоцитов к изменению условий функционирования. При начальной активации тромбоцитов посредством АДФ они временно утрачивают способность отвечать на вторичные стимулы подобных агонистов. В физиологических условиях АТ в ответ на АДФ полностью обратима, и в течение 15–30 мин развивается дезагрегация. Этот феномен связан с селективной десенситизацией рецепторов $P2Y_1$, тогда как рецептор $P2Y_{12}$ сохраняет активность [11]. Сенситивность рецепторов $P2Y_1$ быстро и обратимо модулируется, во многом благодаря их рециркуляции. Перемещение рецепторов $P2Y_1$ в мембране происходит медленно и регулируется нексинном 1 (SNX1), тогда как деградация рецептора является SNX1 независимой [41]. Механизм десенситизации базируется на фосфорилировании С-концевых участков рецептора и зависит от взаимодействия β -аррестина и протеинкиназы С [45]. При этом сохранение функциональной активности рецепторов $P2Y_{12}$ обеспечивает поддержание тромбогенеза в месте повреждения сосудистой стенки. Существует и иная точка зрения, согласно которой одновременно десенситизации подвергаются рецепторы $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$ [21]. Доказано, что интернализация рецептора $P2Y_{12}$ осуществляется при участии белка NHERF1 [41], который связан с рецептором $P2Y_{12}$ посредством аррестина.

Приведенные факты доказывают, что два вида пуриновых рецепторов регулируются при активации разными путями. Однако в чем физиологический смысл данного феномена? Ряд исследователей считают, что тромбоциты имеют систему для саморегуляции ответа, что важно в условиях ишемии, когда освобождение АДФ из эритроцитов приводит к повышению уровня АДФ в плазме. В этой ситуации десенситизация рецепторов $P2Y_1$ играет саногенетическую роль, ограничивая АТ. С другой стороны, даже в рефрактерных тромбоцитах при стимуляции АДФ рецепторы $P2Y_{12}$ остаются способными к включению реактивности в зонах повреждения, где могут присутствовать различные агонисты. Данный феномен предотвращает утрату гемостатической функции тромбоцитов. Особое внимание привлекает вопрос о дефиците или нарушении функционирования рецепторов $P2Y_{12}$ при развитии кровотечений.

Рецепторы P2X₁ также подвергаются десенситизации; это происходит при низкой концентрации нуклеотидов, в отличие от метаболитных P2Y₁ рецепторов. Физиологическое значение десенситизации рецепторов P2X₁ пока полностью не ясно, вероятно, такая реакция предотвращает неконтролируемое вовлечение тромбоцитов в агрегацию [56].

Необходимо отметить, что связи между чувствительностью разных пуриновых рецепторов тромбоцитов весьма динамичны [27, 54]. Например, в условиях локальной ишемии и альтерации АТФ, секретлируемый путем экзоцитоза из поврежденных эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, превращается в АДФ с помощью экто-АТФазы. Причем АДФ взаимодействует с рецепторами P2Y₁ и P2Y₁₂, индуцируя АТ. Последующая десенситизация рецепторов P2Y₁, индуцированная агонистами, вызывает их интернализацию в тромбоцитах. Регуляция рецепторов P2Y₁₂ осуществляется несколькими механизмами – путем десенситизации и изменения плотности (перемещения). Хотя рецепторы P2Y₁₂ интернализируются быстро и временно, большая часть рецепторов остается на поверхности плазмолеммы. Дифференциальная регуляция чувствительности рецепторов P2Y говорит о том, что рецепторы P2Y₁₂ могут играть жизненно важную роль, обеспечивая поддержание гемостатического потенциала крови при утрате ответа тромбоцитов на стимулы. В ряде наблюдений показана рефрактерность тромбоцитов к АДФ *in vitro*.

Таким образом, активация тромбоцитов под действием пуринов включает различные реакции, которые определяют не только изменение функционального состояния тромбоцитов и прогрессирование тромбоза, но и активацию секреторной и прокоагуляционной активности тромбоцитов, экспрессию адгезивных молекул, способных изменять функциональную активность лейкоцитов, модулировать воспаление и репаративные процессы в тканях при повреждении. Понимание механизмов участия пуриновых рецепторов и разработка способов эффективного управления тромбозом требуют дальнейшего изучения межрецепторных и внутрисигнальных отношений в тромбоците. Приведенный фактический материал, касающийся механизмов сигнализации нуклеотидных рецепторов, вселяет оптимизм относительно возможности разработки эффективной технологии антиагрегантной терапии при ишемической болезни сердца.

Литература

1. Амосова К.М., Нетяженко Н.В., Мішанич Г.І. Вплив додавання клопидогрелю до терапії ацетилсаліциловою кислотою у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з біохімічною аспіринорезистентністю на показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами та клінічний перебіг захворювання // Укр. кардіол. журн.– 2010.– № 1.– С. 17–23.
2. Амосова К.М., Стременюк О.Т., Андреев Є.В. та ін. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вільцевих артерій серця // Укр. кардіол. журн.– 2011.– № 4.– С. 14–20.
3. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы тромбоза // Кардиология.– 2012.– № 12.– С. 45–56.
4. Галявич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел // Кардиология.– 2012.– № 4.– С. 20–24.
5. Галявич А.С., Махиянова Э.И. Проблема антиагрегантной терапии больных острым инфарктом миокарда. Опыт применения клопидогрела // Кардиология.– 2010.– № 7.– С. 75–77.
6. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Кардиология.– 2010.– № 6.– С. 4–21.
7. Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В. и др. Агрегация тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина IIb/IIIa у больных с острым коронарным синдромом // Кардиология.– 2011.– № 7.– С. 4–7.
8. Abbate R., Cioni G., Ricci I. Thrombosis and acute coronary syndrome // Thromb. Res.– 2012.– Vol. 129 (3).– P. 40–235.
9. Abbraccio M.P., Burnstock G., Voeynaems J.M. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y1 G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy // Pharmacol. Rev.– 2006.– Vol. 58.– P. 281–341.
10. Barn K., Steinhilb S.R. A brief review of the past and future of platelet P2Y12 antagonist. // Coron. Artery. Dis.– 2012.– Vol. 23 (6).– P.74–368.
11. Baurand A., Eckly A., Hechler B. Differential regulation and relocalization of the platelet P2Y receptors after activation: a way to avoid loss of hemostatic properties? // Mol. Pharmacol.– 2005.– Vol. 67 (3).– P.721–733.
12. Bernardi B., Guidetti G.F., Campus F. The small GTPase Rap1b regulates the cross talk between platelet integrin alpha-2beta1 and integrin alphaIIbbeta3 // Blood.– 2006.– Vol. 107 (7).– P. 35–2728.
13. Bird J.E., Wang X., Smith P.L. A platelet target for venous thrombosis? P2Y1 deletion or antagonism protects mice from vena cava thrombosis // J. Thromb. Thrombolysis.– 2012.– Vol. 34 (2).– P. 199–207.
14. Bouman H.J., van Werkum J.W., Rudez G. The influence of variation in the P2Y12 receptor gene on *in vitro* platelet inhibition with the direct P2Y12 antagonist cangrelor // Thromb. Haemost.– 2010.– Vol. 103 (2).– P. 86–379.
15. Cong Y., Liu X., Kang L., Yu Z. Pennogenin tetraglycoside stimulates secretion-dependent activation of rat platelets: evidence for critical roles of adenosine diphosphate receptor signal pathways // Thromb. Res.– 2012.– Vol. 129 (5).– P.16–209.
16. Dangelmaier C., Jin J., Smith J.B. Potentiation of thromboxane A2-induced platelet secretion by Gi signaling through the phosphoinositide-3 kinase pathway // Thromb. Haemost.– 2001.– Vol. 85.– P. 8–341.
17. Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation // J. Clin. Invest.– 2004.– Vol. 113.– P. 5–340.
18. Garcia A., Kim S., Bhavaraju K. Role of phosphoinositide 3-kinase beta in platelet aggregation and thromboxane A2 gen-

- eration mediated by Gi signalling pathways // *Biochem. J.*– 2010.– Vol. 429 (2).– P. 77–369.
19. Gianni F, Guidetti, Lova P., Bernardi B. The Gi-coupled P2Y12 Receptor Regulates Diacylglycerol-mediated Signaling in Human Platelets // *J. Biological Chemistry.*– 2008.– Vol. 283 (43).– P. 28795–28805.
 20. Gratacap M.P., Herault J.P., Viala C. Fcgamma RIIA requires a Gi-dependent pathway for an efficient stimulation of phosphoinositide 3-kinase, calcium mobilization, and platelet aggregation // *Blood.*– 2000.– Vol. 96 (10).– P. 3439–3446.
 21. Hardy A.R., Conley P.B., Luo J. P2Y1 and P2Y12 receptors for ADP desensitize by distinct kinase-dependent mechanisms // *Blood.*– 2005.– Vol. 105 (9).– P. 3552–3560.
 22. Hirsch E., Bosco O., Tropel P. Resistance to thromboembolism in PI3Kgamma-deficient mice // *FASEB J.*– 2001.– Vol. 15 (11).– P. 2019–2021.
 23. Iyú D., Glenn J.R., White A.E. P2Y12 and EP3 antagonists promote the inhibitory effects of natural modulators of platelet aggregation that act via cAMP // *Platelets.*– 2011.– Vol. 22 (7).– P.15–504.
 24. Jin J., Quinton T.M., Zhang J. Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A(2) generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin alpha (IIb) beta (3) and ADP receptors // *Blood.*– 2002.– Vol. 99.– P. 8–193.
 25. Jones S., Evans R.J., Mahaut-Smith M.P. Extracellular Ca(2+) modulates ADP-evoked aggregation through altered agonist degradation: implications for conditions used to study P2Y1 receptor activation // *Br. J. Haematol.*– 2011.– Vol. 153 (1).– P. 83–91.
 26. Judge H.M., Buckland R.J., Sugidachi A. Relationship between degree of P2Y12 receptor blockade and inhibition of P2Y12-mediated platelet function // *Thromb. Haemost.*– 2010.– Vol. 103 (6).– P. 7–1210.
 27. Kahner B.N., Shankar H., Murugappan S. Nucleotide receptor signaling in platelets // *J. Thromb. Haemost.*– 2006.– Vol. 4 (11).– P. 26–2317.
 28. Kaplan Z.S., Jackson S.P. The role of platelets in atherothrombosis // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*– 2011.– P. 51–61.
 29. Kenneth A., Jacobson K.A., Deflorian F., Costanzi S. Pharmacology of the platelet purinergic receptors // *Purinergic Signalling.*– 2011.– Vol. 7.– P. 305–324.
 30. Kim S., Kunapuli S.P. P2Y12 receptor in platelet activation // *Platelets.*– 2011.– Vol. 22 (1).– P. 8–54.
 31. Kim S., Jin J., Kunapuli S.P. Akt activation in platelets depends on Gi signaling pathways // *J. Biol. Chem.*– 2004.– Vol. 279 (6).– P. 95–4186.
 32. Kim S., Jin J., Kunapuli S.P. Relative contribution of G-protein-coupled pathways to protease-activated receptor-mediated Akt phosphorylation in platelets // *Blood.*– 2006.– Vol. 107 (3).– P. 54–947.
 33. Krajewski S., Kurz J., Geisler T. Combined Blockade of ADP Receptors and PI3-Kinase p110 β Fully Prevents Platelet and Leukocyte Activation during Hypothermic Extracorporeal Circulation // *PLoS. One.*– 2012.– Vol. 7 (6).– P. e38455.
 34. Lee S.J., Kwon J.A., Cho S.A. Effects of testosterone and 17 β -oestradiol on expression of the G protein-coupled receptor P2Y12 in megakaryocytic DAMI cells // *Platelets.*– 2012.– Vol. 23 (8).– P. 579–585.
 35. Li D., Wang Y., Zhang L. et al. Roles of Purinergic Receptor P2Y₁₂ G Protein-Coupled 12 in the Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2012.– Vol. 32 (8).– P. 81–89.
 36. Lombardi F., De Chaumont C., Shields D.C., Moran N. Platelet signalling networks: pathway perturbation demonstrates differential sensitivity of ADP secretion and fibrinogen binding // *Platelets.*– 2012.– Vol. 23 (1).– P. 17–25.
 37. Loyau S., Dumont B., Ollivier V. Platelet glycoprotein VI dimerization, an active process inducing receptor competence, is an indicator of platelet reactivity // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2012.– Vol. 32 (3).– P. 85–778.
 38. Manolopoulos P., Glenn J.R., Fox S.C. Acyl derivatives of coenzyme A inhibit platelet function via antagonism at P2Y1 and P2Y12 receptors: a new finding that may influence the design of anti-thrombotic agents // *Platelets.*– 2008.– Vol. 19 (2).– P. 45–134.
 39. Mendolicchio G.L., Zavalloni D., Bacci M. Variable effect of P2Y12 inhibition on platelet thrombus volume in flowing blood // *J. Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 9 (2).– P. 82–373.
 40. Nieswandt B., Schulte V., Zywiets A. Costimulation of Gi- and G12/G13-mediated signaling pathways induces integrin alpha IIb beta 3 activation in platelets // *J. Biol. Chem.*– 2002.– Vol. 277.– P. 8–39493.
 41. Nisar S.P., Cunningham M., Saxena K. Arrestin Scaffolds NHERF1 to the P2Y12 Receptor to Regulate Receptor Internalization // *J. Biol. Chem.*– 2012. Vol. 287 (29).– P. 15–24505.
 42. Noé L., Peeters K., Izzi B. Regulators of platelet cAMP levels: clinical and therapeutic implications // *Curr. Med. Chem.*– 2010.– Vol. 17 (26).– P. 905–2897.
 43. O'Brien K.A., Stojanovic-Terpo A., Hay N. An important role for Akt3 in platelet activation and thrombosis // *Blood.*– 2011.– Vol. 118 (15).– P. 23–4215.
 44. Quinton T.M., Murugappan S., Kim S. Different G protein-coupled signaling pathways are involved in alpha granule release from human platelets // *J. Thromb. Haemost.*– 2004.– Vol. 2.– P. 84–978.
 45. Reiner S., Ziegler N., Leon C. Hoffmann C beta-Arrestin-2 interaction and internalization of the human P2Y1 receptor are dependent on C-terminal phosphorylation sites // *Mol. Pharmacol.*– 2009.– Vol. 76 (6).– P. 1162–1171.
 46. Risitano A., Beaulieu L.M., Vitseva O. Platelets and platelet-like particles mediate intercellular RNA transfer // *Blood.*– 2012.– Vol. 119 (26).– P. 95–6288.
 47. Sage S.O., Yamoah E.H., Heemskerk J.W. The roles of P(2X1) and P(2T AC) receptors in ADP-evoked calcium signalling in human platelets // *Cell. Calcium.*– 2000.– Vol. 28.– P. 26–119.
 48. Saraf S., Wellsted D., Sharma S. Shear-induced global thrombosis test of native blood: pivotal role of ADP allows monitoring of P2Y12 antagonist therapy // *Thromb. Res.*– 2009.– Vol. 124 (4).– P. 51–447.
 49. Savi P., Zacharyus J.L., Delesque-Touchard N. The active metabolite of Clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid raft // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2006.– Vol. 103 (29).– P. 11069–11074.
 50. Shankar H., Garcia A., Prabhakar J. P2Y12 receptor-mediated potentiation of thrombin-induced thromboxane A2 generation in platelets occurs through regulation of Erk1/2 activation // *J. Thromb. Haemost.*– 2006.– Vol. 4.– P. 47–638.
 51. Shanker J., Gasparyan A.Y., Kitas G.D. Platelet function and antiplatelet therapy in cardiovascular disease: implications of genetic polymorphisms // *Curr. Vasc. Pharmacol.*– 2011.– Vol. 9 (4).– P. 89–479.
 52. Srinivasan S., Mir F., Huang J.S. The P2Y12 antagonists, 2-methylthioadenosine 5'-monophosphate triethylammonium salt and cangrelor (ARC69931MX), can inhibit human platelet aggregation through a Gi-independent increase in cAMP levels // *J. Biol. Chem.*– 2009.– Vol. 284 (24).– P.17–16108.
 53. Stefanini L., Boulaftali Y., Ouellette T.D. Rap1-Rac1 circuits potentiate platelet activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2012.– Vol. 32 (2).– P. 41–434.
 54. Suzuki T., Obara Y., Moriya T. Functional interaction between purinergic receptors: effect of ligands for A2A and P2Y12 receptor on P2Y1 receptor function // *FEBS Lett.*– 2011.– Vol. 585 (24).– P. 84–3978.
 55. Wu C.C., Wu S.Y., Liao C.Y. The roles and mechanisms of PAR4 and P2Y12/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in maintaining thrombin-induced platelet aggregation // *Br. J. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 161 (3).– P. 58–643.
 56. Young M.T. P2X receptors: dawn of the post-structure era // *Trends Biochem. Sci.*– 2010.– Vol. 35.– P. 83–90.
 57. Zhong X., Kriz R., Seehra J. N-linked glycosylation of platelet P2Y12 ADP receptor is essential for signal transduction but not for ligand binding or cell surface expression // *FEBS Lett.*– 2004.– Vol. 562 (1).– P. 111–117.

Молекулярні механізми функціонування та роль рецепторів P2Y₁ та P2Y₁₂ у тромбогенезі

Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва, Н.М. Канана, К.І. Гатіна

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Проаналізовано роль пуринових рецепторів тромбоцитів (P2Y₁ та P2Y₁₂) у тромбогенезі в нормі і при серцево-судинній патології. Розглянуто внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, асоційовані з рецепторами P2Y₁ та P2Y₁₂ і біологічні ефекти пуринових нуклеотидів (аденозиндифосфат) на тромбоцити. Досліджено роль генетичного поліморфізму, чутливості рецепторів і механізмів десенситизації в модуляції реактивності тромбоцитів. Проаналізовано можливі підходи до антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із коронарною патологією.

Ключові слова: тромбоцити, пуринові рецептори, механізми внутрішньоклітинної сигналізації, антитромбоцитарна терапія.

Molecular mechanisms of functioning and role of P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors in thrombogenesis

E.F. Barinov, O.N. Sulaieva, N.N. Kanana, K.I. Gatina

M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

The role of purine platelet receptors (P2Y₁ and P2Y₁₂) in thrombogenesis under normal conditions and in cardiovascular pathology is reviewed. The intracellular signaling mechanisms associated with P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors and biological effects of purines (ADP) on platelets are discussed. The role of genetic polymorphism, receptor sensitivity and mechanisms of receptor desensitization in platelet reactivity are addressed.

Key words: platelets, purine receptors, intracellular signaling mechanisms, antiplatelet therapy.