

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ  
УДК 616.155.3/088.13.

## ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ - РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ

Ю.В. ШЕБЗУХОВ, Е.Б. МЫСЯКИН

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалеи РАМН, 123098,  
Москва, ул. Гамалеи 18.

Представлены данные о синтезе фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и его природных аналогов мононуклеарными фагоцитами, о регуляции экспрессии рецептора ФАТ на этих клетках, а также о действии ФАТ на моноциты и макрофаги. Значительное внимание уделено биохимическим изменениям, сопровождающим названные выше процессы. Дана оценка рассмотренных явлений как важного звена функционирования систем защиты организма в целом.

**Ключевые слова:** фактор активации тромбоцитов, мононуклеарные фагоциты, метаболизм, рецепторы.

**Введение.** В развитии многих патологических состояний организма, сопровождающихся качественными сдвигами химического состава физиологических жидкостей и тканей, одну из главных ролей играют тканевые макрофаги из очага инфекционного, опухолевого или травматического поражения [1]. Секретируемые ими медиаторы липидной и белковой природы осуществляют регуляцию воспалительной реакции и участвуют в активации иммунной системы. Основным источником липидных биорегуляторов являются продукты гидролиза фосфолипидов биологических мембран, образующиеся в результате действия ферментов, обладающих активностью фосфолипаз  $A_2$ . Высвобождающаяся при этом жирная кислота (чаще всего арахидоновая) является субстратом для синтеза представителя одного из семейств липидных биорегуляторов - эйкозаноидов. Другой продукт гидролиза - лизофосфолипид может быть снова ацилирован и превратиться в структурный элемент биологических мембран, но если sn-2 положение глицеринового скелета лизофосфолипида занимает короткоцепочечный заместитель, молекула превращается в липидный биорегулятор семейства аналогов фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Впервые термин ФАТ был предложен Venveniste с соавт. [2] по отношению к водорастворимому фактору, высвобождаемому стимулированными базофилами и способному вызывать агрегацию тромбоцитов. В 1979 году тремя группами исследователей независимо друг от друга была окончательно установлена его химическая структура: 1-0-алкил-2-0-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин [3].

### МЕТАБОЛИЗМ ФАТ И ЕГО ПРИРОДНЫХ АНАЛОГОВ

Способностью синтезировать ФАТ обладают многие клетки организма, вовлекаемые в развитие воспалительной реакции: полиморфноядерные лейкоциты, мононуклеарные фагоциты, тромбоциты, тучные и эндотелиальные клетки, некоторые лимфоциты [1,4]. Мононуклеарные фагоциты и эндотелиальные клетки являются основными продуцентами ФАТ в организме [5,6]. Стимулами для синтеза ФАТ могут быть хемотаксические пептиды, иммунные комплексы, ионофоры, эйкозаноиды, бактерии и соединения бактериального происхождения, а также ряд гормонов и цитокинов [3-11]. Сам ФАТ оказывает бифункциональное действие на свой синтез: низкие концентрации активируют ферменты, участвующие в этом процессе [12], а высокие (фармакологические), наоборот, могут уменьшить синтез ФАТ, вызванный другими стимулами, например,  $Ca^{2+}$ -ионофором А 23187 [13].

В клетках могут синтезироваться три формы ФАТ, соответствующие трем основным типам холинфосфоглицеридов, содержание которых убывает в ряду 1,2-диацил- > 1-0-алк-1'-енил-2-ацил- > 1-0-алкил-2-ацил-sn-глицеро-3-фосфохолины. Их воспалительная активность понижается в свою очередь в ряду ФАТ (1-0-алкил-) > плазмалоген-ФАТ (1-О-алк-1'-енил-) > ацил-ФАТ (1-ацил-2-0-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин). Изучение синтеза аналогов ФАТ клетками человека показало, что тучные и эндотелиальные клетки продуцируют в основном ацил-ФАТ, а нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги легких продуцируют почти исключительно ФАТ [4]. Базофилы человека, макрофаги, нейтрофи-

лы и спленоциты морской свинки продуцируют в различных пропорциях как ФАТ, так и ацил-ФАТ [4,14]. Плазмалоген-ФАТ встречается в организме существенно реже [15]. В ряде клеток и тканей выделены соединения, содержащие в sn-2 положении вместо остатка уксусной кислоты пропионил или бутироил, а в sn-3 положении вместо фосфохолина фосфат или фосфоэтанолламин, но они обладают меньшей, по сравнению с ФАТ, биологической активностью [15-17]. ФАТ и его аналоги синтезируются клетками в виде смеси молекул с разным числом атомов углерода (от 14 до 19) и ненасыщенных связей (от 0 до 2) в жирной цепи в sn-1 положении глицеринового скелета. Основной пул молекул семейства ФАТ, синтезируемых в организме составляют молекулы с 16 атомами углерода насыщенной жирной цепи в sn-1 положении (молекулярный вид 16:0). Второе и третье места принадлежат соответственно молекулярным видам 18:1 и 18:0 [15,18,19].

При развитии в организме патологических состояний синтез ФАТ происходит по так называемому пути реконструкции (ремоделирования), первой реакцией которого является уже упоминавшийся ферментативный гидролиз жирнокислотного остатка в sn-2 положении мембранного фосфолипида 1-О-алкил-2-ацил-sn-глицеро-3-фосфохолина, осуществляемый рядом фосфолипаз  $A_2$  (ФЛА $_2$ ) и КоА-независимых трансацилаз, чаще всего специфичных по отношению к фосфолипидам, содержащим в sn-2 положении арахидоновую или другую полиеновую кислоту [3,8]. Среди факторов, усиливающих этот этап синтеза ФАТ, исследователи называют активацию фосфолипазы  $A_2$  как при фосфорилировании её протеинкиназой С (ПКС) [3], так и при повышении концентрации внутриклеточного кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) [20]. В клетках макрофагоподобной мышины линии P388D $_1$  показана транскрипционная индукция ФЛА $_2$  под действием ЛПС, не сопровождающаяся активацией ПКС и увеличением  $[Ca^{2+}]_i$  [12]. В настоящий момент в качестве важнейшего, если не главного, фермента, ответственного за гидролиз мембранного предшественника ФАТ и высвобождение 1-О-алкил-sn-глицеро-3-фосфохолина (лизо-ФАТ) рассматривается обнаруженная во многих типах клеток мембранно-связанная КоА-независимая трансацилаза [8].

Следующим этапом пути реконструкции является ацетилирование sn-2 положения лизо-ФАТ под действием ацетил-КоА: лизо-ФАТ-ацетилтрансферазы (ААТ) (ЕС 3.1.67). Субстратами этого фермента могут быть также ряд короткоцепочечных (C2-C6) ацил-КоА и некоторые другие лизофосфолипиды, но ацетил-КоА и лизо-ФАТ являются, несомненно, предпочтительными [8]. На различных моделях *in vitro* показана активация ААТ цАМФ-зависимой протеинкиназой (ПКА), кальций-кальмодулин-зависимой киназой и ПКС [4,15]. Активность этого фермента в макрофагах зависит также от  $[Ca^{2+}]_i$  [21]. Следует отметить, что в физиологических условиях состояние ААТ может быть далеко от насыщения субстратами: добавление к лизатам альвеолярных макрофагов кролика как ацетил-КоА, так и лизо-ФАТ вызывало увеличение синтеза ФАТ. Аналогичное увеличение синтеза ФАТ при добавлении лизо-ФАТ наблюдалось на полиморфноядерных лейкоцитах и эндотелиальных клетках человека, но отсутствовало на перитонеальных макрофагах мыши [21].

При нормальном состоянии организма синтез ФАТ осуществляется в незначительных количествах по так называемому пути *de novo*, при котором исходным соединением является 1-О-алкил-sn-глицеро-3-фосфат. Синтез *de novo* обеспечивает физиологические уровни ФАТ в организме, не приводит к образованию эйкозаноидов, не стимулируется противовоспалительными агентами. Максимальная активность этого процесса наблюдается в покоящихся клетках [15].

Основными ферментами, ответственными за деградацию ФАТ являются ФАТ-ацетилгидролазы. Их активность коррелирует с концентрацией и уровнем секреции ФАТ в различных типах клеток, а синтез этих ферментов вызывается ЛПС, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [9,15]. В макрофагах ферменты, обладающие ацетилгидролазной активностью, контролируют синтез и секрецию ФАТ этими клетками [10,11]. При дифференцировке моноцитов в макрофаги накопление в них ФАТ уменьшается на 90%, а активность внутриклеточной ФАТ-ацетилгидролазы увеличивается в 260 раз [10]. В процессе активации макрофаги начинают секретировать плазматическую форму этого фермента и являются основными его источниками в организме [8,22].

Лизо-ФАТ может быть ацилирован под действием названной выше мембранно-связанной КоА-независимой трансацилазы в соответствующий фосфолипид. Эта реакция является обратной по отношению к образованию лизо-ФАТ [4,15]. Существуют и другие пути

утилизации ФАТ и лизо-ФАТ в организме: расщепление тетрагидроптеридин-зависимой О-алкилглицеролмонооксигеназой, лизофосфолипидом D и фосфолипидом C, но их роль в регуляции метаболизма ФАТ при развитии воспалительной реакции менее существенна [3,8].

#### РЕЦЕПТОР ФАТ - СТРУКТУРА И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ

Действие ФАТ на клетки-мишени опосредовано взаимодействием этого медиатора со специфическими сайтами связывания, являющимися типичными представителями семейства рецепторов, сопряженных с ГТФ-связывающими белками (G-белками) [3,7]. Рецептор ФАТ (ФАТ-Р) имеет 7 высококонсервативных  $\alpha$ -спиральных трансмембранных доменов и несет на внутриклеточных петлях и цитоплазматическом C-конце остатки серина, треонина и тирозина - возможные мишени для фосфорилирования соответствующими протеинкиназами [7,25]. ФАТ-Р обнаружен на многих клетках, в частности на всех представителях системы мононуклеарных фагоцитов, на которых показано наличие по меньшей мере двух типов рецепторов ФАТ с различной аффинностью ( $K_d=0,1-0,2$  нМ и  $K_d=2$  нМ) и средней плотностью  $10^4$  сайтов связывания на клетку [3,7,26-30].

Экспрессия ФАТ-Р регулируется многими факторами и коррелирует с функциональным состоянием клетки. В ходе дифференцировки миелоидных клеток в гранулоциты или макрофаги, вызванной диметилсульфоксидом или  $1\alpha,25-(OH)_2$  витамином  $D_3$  происходит появление ФАТ-Р на клеточной мембране [31]. Среди факторов, усиливающих экспрессию ФАТ-Р на поверхности мононуклеарных фагоцитов, ЛПС, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , озон, липопротеины низкой плотности, форболовые эфиры и трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  [7,32-35].

Одной из причин снижения экспрессии ФАТ-Р на мононуклеарных фагоцитах является повышение уровня внутриклеточного цАМФ, вызываемое холерным токсином, форсколином, простагландином  $E_2$ , аналогом ПГЕ $_1$  - мисопростолом или комбинацией ингибитора фосфодиэстеразы пентоксифиллина с  $\beta$ -адренергическим агонистом салбутамолом. Показано уменьшение экспрессии ФАТ-Р под действием проникающего в клетки аналога цАМФ - дибутирил-цАМФ [7,31,32]. В подавлении экспрессии ФАТ-Р на мононуклеарных фагоцитах также может быть вовлечена тирозиновая протеинкиназа [7]. Предобработка клеток ФАТ снижает связывание новых порций этого медиатора с мембраной клеток Купфера, хотя неясно, связано ли это с уменьшением плотности или аффинности рецепторов ФАТ [7].

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФАТ НА МОНОНУКЛЕАРНЫЕ ФАГОЦИТЫ

Взаимодействие ФАТ с рецептором вызывает опосредованную G-белком активацию фосфолипазы C (ФЛС). В зависимости от типа клеток и их источника, G-белки, осуществляющие это взаимодействие, различаются по ряду параметров, в частности, по чувствительности к обработке бактериальными токсинами [7,20,35-38]. Активированная ФЛС гидролизует минорный мембранный фосфолипид - фосфатидилинозитолдифосфат, в результате чего высвобождаются диацилглицерол (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфат [20,25,29]. Увеличение концентрации последнего приводит, в свою очередь, к открыванию  $Ca^{2+}$ -каналов как внутриклеточных кальциевых депо (в частности, эндоплазматического ретикулаума), так и  $Ca^{2+}$ -каналов на цитоплазматической мембране [7,25]. Наблюдаемое при этом увеличение концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$  имеет двухфазный характер: быстрый выброс  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо сопровождается медленным подъемом концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме за счет транспорта извне [20,25,29].

Увеличения  $[Ca^{2+}]_i$  требуют многие последующие активационные события. Деполяризация мембраны при действии ФАТ на макрофаги происходит за счет выхода из клетки ионов  $K^+$  через  $Ca^{2+}$  чувствительные  $K^+$  каналы, под действием ДАГ и ионов  $Ca^{2+}$  происходит активация одного из важнейших внутриклеточных ферментов, опосредующих многие эффекты ФАТ - протеинкиназы C [39,40]. Под действием ФАТ происходит усиление распознавания макрофагами молекул фосфатидилсерина на поверхности мёртвых и апоптотических клеток, а также опосредованное ПКС и зависящее от  $Ca^{2+}$  усиление фагоцитоза [47-49]. ФАТ вызывает фосфорилирование тирозиновых остатков ряда белков в тромбоцитах, нейтрофилах и макрофагах. Этот процесс зависит от присутствия ионов  $Ca^{2+}$  во внешней среде и может быть опосредован G-белками и активацией ПКС [2]. Тирозиновые протеинкиназы не оказывают влияния на ФЛС и увеличение  $[Ca^{2+}]_i$ , но их действие является ещё одним обязательным условием активации макрофагов [7,20].

Активация макрофагов под действием ФАТ сопровождаются усилением потребления основного источника энергии - глюкозы [41]. При этом преимущественным путем её утилизации становится гексозо-монофосфатный шунт (ГМФС), через который в покое клетки проходят всего 1-2 % глюкозы [42]. Одновременно с этим возрастает поглощение кислорода, усиливается выделение  $\text{CO}_2$  и молочной кислоты. Кроме того, ГМФС поставляет большие количества НАДФН<sub>2</sub>. Происходит активация энергетического метаболизма, получившая название "респираторного взрыва" (РВ) [42]. Необходимым условием осуществления РВ под действием ФАТ в моноцитах и макрофагах является увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , причем определяющее значение имеет медленная фаза этого процесса, зависящая от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вне клетки [43-46]. Основная часть поглощенного в результате РВ кислорода и образовавшегося НАДФН<sub>2</sub> расходуется мембранной НАДФН-оксидазой и индуцибельной NO-синтазой в процессе наработки этими ферментами активных форм кислорода (супероксиданион,  $\text{O}_2^-$ ) и азота (монооксид азота, NO) соответственно [42,50]. Способность макрофагов продуцировать NO под действием ФАТ зависит от источника клеток: резидентные перитонеальные макрофаги крысы способны секретировать NO в ответ на ФАТ, а тиогликолятпривлеченные перитонеальные макрофаги мышей линии C57B1/6 секретировать монооксид азота только в ответ на совместное действие ФАТ с ИФН- $\gamma$  или ФАТ с ЛПС и ИФН- $\gamma$  [51,52]. Реализация микробицидного и цитотоксического потенциала мононуклеарных фагоцитов под действием ФАТ может осуществляться без дополнительных стимулов, так как ФАТ стимулирует *in vitro* антимикробную активность даже столь незрелых клеток, как клетки костного мозга [53].

Другим важным моментом в действии ФАТ на мононуклеарные фагоциты является активация ферментов, обладающих ФЛА<sub>2</sub>-активностью, и усиление метаболизма арахидоновой кислоты. Активация ФЛА<sub>2</sub> под действием ФАТ требует присутствия в среде ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , а в некоторых клетках участия ПКС [7,20]. Действие ФАТ на мононуклеарные фагоциты приводит к растормаживанию как липоксигеназного, так и циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, 5-липоксигеназа (5-ЛО) является ключевым ферментом биосинтеза лейкотриенов, наиболее активный из которых, лейкотриен В<sub>4</sub>, взаимодействуя с макрофагами вызывает резкое увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , высвобождение лизосомальных ферментов, ненаправленную миграцию и хемотаксис, участвует в процессе синтеза цитокинов, в частности ФНО [9,54,55]. Многие эффекты, вызываемые ФАТ, опосредуются синтезом лейкотриенов и ослабляются или отменяются ингибиторами 5-ЛО, в частности нордигидроугаретовой кислотой [54]. Вместе с тем показано, что фармакологические (2,5 мкМ) дозы ФАТ способны значительно уменьшать базальный синтез лейкотриена В<sub>4</sub> [13]. Из продуктов циклооксигеназного пути макрофаги и моноциты при активации, в частности под действием ФАТ, образуют в основном ПГЕ<sub>2</sub> и ПГФ<sub>2</sub>, в значительно меньшей степени ПГД<sub>2</sub> [20,36,56]. Биологически наиболее активен из них ПГЕ<sub>2</sub>, действие которого выражается прежде всего в увеличении внутриклеточного содержания цАМФ, что приводит к активации ПКА, снижению внутриклеточной концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата и ингибированию ряда функций мононуклеарных фагоцитов, определяющих микробицидность и цитотоксичность этих клеток [12,20,56]. Кроме того, увеличение внутриклеточного содержания цАМФ под действием простагландинов подавляет экспрессию ФАТ-Р, делая макрофаги и моноциты невосприимчивыми к ФАТ [7,32]. Другой продукт циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты тромбоксан А<sub>2</sub> оказывает на клетки иммунной системы активирующее воздействие, снижая внутриклеточную концентрацию цАМФ [56]. Мононуклеарные фагоциты являются основными, помимо тромбоцитов, источниками тромбксана А<sub>2</sub>, а синтез этого медиатора под действием ФАТ считается одним из важных факторов развития ряда патологических состояний организма [57,58].

Важную роль в реализации действия ФАТ на мононуклеарные фагоциты играет синтез этими клетками растворимых и мембранносвязанных протеинов. ФАТ способствует усилению синтеза макрофагами лизосомальных ферментов, участвует в регуляции экспрессии антигенов МНС класса II, молекул адгезии и рецептора ИЛ-2 [15, 39,47,59,60]. ФАТ вызывает синтез мононуклеарными фагоцитами ряда цитокинов, в том числе таких важных медиаторов острофазного ответа как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, а также колониестимулирующего фактора (КСФ) и, по-видимому, ИЛ-8 [1,30,44,54,59,61-65]. Однако клетки из разных источников могут различаться по способности синтезировать ИЛ-1 и ФНО в отсутствие дополнительных, помимо ФАТ, стимулов [1,61,62].

Моноциты и макрофаги - долгоживущие клетки, популяция которых в тканях способна пополняться частично за счет местной пролиферации, частично за счет миграции предшественников [42,56,66]. ФАТ вызывает синтез мононуклеарными фагоцитами как КСФ, являющихся стимуляторами моноцитопоэза, так и простагландинов, подавляющих этот процесс [12,20,44]. Нами получены результаты, свидетельствующие о способности ФАТ стимулировать синтез ДНК в клетках макрофагоподобной линии P388D1 [Шебзухов Ю.В., Мысякин Е.Б., неопубликованные данные]. Кроме того, ФАТ способен вызывать пролиферацию клеток костного мозга морских свинок. Это действие опосредовано растворимыми медиаторами, синтезируемыми клетками в ответ на ФАТ. Клетки костного мозга мыши не отвечают на ФАТ, но синтез в них ДНК увеличивается при добавлении супернатанта обработанных ФАТ клеток костного мозга морских свинок [53]. В то же время существует мнение, что роль ФАТ в увеличении числа макрофагов в тканях, например, при заживлении ран, обусловлена скорее влиянием на хемотаксис, а не на пролиферацию этих клеток [67]. Таким образом, вопрос об участии ФАТ в процессе моноцитогенеза остается открытым.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор активации тромбоцитов - один из основных медиаторов воспалительного ответа - принимает участие в реализации защитных функций организма начиная с самых ранних событий, вызванных проникновением инфекционных агентов или повреждением тканей. Его роль на этом этапе заключается в растормаживании медиаторных систем плазмы крови, активации систем неспецифической резистентности организма и развитии системного острофазного ответа.

Вовлечение системы мононуклеарных фагоцитов в названные выше процессы характеризуется осуществляющимся при участии ФАТ увеличением числа этих клеток, активацией их микробицидных, цитотоксических и секреторных свойств. Усиливая такие функции макрофагов, как фагоцитоз и деградация поглощенных микроорганизмов, переработка и представление объектов фагоцитоза в иммуногенной форме, ФАТ участвует в активации процессов, делающих макрофаги связующим звеном между неспецифическими защитными реакциями и механизмами специфического иммунитета.

В настоящем обзоре собраны данные литературы о ФАТ как о медиаторе, с одной стороны синтезируемом мононуклеарными фагоцитами, а с другой, регулирующем функции этих клеток. Авторы надеются, что рассмотрение этих явлений поможет более глубокому пониманию процессов развития воспалительной реакции и функционирования защитных систем организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Bonavida B., Mencia-Huerta J.M. // Clin. Rev. in Allergy.-1994.-V.12.-N.4.-P.381-395.
- 2 Benveniste J., Henson P.M., Cochrane C.G. // J.Exp.Med.-1972.-V.136.-P. 1356-1377.
- 3 Snyder F. // Amer. J. Physiol.- 1990.- V.259.-N.28.-P.697-708.
- 4 Triggiani M., Schleimer R.P., Warner J.A., Chilton F.H. // J.Immunol.-1991.-V.147.-N.2.-P.660-666.
- 5 Smith G., Leaver A., Howie A., Yap P.L. // FEMS Microbiol. Immunol.-1990.-V.64.-P.17.
- 6 Camussi G., Mariano F., Biancone L., Demartino A., Bussolati B., Montrucchio G., Tobias P.S. // J.Immunol.-1995.-V.155.-N. 1.-P.316-324.
- 7 Chao W., Olson M.S. // Biochem.J.-1993.-V.292.-N.3.-P. 617-629.
- 8 Snyder F. // Biochem.J.- 1995.- V. 305.-N.3.-P. 689-705.
- 9 Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. // М. Медицина.-1991.-272 с.
- 10 Warren J.S. // Amer. J.Pathol.-V.141.-N.3.-1992.-P.551-560.
- 11 Benveniste J. // Behring Inst. Mitt.-1981.-Bd.68.-S.92-101.
- 12 Asmis R., Dennis E.A. // Biochim. Biophys. Acta.-1994.-V.1224.-N.2.-P.295-301.
- 13 Shamsuddin M., Anderson J., Smith L.J. // Amer. J. Resp. Cell and Mol. Biol.-1995.-V.12.-N.6.-P.697-704.
- 14 Nakagawa Y., Sugai M., Karasawa K., Tokumura A., Tsukatani H., Setaka M., Nojima S. // Biochim. Biophys. Acta.-V.1126.-N.3.-1992.-P.277-285.
- 15 Куликов В.И., Музы Г.И. // Биохимия.-1992.-т.57.-№6.-с.803-816.
- 16 Саблина М.А., Ушакова И.П., Серебряникова Г.А. // Хим.-фарм. журн.-1994.-28.-N.6.-с.9-24.
- 17 Кузнецова Т.И., Куликов В.И. // Биохимия.-1992.-т.57.-N. 1.-с. 16-20.
- 18 Ramesha Ch.S., Pickett W.C. // J.Immunol.-V.138.-N.5.-1987.-P.1559-1563.
- 19 Ninio E., Maiza H., Bidault J. // J. Leuk. Biol.-V.54.-N.4.-1993.-P.296-299.
- 20 Asmis R., Randriamampita C., Tsien R.Y., Dennis E.A. // Biochem. J.-1994.-V.298.-P.543-551.
- 21 Sugiura T., Ojima-Uchiyama A., Masuzawa Y., Fujita M., Nakagawa Y., Waku K. // Li pids.-1991.-V.26.-N.12.-P.974-978.
- 22 Palmantier R., Duloust A., Maiza H., Benveniste J., Ninio E. // Biochem. Biophys. Res. Commun.-1989.-V.162.-N.1.-P.475-482.

23. Elstad M.R., Stafforini D.M., Mcintyre T.M., Prescott S.M., Zimmerman G.A. // J.Biol. Chem.-1989.-V.264.-N.15.-P.8467-8470.
24. Stafforini D.M., Elstad M.R., Mcintyre T.M., Zimmerman G.A., Prescott S.M. // J.Biol. Chem.-1990.-V.265.-N.17.-P.9682-9687.
25. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. // М. "Наука", 288с.-1994.
26. Simon H.U., Tsao P.W., Siminovitch K.A., Mills G.B., Blaser K. // J.Immunol.-1994.-V.153.-P.364-377.
27. Chao W., Liu H., Debuysere M., Hanachan D.J., Olson M.S. // J.Biol.Chem.-1989.-V.264.-P.13591-13598.
28. Valone F.H. // J.Immunol.-1988.-V. 140.-P.2389-2394.
29. Prpic V., Uhing R.J., Weiel J.E., Jakoi L., Gawdi G., Herman B., Adams D.O. // J.Cell. Biol.-1988.-V.107.-N.7.-P.363-372.
30. Poubelle P.E., Gingras D., Demers C., Dubois C., Harbour D., Grassi J., Rola-Pleszczynski M. // Immunol.-1991.-V.72.-N.2.-P.181-187.
31. Thivierge M., Alami N., Miller E., de Brum-Fernandes A.J., Rola-Pleszczynski. // J.Biol. Chem.-1993.-V.268.-N.23.-P.17457-17462.
32. Rola-Pleszczynski M., Thivierge M., Ouellet S., Dagenais P., Parent J.-L., Stankova J. // Adv. Prost.Throm.Leukotr.Res.-1995.-V.23.-P.287-292.
33. Korth R., Middeke M. // Chem.Phys.Lipids.-1991.-V.59.-N.3.-207-213.
34. Pendino K.J., Gardner C.R., Laskin J.D., Laskin D.L. // J.Biol.Chem.-1993.-V.268.-N.26.-P.19165-19168.
35. Aepfelbacher M., Zieglerheibroch H.W.L., Lux I., Weber P.C. // J.Immunol.-1992.-V.148.-N.7.-P.2186-2193.
36. Gandhi C.R., Stephenson K., Olson M.S. // Biochem.J.-1992.-V.281.-N.I.-P.485-492.
37. Kadiri C., Leduc D., Lefort J., Imaizumi A., Vargaftig B.B. // British J. Pharmac.-1992.-V.107.-N.4.-P. 1029-1036.
38. Levistre R., Masliah J., Berezgat G. // Eur.J.Biochem.-1993.-V.213.-N.I.-P.295-303.
39. Uhing R.J., Adams D.O. // Agents and Actions.-1989.-V.26.-N.I/2.-P.9-14.
40. Ichinose M., Hara N., Sawada M., Maeno T. // Biochem.Biophys.Res.Comm.-1992.-V. 182.-N.I.-P.372-378.
41. Hayashi H., Kudo I., Inoue K., Onozaki K., Tsushima S., Nomura H., Nojima Sh. // J.Biochem.-1985.-V.97.-N.6.-P.1737-1745.
42. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. // М., Медицина, 1984.- 272 с.
43. Pustynnikov M.G., Porodenko N.V., Makarova O.V., Kozukov A.V., Moskaleva E.Yu., Sokolovsky A.A., Severin E.S. // Lipids.-1991.-V.26.-N.12.-P.1214-1217.
44. Hayashi H., Kudo I., Nojima Sh., Inoue K. // Lipids.-1991.-V.26.-N.12.-P.1193-1199.
45. Sasaki M., Maeyama K., Watanabe T. // Lipids.-1991.-V.26.-N.12.-P.1209-1213.
46. Gardner C.R., Laskin J.D., Laskin D.L. // J.Leuk.Biol.-1993.-V.53.-N.2.-P. 190-196.
47. Bussolino F., Fisher E., Turrini F., Kazatchkine M.D. Arese P. // J.Biol.Chem.-1989.-V.264.-N.36.-P.21711-21719.
48. Rose, D.M.; Fadok, V.A.; Riches, D.W.H.; Clay, K.L.; Henson, P.M. // J.Immunol.-V.155.- N.12.-1995.-P.5819-5825.
49. Ichinose, M.; Hara, N.; Sawada, M.; Maeno, T. // Cell. Immunol.-V.156.-N.2.-1994.-P.508-518.
50. Celada A., Nathan C. // Immunol. Today.-1994.-V.15.-N.3.-P.100-102.
51. Howard A.D., Erickson K.L. // Cell. Immunol.-1995.-V. 164.-N.I.-P. 15-112.
52. Steil A.A., Rodriguez M.D.G., Alonso A., Crespo M.S., Bosca L. // British J. Pharmac.-V.114.-N.4.-1995.-P.895-901.
53. Kudo I., Kato T., Hayashi H., Kizawa K., Uda H., Inoue K. // Lipids.-1991.-V.26.-N.12.-P.1065-1070.
54. Dubois C., Bissonnette E., Rola-Pleszczynski M. // J.Immunol.-1989.-V. 143.-N.3.-P.964-970.
55. Parker C.W. // Ann.Rev. Immunol.-1987.-V.5.-P.65-84.
56. Parker C.W. // In "Fundamental Immunology", ed. W.E. Paul, p.697.-Ney York: Raven.-1984.
57. Hartung H.P. // FEBS Lett.-1983.-V. 160.-P.209-
58. Rampton D.S., Collins C.E. // Alim. Pharmac. Therap.-V.7.-N.4.-1993.- P.357-367.
59. Rola-Pleszczynski M., Thivierge M., Gagnon N., Lacasse C., Stankova J. // J.Lipid Mediators.-1993.-V.6.-N.I-3.-P.175-181.
60. Шебзухов Ю.В., Токсамбаева С.Ж., Мысякин Е.Б., Хайдуков С.В. // Журн. микробиол. №3.-1996.-стр. 114-117.
61. Ruis N.M., Rose J.K., Valone F.H. // Lipids.- 1991.-V.26.-N.12.-P.1060-1064.
62. Pignol B., Coulomb H., Henane S., Mencia-Huerta J.M., Braguet P. // Int.J.Immunopathol. Pharmacol.-1992.-V.5.-N.I.-P.I-II.
63. Shames R., Ruis N.M., Valone F.H. // Int.J Immunopharm.-1994.-V. 16.-N.4.-P. 335-343.
64. Thivierge M., Rola-Pleszczynski M. // J.Aller.Clin.Immunol.-1992.-V. 90.-N.5.-P. 796-802.
65. Hilger R.A., Koller M., Konig W. // Inflamm.-1996.- V.20.-N.I.-P.57-70.
66. Van Furth R. // Immunobiol.-1982.-V.161.-P. 178-185.
67. Porrasreyes B.H., Mustoe T.A. // Surgery.-1992.-V.III.-N4.-P.416-423.

#### PLATELET-ACTIVATING FACTOR - IT'S ROLE IN THE REGULATION OF MONONUCLEAR PHAGOCYtic SYSTEM'S FUNCTIONAL ACTIVITY

Yu.V. Shebzukhov, E.B. Mysyakin

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Gamalei 18, Moscow, 123098 Russia.

Data on the synthesis of platelet-activating factor (PAF) and it's natural analogues by mononuclear phagocytes, PAF-receptor expression in these cells and PAF action on monocytes and macrophages are summarized. Special attention is paid to the biochemical events during processes named above. Considered phenomena are evaluated as important parts of total organism defence system.

Key words: platelet activating factor, mononuclear phagocytes, metabolism, receptors.