

Участие комплексных сфинголипидов в регуляции активности тромбоцитов

Мартынова Е.А., Яровая Г.А., Нешкова Е.А., Кубатиев А.А.

ГБОУ ДПО Российская Медицинская Академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Регуляция активности тромбоцитов включает множество сигнальных молекул, контролирующих все стадии этого весьма сложного процесса. Среди известных активаторов тромбоцитов наиболее хорошо изученными мощными активаторами являются тромбин, коллаген, АДФ, тромбоксан А2, серотонин и другие. Пути активации тромбоцитов данными факторами разнообразны. Одним из сильных блокаторов активации тромбоцитов является простагландин группы простагландинов.

Активированные тромбоциты освобождают и/или связывают все компоненты, необходимые как для ускорения, так и для ингибирования активации протромбина в тромбине. Более того, активированные тромбоциты взаимодействуют с клетками эндотелия, гемопоэза, базальной мембраной и другими субэндотелиальными структурами, что при эффективном контроле обеспечивает нормальный гомеостаз, заживление ран, ограниченное воспаление и ряд других морфогенных перестроек. Однако при нарушении активации тромбоцитов усиление взаимодействия активированных тромбоцитов с указанными структурами может приводить к выраженной патологии, что обуславливает в дальнейшем развитие и распространение атеросклероза и опухолей.

В настоящее время получены данные об участии сфинголипидов в регуляции активности тромбоцитов, однако, их роль в этом процессе изучена недостаточно. Многочисленные сведения позволяют с уверенностью судить только о роли сфингозин-1-фосфата (Sph-1-P) в контроле активации тромбоцитов, в то время как данные о роли других липидов этой группы, особенно комплексных сфинголипидов, крайне ограничены. Поэтому настоящий обзор посвящен анализу участия комплексных сфинголипидов в регуляции активности тромбоцитов, а также их метаболизму в мембране тромбоцитов.

Что такое сфинголипиды?

Сфинголипиды – отдельный класс молекул, включающий в себя более трех тысяч наименований, имеющих общее структурное основание – сфингозин (Sph). Сфинголипиды

обнаружены во всех типах клеток, поддерживают структуру и функциональную активность плазматической мембраны, ядра и органелл. Сфинголипиды регулируют функциональную активность сердечно-сосудистой системы и тромбообразование. Экспортируемые тромбоцитами сфинголипиды Sph-1-P и сфингозинфосфохолин обладают вазоконстрикторными свойствами и модулируют сократительную активность гладкомышечных клеток сосудов. Сфингозинфосфохолин действует как провоспалительный медиатор в этих клетках [31]. Одна из важных функций сфинголипидов в тромбоцитах – это участие в ответе на стресс.

Все сфинголипиды можно условно разделить на простые и комплексные. Простые сфинголипиды – Sph, сфинганин, фитосфингозин, церамидид (Cer), являются регуляторными молекулами и проводят сигналы внутри клеток. Все комплексные сфинголипиды являются сфингогликоконъюгатами, в которых Cer соединяется амидной связью с различными головными группами, которые и дают названия комплексным Sph: сфингомиелины, ганглиозиды, цереброзиды, сульфатиды и т.д.

Сфингомиелин (SM) локализуется во внешнем бислое плазматической мембраны и является её основным липидным компонентом: на долю SM приходится ~ 13% всех липидов или ~ 21% всех фосфолипидов плазматической мембраны тромбоцита [23]. Содержание SM в мембране тромбоцитов и эритроцитов практически одинаково и намного превышает концентрацию SM в лимфоцитах, нейтрофилах и в мегакариocyтах [13]. Сопряженный с холестерином SM формирует липидные рафты и кавеолы (см. далее), а также входит в состав мембран всех органелл в клетке. SM является связующим звеном практически всех сигнальных путей, инициируемых на плазматической мембране, а также источником биологически активных липидов.

Гидролиз SM в плазматической мембране, катализируемый сфингомиелиназой (SMase), называется **сфингомиелиновым циклом**, в результате которого образуется Cer, из которого, в свою очередь, образуется Sph; церамид

и сфингозин могут фосфорилироваться в, соответственно, церамид-1-фосфат (Cer-1-P) и Sph-1-P, которые дают начало собственным сигнальным путям.

В тромбоцитах обнаружен крайне низкий уровень биосинтеза сфинголипидов, поэтому простые и комплексные сфинголипиды импортируются. SM, фосфатидилхолин (PC), фосфатидилэтаноламин (PE) переносятся из липопротеидов (ЛП) с помощью специальных белков – переносчиков на поверхность тромбоцита, где SM под действием SMase конвертируется в Cer и далее в Sph.

В экспериментах с радиоактивным SM было показано, что транспортерами [³H]SM являются два белка – основной белок тромбоцитов, а также хемокин СТАР-III (Connective Tissue Activating Peptide). СТАР-III – медиатор селективного, независимого от эндотоза транспорта SM из ЛП низкой плотности (ЛПНП) в клетки крови, он специфически стимулирует перенос исключительно [³H]SM, но не PC или PE, из ЛПНП на мембраны клеток крови. Энергия активации предполагает встраивание SM в гидрофобное микроокружение. Каталитическое действие СТАР-III блокируется гепарином. Импортированный [³H]SM быстро гидролизует с образованием Cer и Sph, что позволяет модулировать сигнальные пути сфинголипидов. Обмен [³H]SM между липидными везикулами и тромбоцитами ускоряет супернатант, полученный от тромбоцитов, активированных тромбином [35].

При переносе SM из ЛПНП через 5 минут уровень Cer достигает $4,5 \text{ нМ} \times 10^6$ тромбоцитов. По сравнению с другими клетками, тромбоциты преимущественно конвертируют исходный SM в Sph-1-P. Пик уровня Sph достигает максимума через 10 минут, а уровень Sph-1-P повышается в 20 раз по сравнению с контролем. Если сравнивать с клетками фибробластов хомячков, то в них наблюдается только 2-кратное повышение уровня Sph и Sph-1-P через 30 минут, что возвращается к исходному уровню через 3 часа [38]. Тромбоциты – основной источник Sph-1-P в сыворотке крови. При активации тромбоциты выделяют тромбин и Sph-1-P, которые синергично повышают синтез тканевого фактора (TF) клетками эндотелия. Sph-1-P потенцирует тромбин-зависимую продукцию TF на уровне транскрипции. При потенцировании действия тромбина Sph-1-P активирует сигнальный путь с участием киназ ERK1/2, NF-κB, а также повышает экспрессию генов *edg-1* и *edg-3*. Действие Sph-1-P на тромбоциты специфично и не заменяется эффектами лизофосфатидной кислоты, лизофосфатидилхолина, Sph или C2-церамида [37].

В тромбоцитах образование [³H]SM из экзогенного [³H]Sph показано в любых условиях, однако, из Sph преимущественно образуется Sph-1-P, и только при его избытке начинается синтез *de novo* (Sph>Cer>SM) [16, 43]. Так

как синтез сфинголипидов *de novo* в тромбоцитах составляет не более 5% от нормы, но потребность в комплексных сфинголипидах высока, поэтому синтез их начинается со SM, адсорбируемого из ЛП. В тромбоцитах кролика SM селективно ингибирует активность 12-липоксигеназы, снижает формирование 12-гидрокси-5,8,10,14-эйкозатетраеновой кислоты, немного повышает уровень тромбоксана B2 и образование 12-гидрокси-5,8,10-гептадекатриеновой кислоты [11].

Липидные микродомены и их роль в передаче сигналов в тромбоцитах

Плазматическая мембрана клеток млекопитающих включает в себя комплексные гликолипиды, сфинголипиды, гликопротеины и другие макромолекулы, подвижное состояние которых позволяет оптимально отвечать на экстраклеточные сигналы. Гликофинголипидные микродомены диаметром 40–100 нм, выделяемые во фракции ЛПНП при градиентном центрифугировании мембран клеток, обработанных неионными детергентами, и обогащенные SM и холестерином (ХС), называются рафтами. Соотношение ХС и SM в детергент-резистентной мембранной фракции составляет 50% к 20%. В настоящее время существует разграничение рафтов от кавеол, последние формируются путем связывания мембранных сфинголипидов олигомерным комплексом кавеолина-1. В обоих случаях – это особое состояние плазматической мембраны, структурную основу которого формируют ХС и SM, а образованный из SM церамид создает условие для изменения физических свойств мембраны и для фазовых переходов [33].

Латеральная сегрегация доменов происходит при изменении физико-химических свойств мембраны и дает возможность концентрировать в липидных микродоменах рецепторы и ассоциированные с ними киназы и фосфатазы, необходимые для проведения сигналов в клетку. Электропроводимость плазматической мембраны клеток зависит от соотношения липидов в рафтах, снижается в присутствии липидов из рафтов по сравнению с другими липидами клетки, которые преимущественно создают жидко-ориентированную фазу в мембранах. Латеральная диффузия снижается при добавлении в мембрану агрегатов пептидов [9].

Критичным для поддержания рафтов является соотношение липидов, прежде всего, отношение уровня ХС к SM, а также содержание фосфолипидов [15]. Активация сфингомиелинового цикла и градиентное локальное накопление церамида обуславливает изменение структуры липидных микродоменов и физических свойств плазматической мембраны. Церамид регулирует образование кластеров рецепторов на поверхности мембраны после распознавания лигандов, регулирует кешпинг и формирование эндосом.

Потеря 35% всего ХС тромбоцитов соответствует потере 75% ХС рафтов, что полностью блокирует связывание специфических маркеров с рафтами [39]. Потеря ХС приводит к снижению длительности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ через сопряженные с G-белками рецепторы, которые обозначаются как P2Y1 и P2Y12, и снижает P2Y12-зависимое ингибирование образования цАМФ в тромбоцитах. Восстановление уровня ХС после его потери восстанавливает АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Снижение уровня ХС в плазматической мембране на 50% ингибирует образование Сер и сигнальный путь JNK киназы (с-Jun Nuclear Kinase) [7].

Статины, в частности розувастатин, оказывают влияние на взаимодействие тромбоцитов с активированными субстратами. В эксперименте были отобраны тромбоциты, полученные после перфузии крови через коллаген I типа, эти тромбоциты были далее адсорбированы на различных белках и затем подвергнуты двумерному электрофорезу. Блокада 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы существенно снижает депонирование тромбоцитов и модулирует экспрессию 18 белков тромбоцитов, в том числе ингибирует перемещение стрессового белка GRP78 (Glucose Related Protein 78), в норме сопряженного с эндоплазматическим ретикуломом, и его экспрессию на поверхности тромбоцитов после активации коллагеном, где он взаимодействует с TF. Если заблокировать перемещение GRP78 на поверхность тромбоцита, то значительно повышается прокоагулянтная активность TF и снижается время ретракции сгустка [29].

Флуоресцентная краска 1,1'-dioctadecyl-3,3',3'-tetramethyl-indocarbocyanineperchlorate (dil-C (18:0)) преимущественно встраивается в гель-подобные липидные домены, что позволяет визуализировать фазовый переход в липидных мембранах. В липидной смеси ионного липида 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC), SM и ХС, краска dil-C (18:0) распределена негетерогенно при $t^{\circ} + 24^{\circ}\text{C}$, но не при $t^{\circ} + 37^{\circ}\text{C}$, что отражает фазовое изменение мембраны тромбоцитов и предполагает возможность формирования больших липидных доменов при низкой температуре, так как макроскопические домены появляются в наружном бислое плазматической мембраны тромбоцитов только при низкой температуре. Падение уровня ХС в тромбоцитах на 15 М% критично для формирования больших доменов при снижении температуры окружающей среды [3].

При активации тромбоцитов человека холодом или агонистами, рафты соединяются в видимые агрегаты, что может быть нарушено снижением концентрации мембранного ХС. Фазовый переход в тромбоцитах наступает при $t^{\circ} \sim +30^{\circ}\text{C}$, что определено как переход рафтов из жидко-

ориентированной фазы. Следующий фазовый переход может быть при $t^{\circ} \sim +15^{\circ}\text{C}$. Снижение уровня ХС в мембране тромбоцитов обуславливает фазовые переходы при значительно более высокой температуре. Агрегация рафтов – динамический, обратимый физиологический процесс, инициируемый при активации тромбоцитов [14].

В рафтах плазматической мембраны специфически локализируются рецепторы к мускарину и брадикинину-B2, α - и β -адренергические рецепторы, рецептор PDGF (Platelet Derived Growth Factor), рецепторы хемокинов, Ca^{2+} активированные K^{+} каналы, белки, ассоциированные с кальциевыми сигналами. Ряд рецепторов и сигнальных молекул могут локализоваться как в рафтах, так и в кавеолах: к ним относятся ангиотензин II, серотонин, окситоцин, рецептор EGF (Epidermal Growth Factor), вольтаж-зависимые K^{+} каналы, протеинкиназа C (PKC), фосфолипаза C (PLC). Специфическая локализация рецепторов и сигнальных молекул только в кавеолах показана для АДФ-чувствительных K^{+} каналов, Ca^{2+} чувствительных рецепторов, холецистокинина, эндотелиальной NO-синтазы, эффектора Ca^{2+} сигналов Ногеги ряда других молекул [32].

Комплекс GpVI/Fc γ RII α – один из рецепторов коллагена на тромбоцитах. Активация тромбоцитов через GpVI/Fc γ RII α происходит в тех микродоменах, где имеются все специфические белки данного сигнального пути. При связывании рецептора Fc γ RII α повышается уровень церамида, изменяется физическое состояние мембраны, в рафты перемещаются PKC δ и Raf-1, активируется сигнальный путь MAPK (митоген-активированной протеинкиназы), что регулирует фагоцитоз. Сфингомиелиновый цикл необходим для проведения сигналов в тромбоцитах при контакте с бактериями. Взаимодействие с тирозинкиназой Syk сопрягает сигнальные пути GpVI и белков цитоскелета [36].

Рецептор Fc γ RII α тромбоцитов ко-локализуется в липидных рафтах с другими рецепторами (RhoA и ARF1) и ферментами, в частности, с фосфолипазой D (PLD). Гетеротримерные G-сопряженные рецепторы также находятся в рафтах. Здесь же происходит активный метаболизм фосфоинозитола и локально формируется фосфоинозитол-3-фосфат [4]. Действие агонистов, требующих активации G α I белков, показывает значительную потерю агрегации и секреции, которые восстанавливаются при одновременной стимуляции G α 2-сопряженным агонистом эпинефрином. При потере ХС в тромбоцитах, G α I преимущественно локализируются в липидных рафтах, которые необходимы для АДФ-зависимой активации тромбоцитов [33].

В активированных тромбоцитах комплекс GpIb/GpIX/GpV способствует привлечению в рафты фактора XI. Для оптимального связывания фактора XI с мембраной и рафтами необходим протромбин и Ca^{2+} или кининоген

и Zn^{2+} . Фактор XI встраивается в мембрану за счет Apple-3 домена, который также определяет его диссоциацию из мембраны. Потеря XC полностью препятствует связыванию фактора XI с рафтами и снижает скорость активации тромбина на 85% [2].

Молекула **гликосфинголипида (GSL)** состоит из гидрофобного остатка церамида, который как якорь удерживает молекулу GSL в мембране, и гидрофильного остатка олигосахаридов, направленного в сторону от органеллы к цитозолу [21]. Существуют разные способы синтеза GSL:

1) *синтез de novo*, когда остаток олигосахаридов присоединяется к Cer, содержащему сфинганин (дигидросфингозин), который дает 50–90% комплексных сфинголипидов. Предшественниками в биосинтезе GSL являются глюкозилцерамиды (GlcCer), в том числе GlcCer-2, GlcCer-3. Ингибитор sGlcCer снижает синтез ганглиозидов на 90%, а гликосфинголипидов – на 65% [1].

2) *гидролиз комплексных сфинголипидов*, когда к высвобождаемому Cer присоединяется другой остаток сахара. Обнаружена закономерность, связанная со скоростью метаболизма сфинголипидов и скоростью деления клетки: для быстро делящихся клеток необходим синтез *de novo*; однако, если необходимость в синтезе GSL низкая (например, в тромбоцитах), GSL синтезируются преимущественно из предшественников, то есть подвергающихся гидролизу комплексных сфинголипидов [12].

3) *синтез GSL в эндосомных путях*. В лизосомах сапозины катализируют биодеградацию GSL кислыми гидролазами. Для тромбоцитов этот этап метаболизма имеет значение, так как синтез GSL в тромбоцитах может проходить в эндосомах и ранних лизосомах из предшествующих комплексных GSL [21].

Образование Лизо-GSL из GSL катализируется церамид-N-деацетилазой, расщепляющей N-ацильную связь между жирной кислотой и сфингоидным основанием в GSL.

Сфингозинфосфорилхолин (SPC) – медиатор воспаления при вазоспазме и субарахноидальных кровотечениях, он регулирует ангиогенный ответ в центральной нервной системе. SPC активирует p38 MAPK, фактор транскрипции NF-kB, CCAAT-энхансер-связывающий белок. SPC повышает выход MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного белка-1), который регулирует процессы воспаления в сосудах мозга [41]. SPC индуцирует дифференцировку клеток эндотелия капилляров человека. Гидролиз SPC приводит к образованию Sph и Sph-1-P, который при распознавании его рецептора Edg-1 индуцирует хемотаксис, миграцию и морфогенез клеток эндотелия; этот эффект сравним с действием VEGF (**V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor) [5].

При атеросклерозе в интиме аорты человека изменяются уровень GSL и активность гликосфинголипид-глицозилтрансферазы. В атеросклеротической бляшке уровень GlcCer $\mu\text{g}/\text{mg}$ XC в 28 раз выше, и 7 раз выше в $\mu\text{g}/\text{mg}$ общих фосфолипидов по сравнению с нормальной интимой аорты, при этом уровень лактозилцерамида (LacCer) повышен, соответственно, в 5 и в 4 раза. LacCer из атеросклеротических бляшек повышает скорость пролиферации гладкомышечных клеток сосудов в ~3 раза по сравнению с LacCer из интимы нормальных сосудов, что определяется повышенной долей жирных кислот C16:0, C22:1 и C24:0 в молекуле LacCer при атеросклерозе [8].

Нейтральные GSL мембраны тромбоцитов, обладающие активностью антигенов групп крови, принимают участие в развитии аутоиммунной тромбоцитопении [10].

Ганглиозиды – гликосфинголипиды, содержащие сиаловую кислоту. В покоящихся тромбоцитах основным ганглиозидом является GM3, из которого при активации тромбоцитов образуется ганглиозид GD3. Транзитное появление GD3 в рафтах плазматической мембраны тромбоцитов обуславливает его ассоциацию с тирозинкиназами Src, Lyn, связывание с Fc γ рецептором и последующее повышение экспрессии рецептора CD32 [24]. Ганглиозид GD3 тромбоцитов содержит α 2-8-сцепленную сиаловую кислоту, которая распознает белки PbIA и PbIB, кодируемые бактериофагами и экспрессируемые на поверхности *S.mitis* линии F100 [28]. GD3 снижает уровень глутатиона в митохондриях тромбоцитов и вызывает митохондриальные нарушения, то есть работает как фактор апоптоза. Ганглиозид Gb3 распознает Шига-подобный токсин Stx1, продуцируемый *E.coli*. Экспрессия Gb3 регулирует взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами в плазме крови [42].

Ганглиозиды в 2,5 раза повышают адгезию тромбоцитов к коллагену при усилении скорости кровотока. Предварительная обработка ганглиозидами повышает ассоциацию тромбоцитов с клетками нейробластомы и их прикрепление к эндотелию [19]. Экстраклеточные ганглиозиды обладают эффектом ростовых факторов, так как могут распознавать их рецепторы (в том числе FGF (**F**ibroblast **G**rowth **F**actor), IGF-1 (**I**nsulin-like **G**rowth **F**actor), PDGF) и регулировать сигнальные пути [22].

На тромбоцитах человека обнаружены 5 ганглиозидов с активностью группы крови A, которые выступают в роли аллоантигенов и аутоантигенов к природным изогемагглютинаинам; их сиалил-A связи чувствительны к действию эндогликоцерамидазы и нейраминидазы. В дополнение к сиалил-iI и сиалил-Le(x)ганглиозидам, тромбоциты с активностью группы крови A могут одновременно экспрессировать ганглиозиды с LKE активностью, в частности, сиалилгалактозилглобозид [10].

В мегакариоцитах, стимулированных фторболовым эфиром, мембранная сиалидаза Neu3 способствует деградации сиаловой кислоты плазматической мембраны, что ингибирует сигнальный путь PKC/ERK/p38MAPK, снижает экспрессию рецепторов CD41b и ингибирует дифференцировку мегакариоцитов [20].

Сульфатиды – сульфатированные гликофинголипиды – локализуются в виде крупных кластеров в центре поверхности тромбоцита, распознают молекулы адгезии (P-селектин, ламинин, тромбоспондин, фактора фон Виллибрандта) и регулирует адгезию клеток крови и факторов свертывания.

Сульфатиды – природные лиганды P-селектина; определяющие адгезию и формирование стабильных агрегатов тромбоцитов [25]. Сульфатиды повышают экспрессию P-селектина на тромбоцитах, повышают активацию рецептора GPIIb/IIIa (PAC-1-эпитоп) и усиливают его сигнал; предварительная активация тромбоцитов необходима для того, чтобы сульфатиды повысили агрегацию тромбина с тромбоцитами в плазме. За счет распознавания P-селектина сульфатиды усиливают агрегацию тромбоцитов с лейкоцитами.

Сульфатиды активируют сигнальный путь Mas-1 (CD11b/CD18), что наблюдается при истончении неоинтимы поврежденных сосудов, при рестенозе после стентирования, а также при воспалении [27]. Повышение уровня сульфатидов в плазме крови коррелирует с повышением экспрессии P-селектина на тромбоцитах и повышении экспрессии рецептора Mas-1 на нейтрофилах, последнее может быть не только за счет повышения экспрессии L- и P-селектинов, но и под действием агониста рецепторов [18, 34].

В эксперименте мышам после фотохимического повреждения сосудов вводили сульфатиды [1–10 мг/кг массы в день], что усиливало адгезию нейтрофилов к месту повреждения, и через 21 день обуславливало увеличение объема неоинтимы сосудов. Механизмом является стимуляция сульфатидами уровня свободного Ca^{2+} в цитозоле нейтрофилов, накопление нейтрофилов в субэндотелиальном матриксе и их адгезия с тромбоцитами [34].

Ca^{2+} -зависимый белок аннексинV связывает фосфатидилсерин на активированных тромбоцитах и клетках эндотелия и активирует фактор X и протромбин. АннексинV также связывает сульфатиды в присутствии ионов Ca^{2+}

и регулирует скорость коагуляции. [17]. На поверхности тромбоцитов сульфатиды взаимодействуют с коагулянтами, участвуют в активации фактора XII, ингибируют адгезию фактора фон Виллибрандта (FvW) к тромбоцитам в циркулирующей крови при стрессе [6]. Связывание FvW с сульфатидами происходит в A1 домене с участием Arg¹³⁹², Arg¹³⁹⁵, Arg¹³⁹⁹ и Lys¹⁴²³ в сайте, который также распознает рецептор тромбоцитов GPIb [30]. Белок плазмы крови β 2GPI связывает анионные фосфолипиды, а также формирует комплекс с сульфатидами в зависимости от концентрации [26].

Один их негативных регуляторов агрегации тромбоцитов – Dab2 (Disabled-2), появляется на поверхности при активации тромбоцитов, имеет фосфотирозин-связывающий домен (PTB), конкурирующий с фибриногеном за α IIb β 3 рецептор. N-концевой домен белка Dab2, включающий PTB, специфически взаимодействует с сульфатидами. Это связывание обусловлено двумя консервативными последовательностями, между которыми происходит разрыв при активации клеток тромбином. В тромбоцитах человека обнаружены два пула Dab2 – один связывает сульфатиды, другой – рецепторы интегринов. Баланс двух изоформ Dab2 контролирует продолжительность ретракции сгустка. Сульфатиды на поверхности тромбоцитов при активации рекрутируют N-PTB на поверхность тромбоцита, отделяют его от интегринового рецептора, что приводит к интернализации N-PTB актин-зависимым путем. Таким образом, Dab2 ингибирует агрегацию тромбоцитов за счет конкуренции с фибриногеном за связывание с рецепторами интегринов α IIb β 3. Это взаимодействие модулируется сульфатидами на внешней стороне плазматической мембраны. Регуляторная роль Dab2 N-PNB также распространяется на адгезию тромбоцитов к лейкоцитам и агрегацию [40].

Регуляция активности тромбоцитов комплексными сфинголипидами не ограничивается только представленными данными. Сфинголипиды выполняют также функцию вторичных мессенджеров, предающих информацию по сигнальным путям внутри клетки, регулируют процессы пролиферации, воспаления, апоптоза, миграции, адгезии, а также внутриклеточного движения. Интерес к сфинголипидам обусловлен также тем фактом, что в настоящее время имеется ряд модуляторов, то есть активаторов и ингибиторов метаболизма сфинголипидов, что позволяет регулировать процессы физиологии тромбоцитов.*

* Список литературы находится в редакции