



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.115:547.953

### БИОРЕГУЛЯТОР ЛИПИДНОЙ ПРИРОДЫ — ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (РАФ)

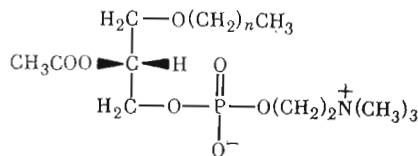
*Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.*

*Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

В обзоре рассмотрены метаболизм, иммунологические и антигипертензивные свойства фактора активации тромбоцитов (РАФ), биорегулятора липидной природы, описаны основные подходы к синтезу РАФ и его аналогов, а также влияние модификации его структуры на физиологическую активность.

Тромбоцитактивирующий фактор, обозначаемый РАФ (platelet activating Factor, РАФ-acether), — соединение, проявляющее высокую физиологическую активность и обладающее широким спектром действия в организме.

Первое упоминание о РАФ относят к 1972—1974 гг. [1, 2]. В течение пятилетних исследований была установлена и доказана синтезом структура РАФ [3—6] как соединения типа 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (I):



(I)  $n = 15, 17$

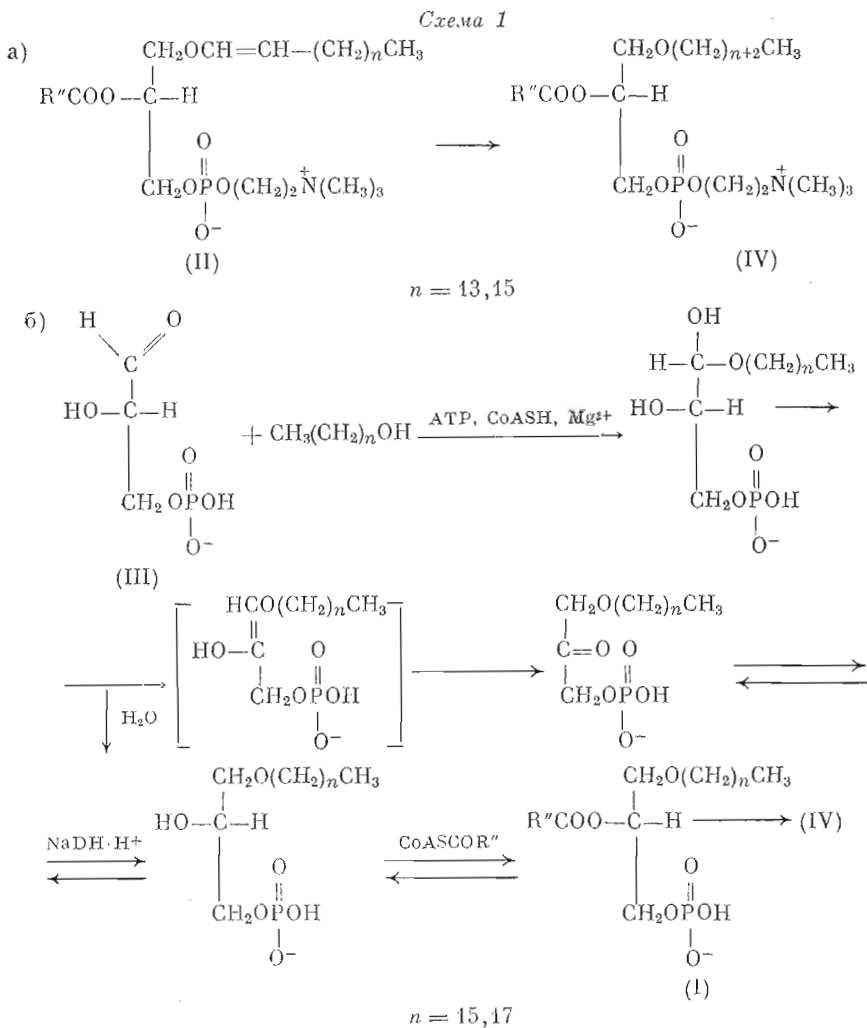
РАФ широко распространен в природе. Его выделяли из лейкоцитов, базофилов, макрофагов, тромбоцитов лошадей, свиней, кроликов, крыс [2,6—8], масел печени некоторых видов акул и других тропических рыб [9—11], из амниотической жидкости и мочи человека [12].

Спектр физиологического действия РАФ обширен. Он инициирует агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов, является основным медиатором анафилаксии [13], обладает антигипертензивной активностью [14]. Помимо этого отмечено его участие в аллергических и возбуждающих реакциях, в повышении проницаемости кровеносных сосудов, инициации сокращения скелетных мышц. РАФ инициирует хемотаксис и хемотаксис нейтрофилов и многоядерных лейкоцитов, увеличивает сцепление нейтрофилов, вызывает их агрегацию и дегрануляцию, секрецию их лизосомных ферментов, продуцирование пероксид-анионов [15—17]. Кроме того, была отмечена его селективная цитотоксичность против ряда раковых культур, в частности клеток лейкемии и саркомы [18, 19]. Концентрационные пределы действия РАФ располагаются следующим образом: иммунологическая, анафилактическая, антигипертензивная активность —  $10^{-11}$ — $10^{-8}$  М, хемотаксическая —  $10^{-8}$ — $10^{-6}$  М, хемотаксическая —  $10^{-6}$ — $10^{-4}$ , противоопухолевая —  $10^{-4}$ — $10^{-3}$  М и выше.

Сокращения: РАФ — тромбоцитактивирующий фактор, 1-гексадецил- или октадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин; Trt — тригил, трифенилметил; Tos — тозил, *n*-толуолсульфонил; Mes — мезил, метансульфонил; Bzl — бензил; Ph — фенил.

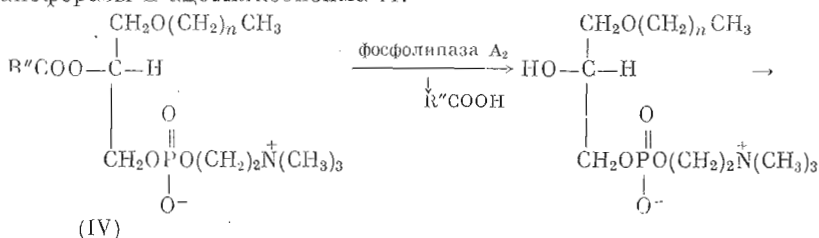
## Метаболизм PAF

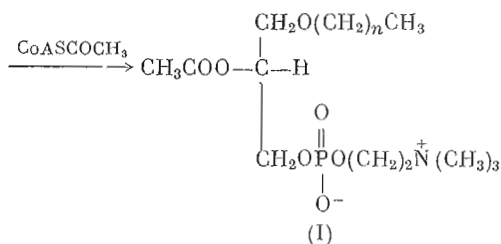
Из структурной формулы PAF видно, что он относится к классу глицерофосфолипидов алкилацильного типа. Точно механизм их биосинтеза до сих пор не установлен, однако обсуждаются два возможных пути [20]: а) восстановление альдегидогенных фосфолипидов (плазмалогенов, II); б) последовательное введение необходимых структурных элементов в молекулу глицеральдегидфосфата (III) (схема 1).



Методами ГЖХ и масс-спектрометрии было показано, что заместитель в первом положении глицеринового скелета представляет собой алкильный остаток  $\text{C}_{18:0}$  (90%) и  $\text{C}_{16:0}$  (10%) [21], а во втором — преимущественно остаток арахидоновой кислоты ( $\text{C}_{20:4}$ ) [22].

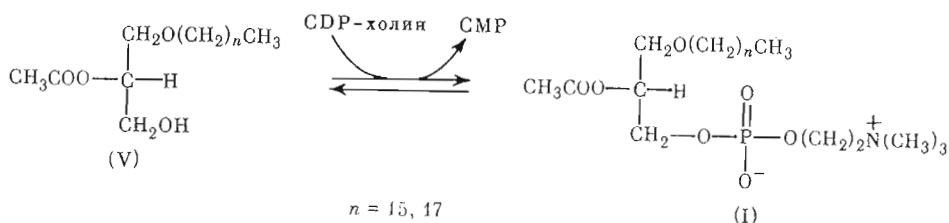
По мнению ряда исследователей [23–26], превращение фосфолипидов алкилацильного типа (IV) в PAF достигается путем деацелирования с участием фосфолипазы  $\text{A}_2$  и последующего ацелирования с помощью ацилтрансферазы и ацетилкоэнзима А:





$n = 15, 17.$

Альтернативный вариант биосинтеза PAF основан на взаимодействии 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерина (V) с CDP-холином при участии фосфотрансферазы, хотя этот путь, по-видимому, имеет меньшее физиологическое значение [23, 24]:



Такой путь характерен для микросомного биосинтеза PAF [27].

Анаболизм PAF регулируется с помощью cAMP. Хотя механизм этого процесса до конца и неясен, однако отмечено, что избыток PAF ингибирует действие аденилатциклазы [28]. В то же время показано, что такие агенты, как дитиотреит [27] и зимозан [25, 29], стимулирующие образование cAMP, способствуют биосинтезу PAF.

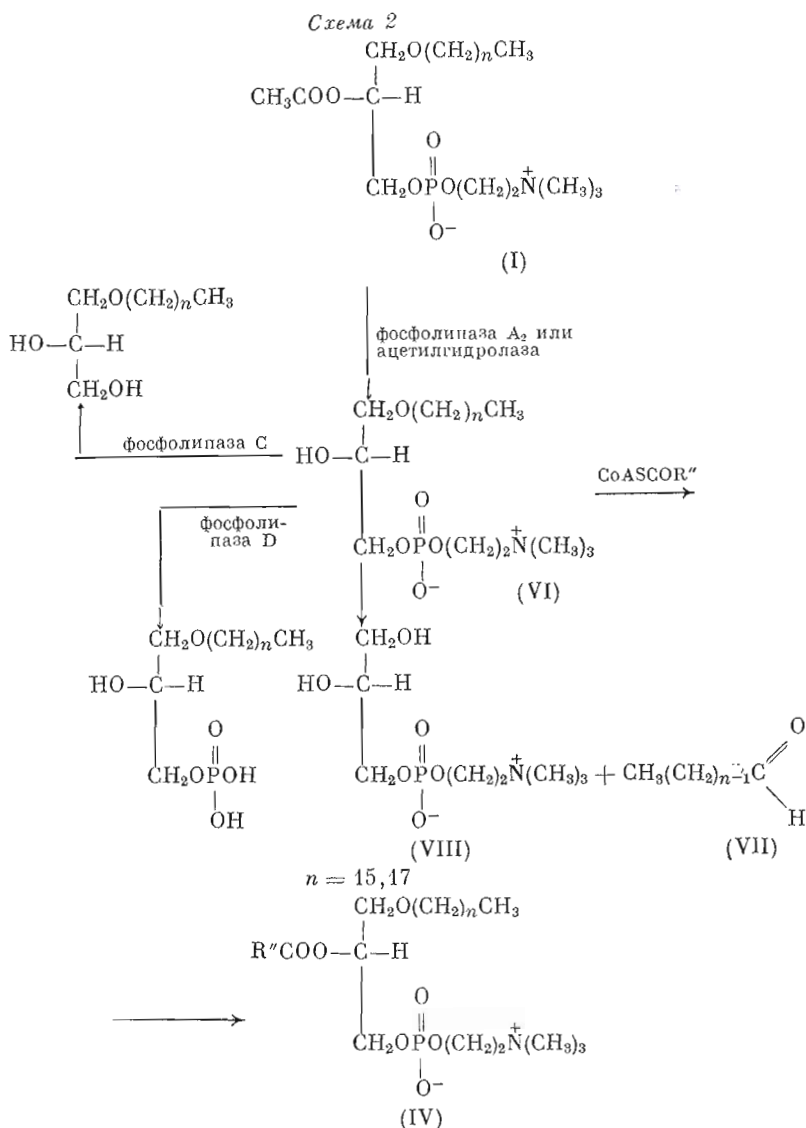
Катаболизм PAF в организме основан на его дезацилировании с помощью фосфолипазы A<sub>2</sub> или ацетилгидролазы в 1-алкил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (VI). Последние могут либо реацилироваться в 1-алкил-2-ацил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (IV) [30, 31], либо расщепляться фосфолипазами C и D [23]. Кроме того, показана возможность окислительного отщепления алкильного остатка от лизофосфолипида (VI) [23, 31] с помощью птеридинзависимой алкилмонооксигеназы с образованием соответствующего альдегида (VII) и *sn*-глицеро-3-фосфохолина (VIII).

Изложенное выше не исключает возможности иных механизмов метаболизма PAF [32] (схема 2).

### Иммунологические и антигипертензивные свойства PAF

В концентрациях 10<sup>-11</sup>—10<sup>-8</sup> М PAF обладает тромбоцитарноактивирующей способностью и выступает в качестве иммунного регулятора (медиатор аллергических и анафилактических процессов, антигипертензивный агент).

Синтез PAF инициируется действием иммуноглобулинов G и E на аденилатциклазную систему как иммунный ответ на воспалительный процесс. Далее возможны либо секреция PAF в кровь (это может сопровождаться катаболизмом PAF ферментами плазмы крови [33]), либо перенос его липидпереносщими белками к мембранам тромбоцитов [34, 35]. Установлено, что для PAF существуют специфические рецепторные участки на мембранах нейтрофилов и тромбоцитов [36, 37]. Известны два типа связывания PAF с мембраной: 1) образование неустойчивого комплекса PAF — мембрана, соответствующего высокой активности PAF по отношению к тромбоцитам; 2) образование высокоустойчивого комплекса PAF — мембрана при низкой активности PAF [38]. Первый случай сходен с действием гормонального регулятора, а во втором, по-видимому, происходит внедрение PAF в тромбоцитарную мембрану. Рецепция PAF на мембране тромбоцитов сопровождается их агрегацией (в опытах *in vitro*) и резким понижением артериального давления (в опытах *in vivo*) [39]. Полагают, что широкий спектр физиологического действия PAF во многом опреде-

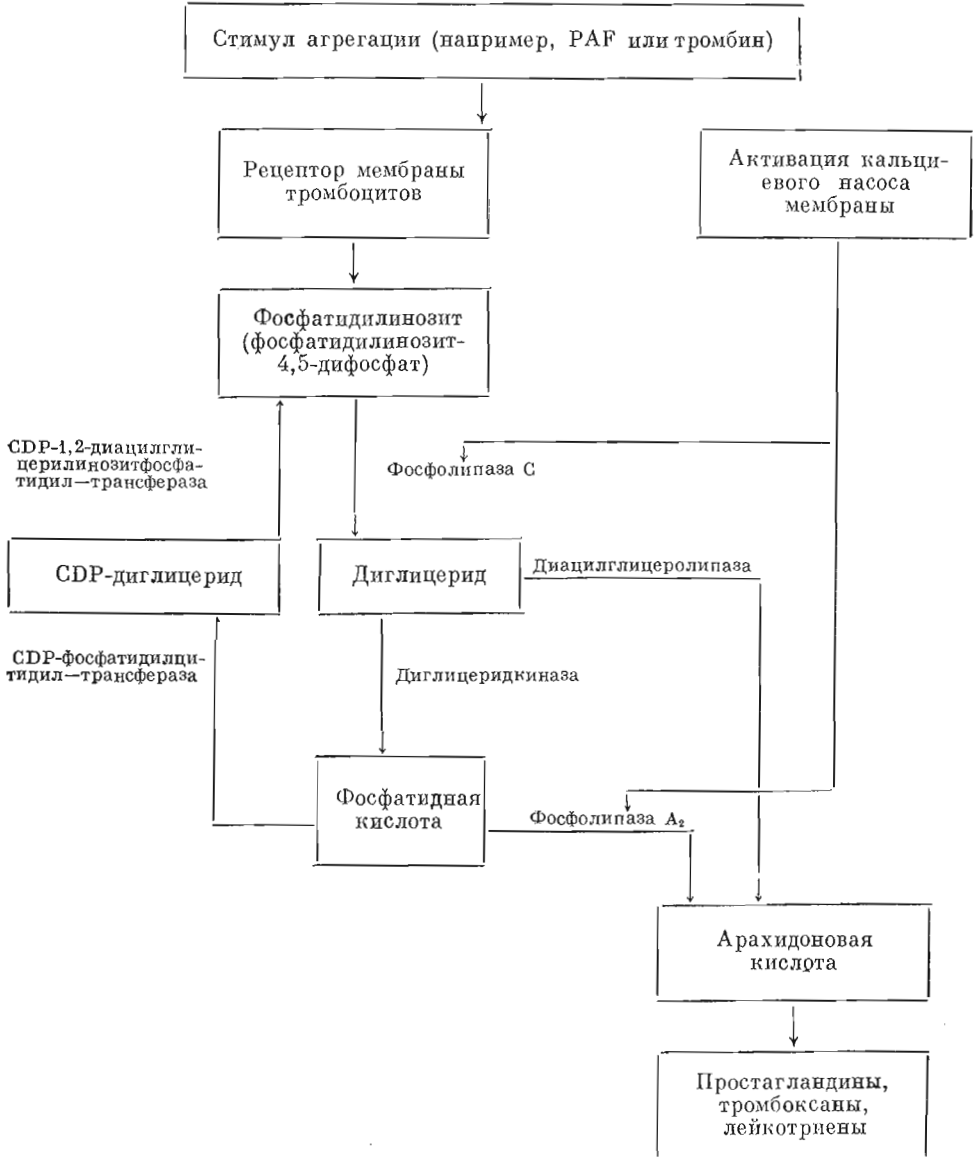


ляется появлением при его воздействии на тромбоцитарные мембраны простагландинов и их аналогов [40, 41]. Высказывается мнение, что в результате рецепции PAF оказывает влияние на фосфоинозитидный цикл, благодаря чему высвобождается арахидоновая кислота — непосредственный предшественник простагландинов [42—44].

Возможный механизм образования простагландинов представлен на схеме 3. Сигнал включения механизма синтеза простагландинов и их аналогов возникает при взаимодействии PAF с рецептором мембраны тромбоцитов и передается в цепи фосфатидилинозит-4,5-дифосфат (фосфатидилинозит) — фосфатидная кислота. Усиление сигнала происходит при мобилизации кальциевого насоса мембраны, выделения свободных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и активации ими фосфолипаз A<sub>2</sub> и C [42]. Образующаяся при ферментативном расщеплении диглицеридов и фосфолипидов арахидоновая кислота [40, 42] служит предшественником простагландинов, тромбоксанов A<sub>2</sub> [41] и B<sub>2</sub> [40], лейкотриена B<sub>4</sub> [45]. Хотя и существует возможность образования арахидоновой кислоты в процессе анаболизма PAF из фосфолипидов алкилацильного типа под действием фосфолипазы A<sub>2</sub>, однако физиологически более важным считают предложенный выше механизм [40].

Правильность приведенной выше схемы косвенно подтверждается тем, что ингибиторы отдельных ее стадий, например простагландин, трифтор-

## Биохимические процессы, возможные при активации тромбоцитов



пиразин, индометацин, карнитинфосфат, креатинфосфокиназа, способны ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную PAF [41, 46].

Кроме рассмотренных существуют и другие эффекты, возникающие при взаимодействии PAF с мембранами тромбоцитов. Активация кальциевого насоса способствует выделению в плазму крови лизосомных ферментов типа лизоцима и  $\beta$ -глюкуронидазы и пероксид-анионов, также играющих определенную роль в иммунном ответе [15, 16, 47].

Антигипертензивное действие PAF может объясняться тем, что он индуцирует выделение простагландина  $E_2$ , а также адреналина (наряду с серотонином) клетками крови. Показано, что добавление адреналина к PAF повышает антигипертензивное действие последнего [48].

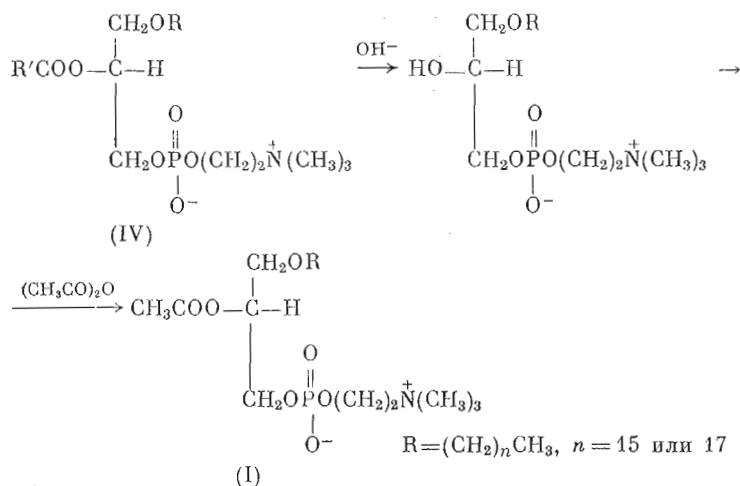
В работе [49] на белых мышах были определены фармакологические параметры действия PAF:  $LD_{50}$  (2,8–5,3)  $\cdot 10^{-3}$  мг/г;  $LD_{100}$  (7–12)  $\cdot 10^{-3}$  мг/г. Здесь же было показано, что полная необратимая агрегация тромбоцитов мышей *in vitro* происходит при концентрациях  $5 \cdot 10^{-3}$  М PAF.

## Синтез PAF и его аналогов

В настоящее время 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (PAF) получают либо полусинтетическими методами на основе фракции природных липидов с простой эфирной связью, либо с помощью полного химического синтеза исходя из оптически активного сырья.

### Полусинтетические методы получения PAF

Один из первых вариантов получения PAF включал в себя выделение фракции 1-алкил-2-ацил-*sn*-глицеро-3-фосфохолинов из природных источников в виде гомологичной смеси соединений (IV), их щелочное дезацилирование и последующее ацетилирование [50]:



Для получения PAF были использованы также фракции нейтральных липидов, выделяемые из масел печени некоторых видов акул и других рыб (*Hydrolagus colliei*, *Squalus acanthius*, *Chimaera monstrosa*, *Hydrolagus novozealandise*, *Somniosus microcephalus*) [9–11]. С этой целью фракцию нейтральных липидов с простой эфирной связью, представляющую собой смесь 1-алкил-2,3-диацил-*sn*-глицеринов (IX) и 1-(1-алкенил)-2,3-диацил-*sn*-глицеринов (X), подвергали расщеплению панкреатической липазой. Полученную при этом смесь 1-алкил-2-ацил- (XI) и 1-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицеринов (XII) гидрировали и далее переводили в 1-алкил-2-ацил-*sn*-глицеро-3-фосфохолины (IV). Последние дезацилировали щелочным гидролизом и ацетилировали уксусным ангидридом (схема 4). PAF, полученный данным методом, по активности близок соединению, выделенному непосредственно из природного источника.

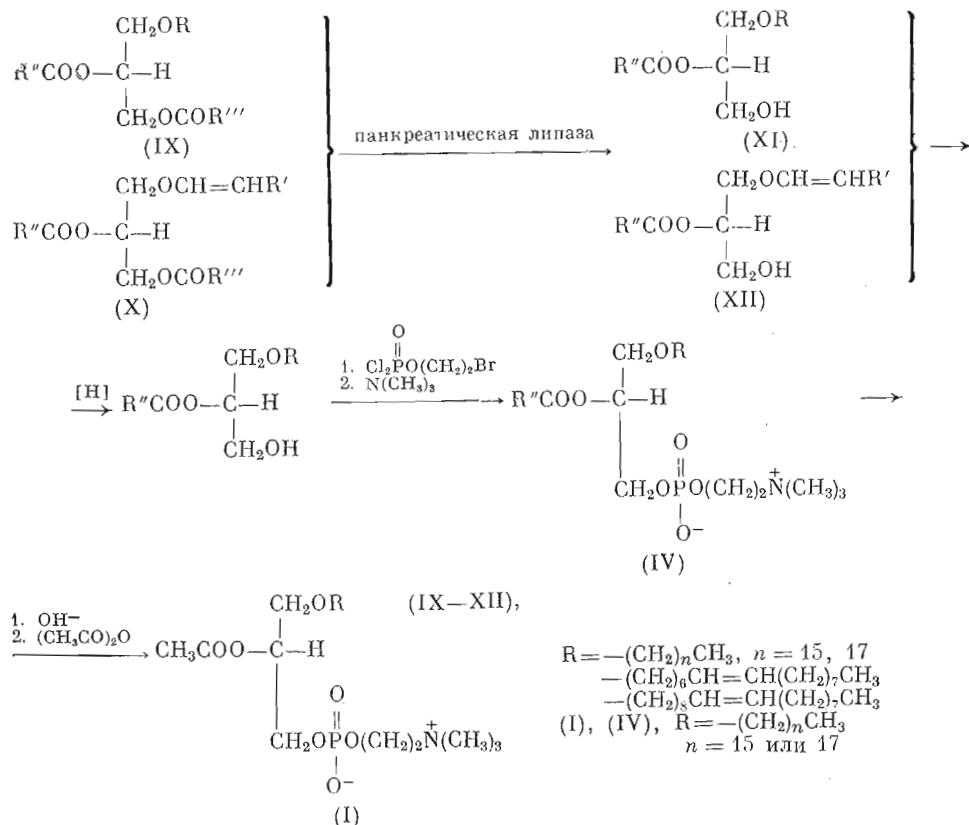
Полусинтетические методы достаточно технологичны, однако существенным недостатком их является дефицитность сырья, а также получение PAF в виде смеси гомологичных соединений.

### Полный химический синтез PAF

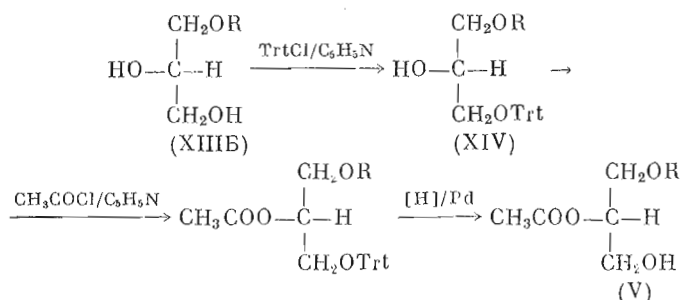
Индивидуальный PAF (1-октадецил- или -гексадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин) (I) может быть получен лишь синтетическим путем. В синтезе PAF и его аналогов были использованы методологические подходы, основанные на разработанных ранее общих методах получения липидов с простой эфирной связью [51, 52]. Стратегия их синтеза включает в себя две группы методов, различающихся последовательностью построения различных структурных фрагментов молекулы.

Согласно одной из групп методов, синтез PAF основан на фосфорилировании 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерина (V), получаемого в свою очередь

Схема 4



из 3-алкил-*sn*-глицерина (XIIIa) [53] или 1-алкил-*sn*-глицерина (XIIIб) [54]:

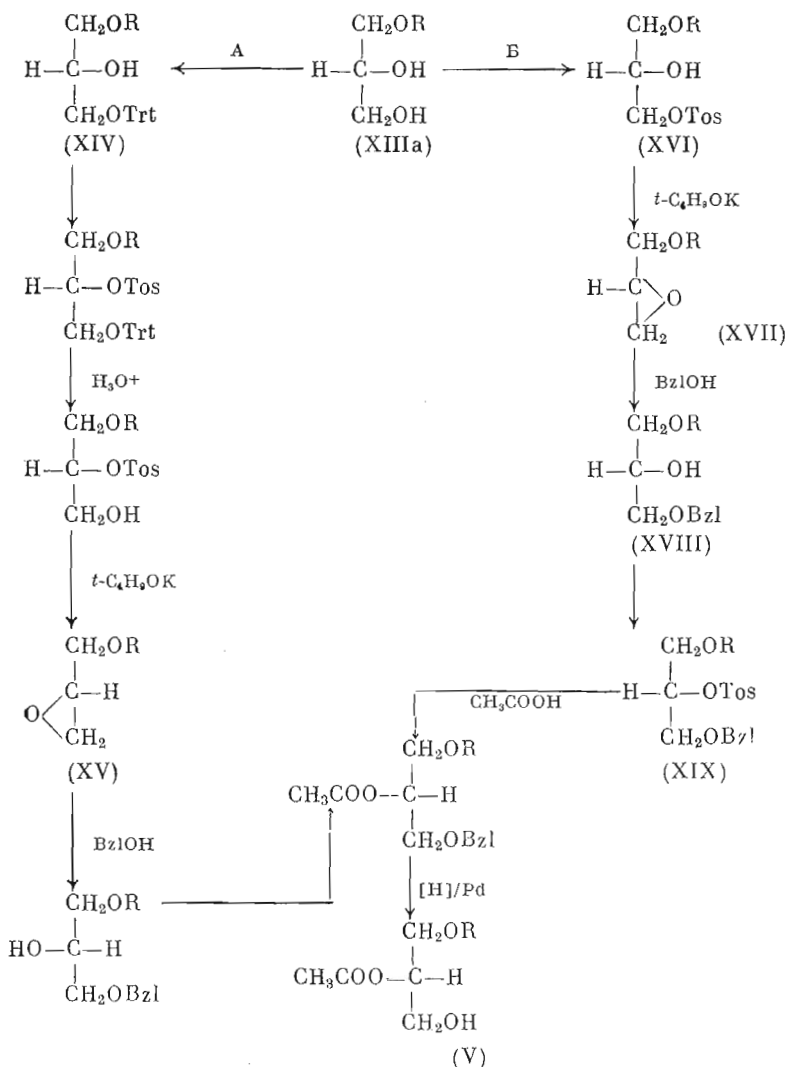


Здесь и далее, если не оговорено дополнительно:  $\text{R} = -(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3; n = 15 \text{ или } 17$ .

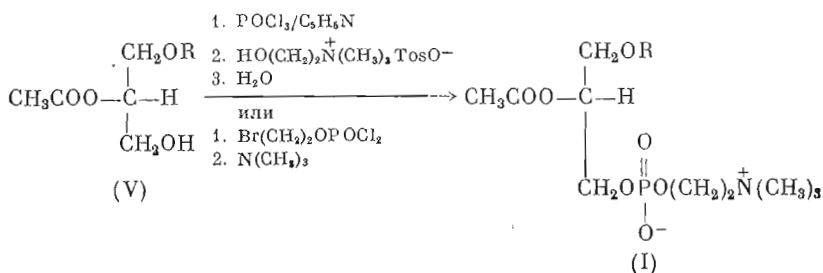
В исходный 1-алкил-*sn*-глицерин (XIIIб) вводили тритильную защиту, ацетилировали промежуточное соединение (XIV) и после детритилирования каталитическим гидрированием получали 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерин (V).

Метод получения 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерина из 3-алкил-*sn*-глицерина (XIIIa) основан на проведении на одной из стадий синтеза обращения конфигурации при C2-атоме глицеринового скелета (схема 5). Согласно варианту А, исходный 3-алкил-*sn*-глицерин (XIIIa) тритилировали и тозилировали по C2, удаляли тритильную защиту обработкой кислотой и далее проводили замыкание оксиранового кольца действием *трет*-бутилата калия, которое сопровождалось инверсией у C2-атома. Размыкание окисного кольца 1-алкил-*sn*-глицерида (XV) бензиловым спиртом с последующим ацетилированием и дебензилированием приводило к 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерину (V).

Схема 5



Согласно другому варианту (Б), 3-алкил-*sn*-глицерин (XIIIa) тозилуют избирательно по первичной OH-группе и при обработке тозилата (XVI) *tert*-бутилатом калия получают 3-алкил-*sn*-глицеридол (XVII), который замыкают бензиловым спиртом. Образовавшийся 3-алкил-1-бензил-*sn*-глицерин (XVIII) тозируют и действием ацетата калия на тозильное производное (XIX) в DMSO обращают конфигурацию при C2. Дебензилирование 1-алкил-2-ацетил-3-бензил-*sn*-глицерина давало 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерин (V). Переход от последнего к РАФ осуществляли традиционными методами, применяемыми в химии липидов: взаимодействием с хлорокисью фосфора и тозилатом холина либо с 2-бромэтилдихлорфосфатом с последующей обработкой триметиламином [54]:



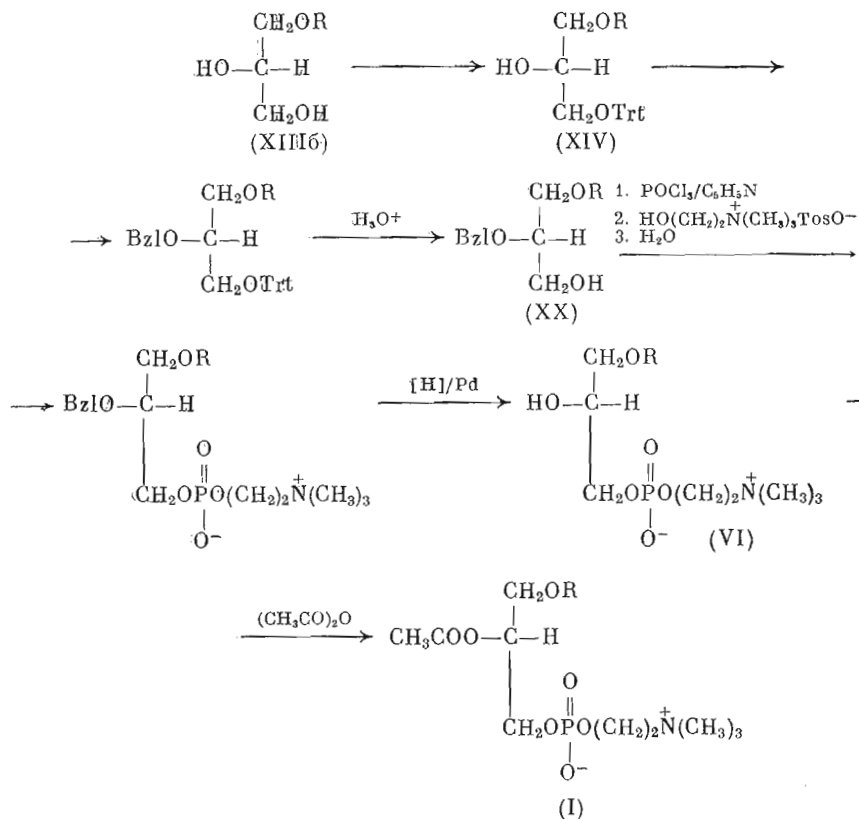


Главный недостаток данного методического подхода связан с легкой миграцией ацетильной группы как на стадии получения 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицерина (V), так и при последующем его фосфорилировании, что в результате может привести к образованию структурного изомера РАФ. Кроме того, предложенные методы отличаются многостадийностью и невысокими выходами.

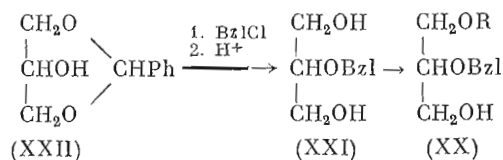
Более перспективны методы синтеза РАФ, основанные на введении ацетильной группы в молекулу 1-алкил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (VI), т. е. на последней стадии синтеза.

В ряде работ [53, 55] реализована схема, базирующаяся на получении 1-алкил-2-бензил-*sn*-глицерина (XX), его превращении в 1-алкил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (VI) и последующем ацетилировании лизофосфолипида (схема 6).

Схема 6

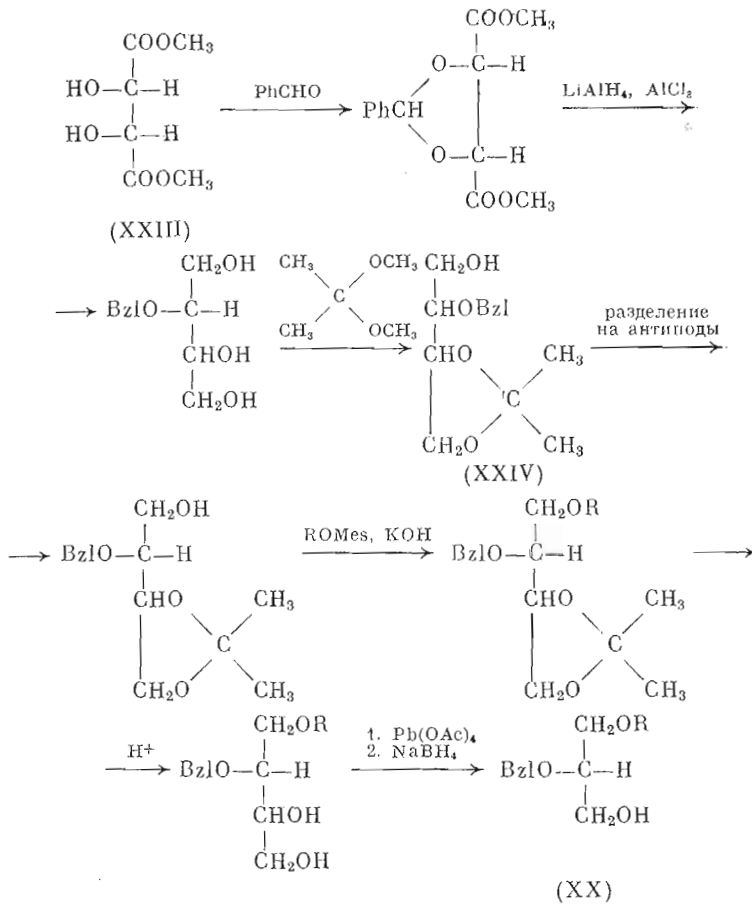


Аналогичный принцип положен в основу синтеза рацемического РАФ из 1-алкил-2-бензил-*rac*-глицерина (XX), получаемого моноалкилированием 2-бензилглицерина (XXI) [56]:



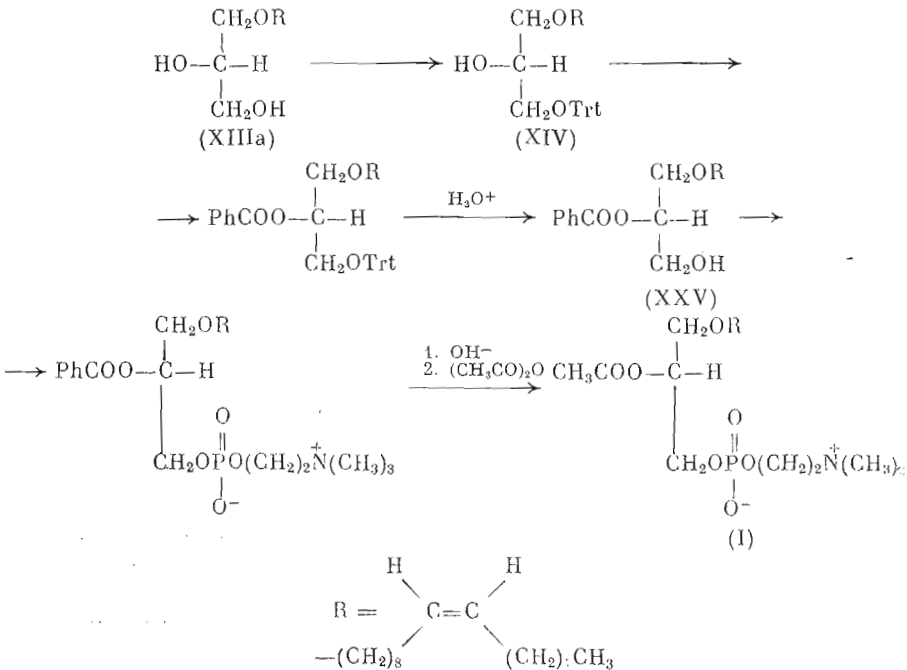
Оригинальный синтез 1-алкил-2-бензил-*sn*-глицерина (XX) осуществлен при использовании в качестве исходного соединения диметилового эфира *мезо*-винной кислоты (XXIII) [57]. На антиподы разделяли ацетонид (XXIV) (схема 7). Однако данная схема многостадийна и суммарный выход РАФ невысок.

Схема 7



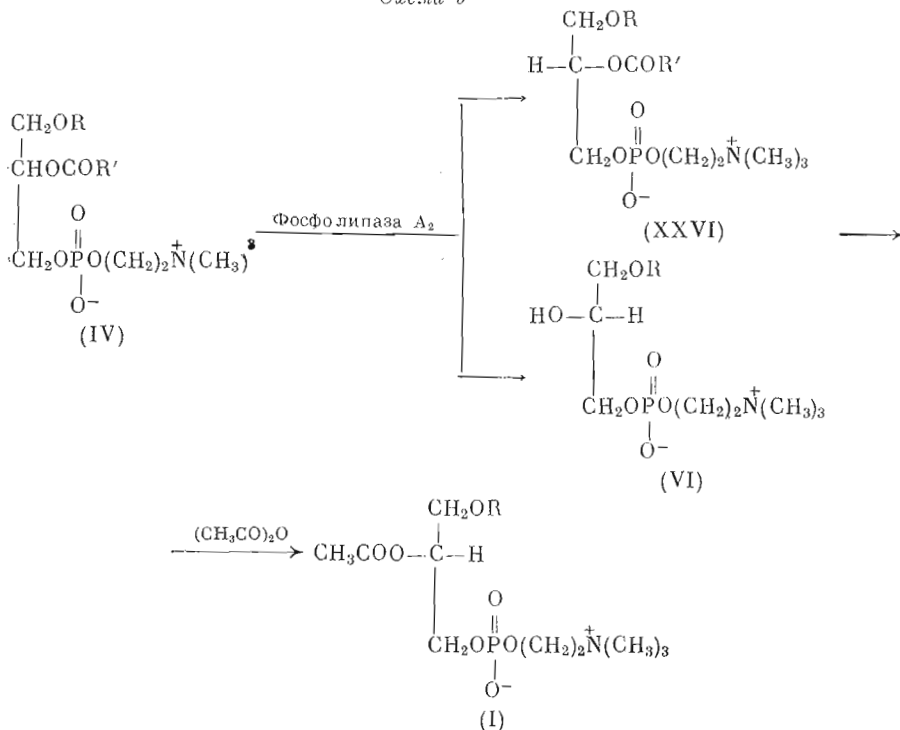
Получение РАФ с ненасыщенными остатками при С1 достигается при использовании 1-алкенил-2-бензоил-*sn*-глицерина (XXV) [58] (схема 8).

Схема 8



Для получения РАФ природной конфигурации перспективно использование рацемических фосфолипидов алкилацильного типа, которые подвергаются стерическому отбору обработкой стереоспецифическим ферментом — фосфолипазой А<sub>2</sub> [59]. При этом образуется смесь 1-алкил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (VI) и 3-алкил-2-ацил-*sn*-глицеро-1-фосфохолина (XXVI), из которой первый выделяют хроматографией и ацетилируют в РАФ (схема 9).

Схема 9



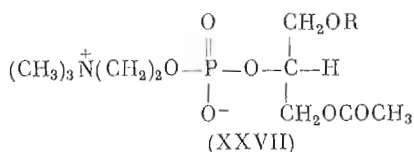
### Влияние модификации структуры РАФ на его физиологическую активность

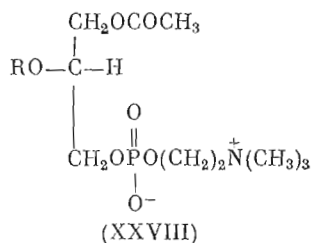
С целью изучения механизма действия РАФ, выявления взаимосвязи между его структурой и активностью, а также создания на его основе новых лекарственных препаратов было получено большое количество модифицированных аналогов РАФ. Модификация РАФ осуществлялась путем получения его антипода и аналогов положения заместителей (оптического и структурных изомеров), путем замены заместителей у С1-, С2- и С3-атомов глицеринового скелета.

#### Влияние структурной и оптической изомерии РАФ

3-Алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-1-фосфохолин, антипод РАФ, примерно в 1000 раз менее активен, чем природное соединение, однако тот факт, что рацемическое соединение незначительно отличается по активности действия на тромбоциты от РАФ [60, 61], до сих пор не объяснен.

Чтобы выяснить влияние структурной изомерии на активность, были синтезированы 1-(9-октадецил)- и 1-октадецил-3-ацетил-*sn*-глицеро-2-фосфохолин (XXVII), 1-ацетил-2-(9-октадецил)- и 1-ацетил-2-октадецил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (XXVIII), а также соответствующие антиподы [53, 58, 62]:





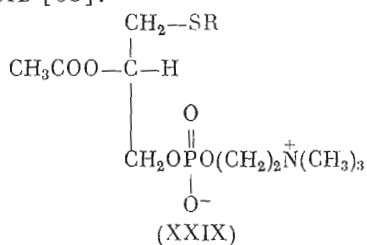
Изучение действия на тромбоциты полученных структурных изомеров показало, что изменение положения фосфохолинового остатка полностью дезактивирует PAF (соединение XXVII), в то время как изменение взаиморасположения алкильного и ацетильного остатков (соединение XXVIII) в  $(1-50) \cdot 10^3$  раз снижает его активность, причем соединения с ненасыщенным алкильным остатком менее активны, чем с насыщенным. Антиподы структурных изомеров, как и в случае PAF, проявляют меньшую активность, чем соединения природной конфигурации [63].

#### Модификация PAF по C1-атому глицеринового остатка

Эти работы позволили выявить основные требования к структуре заместителя для проявления его максимальной активности (действие на тромбоциты). Изучение влияния длины алкильной группы показало, что наибольшей активностью обладает соединение, включающее в себя остаток  $\text{C}_{16:0}$ ; введение октадецильного остатка снижает активность незначительно [27, 64, 65]. Изменение длины цепи на одну метиленовую группу для всех остальных аналогов снижает активность в 5–8 раз.

Введение ненасыщенных алкильных заместителей по C1 уменьшает активность в 15–20 раз по сравнению с насыщенными аналогами, причем первые проявляют более выраженные лизирующие и детергентные свойства [10, 58, 66, 67].

Замена в молекуле алкильной группы на тиоалкильную не оказала существенного влияния на физиологическую активность соединения. Тиоалкильные аналоги PAF (XXIX) с длиной алкильной цепи от  $\text{C}_{12}$  до  $\text{C}_{20}$  рекомендованы для применения в качестве антигипертензивных и тромбоцитагрегирующих средств [68]:



Замена в PAF алкильной группы на ацильную ( $\text{C}_{16:0}$ ,  $\text{C}_{18:0}$ ) снижает тромбоцитагрегирующую активность в  $\sim 5000$  раз [53].

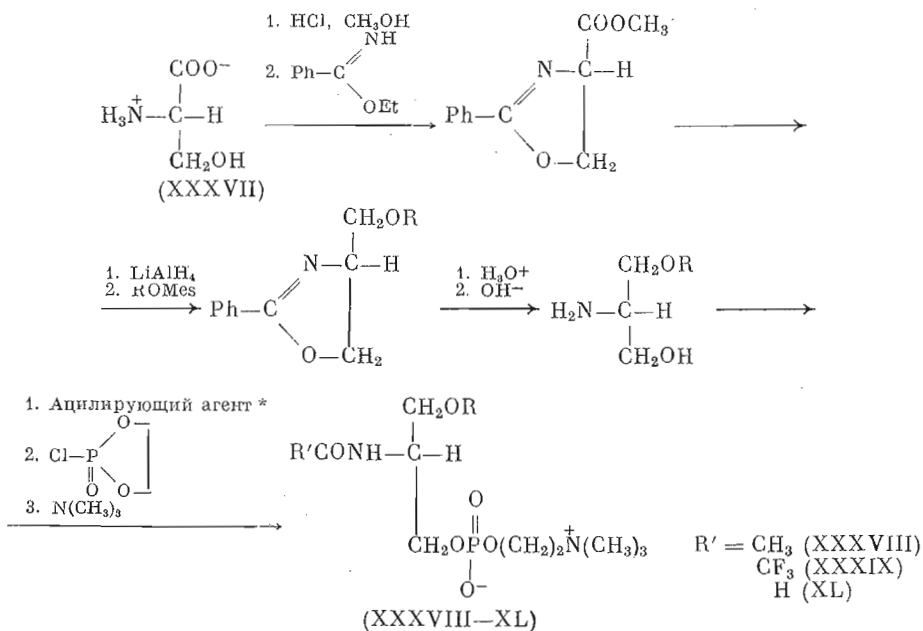
#### Модификация PAF по C2-атому глицеринового скелета

Наибольшее количество модификаций PAF проводилось именно по этому положению. Показано, что активность дезацетилированного производного PAF (лизо-PAF) не превышает 2% от тромбоцитагрегирующей активности PAF [39].

Длина ацильного остатка при C2 существенна для активности соединения. Так, аналог PAF, содержащий пропиопильную группу вместо ацетильной, обладает активностью природного соединения [63]. Введение в это положение формильного или бутироильного остатков снижает активность соединения в 35, а бензоильного — в 200 раз [39]. Замена ацетильной группы на пальмитоильную полностью дезактивирует соединение [14].



Схема 10



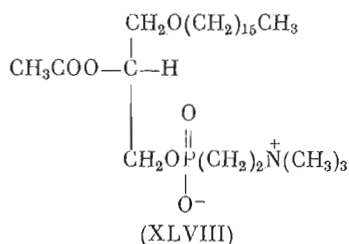
\*  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  или  $\text{HCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$

Ациламинопроизводные PAF (XXXVIII-XLI) вызывают агрегацию тромбоцитов и проявляют антигипертензивную и противоопухолевую активность. Длинноцепочечные ациламинопроизводные (например, с остатком  $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$  по C2) практически неактивны.

### Модификация PAF по C3-атому

Замена холинового остатка в молекуле PAF на другие группы (амино-, монометиламино-, диметиламиноэтанольную и др.), как правило, приводит к резкому падению активности (таблица, соед. XLII - XLVII).

Низкую активность проявляют фосфоновые производные, например 1 - гексадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро - 3-(2-триметиламмониетил)фосфонат (XLVIII) [71].



### Особые случаи модификации PAF

К особым случаям следует отнести модификацию более чем одного заместителя у глицеринового скелета молекулы. Примером может служить *rac* - 1-пальмитоил - 2-(4-доксилпентаноил)глицеро-3-фосфохолин (XLIX) [72]. Соединение было синтезировано в качестве модельного для изучения взаимодействия PAF с мембранами. Оно свободно мигрирует между бычьим сывороточным альбумином, модельной мембраной и мицеллой (критическая концентрация мицеллообразования  $< 0,3 \cdot 10^{-6}$  M), легко смешивается с твердой и жидкой мембранными областями. Местом его локализации служит граница раздела между липидом или белком и водой.



## Заключение

Как видно из обзора, РАФ является важнейшим биорегулятором. В настоящее время разработаны удобные схемы его синтеза, что позволило получить большое количество аналогов РАФ. Некоторые из них были предложены в качестве новых лекарственных препаратов. Изучение влияния модификации различных участков структуры РАФ на его свойства способствовало пониманию механизма его действия. Мы можем предположить, что жирный алкильный заместитель определяет глубину погружения РАФ в мембрану, короткий заместитель при С2 отвечает за контактные взаимодействия с рецептором, а фосфохолиновая группа является «ключом», который непосредственно взаимодействует с «замком» рецептора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Benveniste J., Henson P. M., Cochrane C. G. J. Exp. Med., 1972, v. 136, № 7, p. 1356-1361.
2. Benveniste J. Nature, 1974, v. 249, № 3, p. 581-588.
3. Benveniste J., LeCouedis J. P., Polonski J., Tence M. Nature, 1977, v. 269, № 1, p. 170-174.
4. Kater L. A., Austin K. F., Goetzl E. J. Fed. Proc., 1975, v. 34, № 5, p. 985-990.
5. Benveniste J., Tence M., Varenne P., Bidault L., Bouillet C., Polonski J. C. r. Acad. sci., ser. D, 1979, v. 289, № 5, p. 1037-1040.
6. Henson P. M. J. Exp. Med., 1976, v. 143, № 4, p. 937-952.
7. Kravis T. C., Henson P. M. J. Immunol., 1975, v. 115, № 9, p. 1677-1681.
8. Benveniste J., Camussi J., Polonski J. Monogr. Allergy, 1980, v. 12, № 1, p. 138-147.
9. Muramatsu T., Totani N., Mangold H. K. Chem. Phys. Lipids, 1981, v. 29, № 2, p. 121-127.
10. Muramatsu T., Totani N., Mangold H. K. Patent GB 2102804 A, 08.08.1981.
11. Muramatsu T., Totani N., Mangold H. K. Patent DE 3131524 A1, 08.08.1981.
12. Billah M. M., Jonston J. M. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1983, v. 113, № 1, p. 51-58.
13. Pinckard R. N., Farr R. S., Hanahan D. J. J. Immunol., 1979, v. 123, № 4, p. 1847-1857.
14. Blank M. L., Snyder F., Byers L. W., Brooks B., Muirhead E. E. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1979, v. 90, № 4, p. 1194-1200.
15. Drapier J.-C., Roubin R., Petit J. F., Benveniste J. Biochim. et biophys. acta, 1983, v. 751, № 1, p. 90-98.
16. Goetzl E. J., Derian C. K., Tauber A. I., Valone F. H. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1980, v. 94, № 3, p. 881-888.
17. Czarnetzki B. M. Chem. Phys. Lipids, 1982, v. 31, № 2, p. 205-211.
18. Chandracumar N. S., Hajdu J. J. Org. Chem., 1983, v. 48, № 8, p. 1197-1202.
19. Modolell M., Andreessen R., Pahlke W., Brugger U., Munder P. G. Cancer Res., 1979, v. 39, № 23, p. 4681-4686.
20. Hill E. E., Lands W. E. M. Phospholipid metabolism. In: Lipid metabolism/Ed. Wakil S. J. N. Y.-L.: Acad. Press, Inc., 1970, p. 185-277.
21. Hanahan D. J., Demopoulos C. A., Liehr J., Pinckard R. N. J. Biol. Chem., 1980, v. 255, № 25, p. 5514-5516.
22. Sigiura T., Nakajima M., Sekiguchi N., Nakagawa Y. Lipids, 1983, v. 18, № 2, p. 125-129.
23. Lee T.-C., Blank M. L., Fitzgerald V., Snyder F. Arch. Biochem. and Biophys., 1981, v. 208, № 2, p. 353-357.
24. Wykle R. L., Malone B., Snyder F. J. Biol. Chem., 1980, v. 255, № 21, p. 10256-19260.
25. Mencia-Huerta J. M., Roubin R., Morgat C. L., Benveniste J. J. Immunol., 1982, v. 129, № 2, p. 804-808.
26. Roubin R., Mencia-Huerta J. M., Landes A., Benveniste J. J. Immunol., 1982, v. 129, № 2, p. 809-813.
27. Renooij W., Snyder F. Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 663, № 2, p. 545-556.
28. Haslam R. J., Wanderwel M. J. Biol. Chem., 1982, v. 257, № 12, p. 6879-6885.
29. Alonso F., Sanchez-Crespo M., Mato J. M. Immunology, 1982, v. 45, № 3, p. 493-499.
30. Lee T. C., Malone B., Wasserman S. I., Fitzgerald V., Snyder F. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1982, v. 105, № 4, p. 1303-1308.
31. Cabot M. C., Blank M. L., Welsh C. J., Horan M. J., Cress E. A., Snyder F. Life Sci., 1982, v. 31, № 25, p. 2891-2898.
32. Sancho J., Rivera F., Sanchez-Crespo M., Egigo J. Immunology, 1982, v. 47, № 4, p. 643-650.
33. Fouqui L., Jacquemin C., Vargaftig B. B. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1983, v. 110, № 3, p. 890-893.
34. Lumb R. H., Pool J. L., Bubaev D. G., Blank M. L., Snyder F. Biochim. et biophys. acta, 1983, v. 750, № 2, p. 217-222.
35. DiCorletto P. E., Zilvermit D. B. Biochemistry, 1977, v. 16, № 10, p. 2145-2150.
36. Jouvin-Marche E., Portevin B., Benveniste J. Agents Actions, 1982, v. 12, № 5, p. 716-720.
37. Hwang S. B., Lee C. S. C., Cheah M. J., Shen T. Y. Biochemistry, 1983, v. 22, № 20, p. 4756-4763.



38. Valone F. H., Coles E., Reinhold V. R., Goetzl E. G. J. *Immunol.*, 1982, v. 129, № 4, p. 1637-1641.
39. Lai F. M., Shepherd C. A., Cervoni P., Wisner A. *Life Sci.*, 1983, v. 32, № 10, p. 1159-1166.
40. Shaw J. O., Klusick S. J., Hanahan D. J. *Biochim. et biophys. acta*, 1981, v. 663, № 1, p. 222-229.
41. Lapetina E. G. J. *Biol. Chem.*, 1982, v. 257, № 13, p. 7314-7317.
42. Lapetina E. G. *Life Sci.*, 1983, v. 32, № 13, p. 2069-2082.
43. Billah M. M., Lapetina E. G. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1983, v. 80, № 4, p. 965-968.
44. Shukla S. D., Hanahan D. J. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 106, № 3, p. 697-703.
45. Lin A. H., Morton D. R., Gorman R. R. J. *Clin. Invest.*, 1982, v. 70, № 5, p. 1058-1065.
46. Korth R., Hillmar L., Muramatsu T., Zöllner N. L. *Chem. Phys. Lipids*, 1983, v. 33, № 1, p. 47-53.
47. Isaka T., Boxer L. A., Baehner R. L. *J. Immunol.*, 1982, v. 128, № 5, p. 1939-1944.
48. Vargaftig B. B., Fouque F., Benveniste J., Odier J. *Thromb. Res.*, 1982, v. 28, № 4, p. 557-573. Tsien W. H., Ashley C. J., Sheppard H. *Thromb. Res.*, 1982, v. 28, № 4, p. 587-591. Fouque F., Joseph D., Vargaftig B. B. *Agents Actions*, 1982, v. 12, № 5, p. 720-722.
49. Lanara E., Vakirtzi-Lemonias C., Kritikou L., Demopoulos C. A. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 109, № 4, p. 1148-1156.
50. Simon M. F., Chap H., Douste-Blazy L. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 108, № 4, p. 1743-1750.
51. Розин А. Е., Гудкова С. Ф., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. *Ж. орган. химии*, 1975, № 11, с. 2308-2311.
52. Розин А. Е., Василенко И. А., Гудкова С. Ф., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. *Биоорган. химия*, 1976, т. 2, № 1, с. 78-81.
53. Hirth G., Barner R. *Helv. chim. acta*, 1982, v. 65, № 3, p. 1059-1084.
54. Godfroid J. J., Heymans F., Michel E., Redeuilh C., Steiner E., Benveniste J. *FEBS Lett.*, 1980, v. 116, № 2, p. 161-164.
55. Heymans F., Michel E., Borrel M. C., Wichrowski B., Godfroid J. J., Convert O., Coeffier E., Tence M., Benveniste J. *Biochim. et biophys. acta*, 1981, v. 666, № 2, p. 230-237.
56. Kertscher H.-P. *Pharmazie*, 1983, v. 38, № 6, p. 421-422.
57. Fujita K., Nakai H., Kobayashi S., Inona K., Nojima S. *Tetrahedron Lett.*, 1982, v. 23, № 34, p. 3507-3510.
58. Hirth G., Saroka H., Bannwarth W., Barner R. *Helv. chim. acta*, 1983, v. 66, № 4, p. 1210-1240.
59. Demopoulos C. A., Pinckard R. N., Hanahan D. J. *J. Biol. Chem.*, 1979, v. 254, № 22, p. 9355-9358.
60. Vargaftig B. B., Chignard M., Benveniste J., LeFort J., Wal F. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1981, v. 370, № 1, p. 119-137.
61. Hanahan D. J., Munder P. G., Satouchi K., McManus L., Pinckard R. N. *Biochem. and Biophys. Res Commun.*, 1981, v. 99, № 2, p. 183-188.
62. Tence M., Coeffier E., Polonski J., Benveniste J. *Biochim. et biophys. acta*, 1983, v. 755, № 3, p. 526-530.
63. Hadvery P., Baumgartner H. R. *Thromb. Res.*, 1983, v. 30, № 3, p. 143-156.
64. Wykle R. L., Miller C. H., Lewis J. C., Schmitt J. D., Smith J. A., Surless J. R., Piantadosi C., O'Flaherty J. T. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1981, v. 100, № 4, p. 1651-1658.
65. O'Flaherty J. T., Lees C. J., Miller C. H., McCall C. E., Lewis J. C., Love S. H., Wykle R. L. *J. Immunol.*, 1981, v. 127, № 2, p. 731-737.
66. Czarnetzki B. M., Muramatsu T. *Chem. Phys. Lipids*, 1981, v. 29, № 4, p. 309-315.
67. Czarnetzki B. M., Benveniste J. *Chem. Phys. Lipids*, 1981, v. 29, № 4, p. 317-326.
68. Betzing H., Wirtz-Peitz F., *Prop G. Patent DE 3025804 A1*, 08.07.1980.
69. Lautenschläger H.-H., Betzing H., *Prop G. Patent DE 3131783 A1*, 12.08.1981.
70. Satouchi K., Pinckard R. N., McManus L. M., Hanahan D. J. *J. Biol. Chem.*, 1981, v. 256, № 9, 4425-4432.
71. Moschidis M. C., Demopoulos C. A., Kritikou L. G. *Chem. Phys. Lipids*, 1983, v. 33, № 1, p. 87-92.
72. Bette P., *Bienvenue A. Agents Actions*, 1982, v. 12, № 5-6, p. 701-703.
73. Terashita Z.-I., Tsushima S., Yoshioka Y., Nomura H., Inada Y., Nishikawa K. *Life Sci.*, 1983, v. 32, № 17, p. 1975-1982.
74. Berdel W. E., Fromm M., Fink U., Rahlke W., Brugger U., Reichert A., Rastetter F. *Cancer Res.*, 1983, v. 43, № 11, p. 5538-5543.

Поступила в редакцию  
10.IV.1984

## BIOREGULATOR OF LIPID NATURE — PLATELET ACTIVATING FACTOR (PAF)

GORDEEV K. Yu., SEREBRENNIKOVA G. A., EVSTIGNEEVA R. P.

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow*

The review concerns metabolism, immunological and antihypertensive action of platelet activating factor (PAF), a bioregulator of lipid nature. Major synthetic approaches to PAF and its analogues are described. The effects of structural modification on the physiological activity of PAF are considered.