

УДК 612.67—017.1

А. И. Харази, И. Н. Пишель

Роль производных арахидоновой кислоты в системе иммунитета и ее изменениях при старении

Как известно, функции системы иммунитета претерпевают выраженные изменения при старении, что проявляется снижением иммунного ответа на экзогенные антигены, а также увеличением частоты и выраженности аутоиммунных феноменов [32, 60]. Установлено, что немаловажную роль в развитии этих нарушений играет активное угнетение иммунных функций, природа которого остается до конца не выясненной [1]. В настоящее время обсуждаются самые различные пути развития старческой иммуносупрессии, которые реализуются как непосредственно клетками, так и гуморальными факторами. В частности, большое внимание уделяется производным арахидоновой кислоты (особенно простагландинам) как возможным индукторам неспецифических Т-клеток-супрессоров. Несмотря на накопленный в этой области значительный фактический материал [2, 16, 55, 58], вопрос остается открытым из-за большого количества противоречивых сведений.

В связи с этим в настоящем обзоре предпринята попытка обобщить некоторые факты, касающиеся значения производных арахидоновой кислоты (эйкозаноидов) для функций системы иммунитета, а также оценить роль этого класса веществ в генезе старческой иммуносупрессии.

Изучение физиологических свойств эйкозаноидов актуально для иммунологов по двум причинам. Во-первых, есть основания полагать, что эйкозаноиды являются передаточным звеном в системе связи между стимулирующим сигналом и ответом клетки [7, 23, 25, 26]. Во-вторых, установлено, что эйкозаноиды могут выступать в роли медиаторов и модуляторов многих иммунологических процессов.

В связи с первым вопросом уместно напомнить, что производные арахидоновой кислоты синтезируются клетками практически всех органов и тканей. Инициаторами этого синтеза могут быть любые факторы, активирующие специфические функции клетки: гормоны, различные факторы роста, митогены, ферменты системы комплемента, иммунные комплексы, кальцийпереносящие ионофоры [54, 10, 46, 21, 15, 35]. Наряду с хорошо изученным аденилатциклазным механизмом передачи этих сигналов внутрь клетки в последние годы обращает на себя внимание другой — связанный с освобождением из фосфолипидного слоя мембраны вторичных посредников дилицерола и инозитолтрифосфата при дальнейшей активации протеинкиназы С [3, 20, 22, 40, 52]. С этими процессами, как выяснилось, сопряжено отщепление от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты с последующим биосинтезом эйкозаноидов [13, 14, 33, 39]. Однако непосредственная роль этого класса веществ и их значение для активации функций клетки пока остаются малопонятными.

Изучению роли эйкозаноидов как медиаторов иммунных реакций посвящено много работ, результаты которых предполагают разнона-

правленность действия различных классов эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов) на функции иммунокомпетентных клеток. В частности, в исследованиях, выполненных на моделях *in vitro* с использованием ингибиторов ферментов синтеза этих классов эйкозаноидов, было установлено, что добавление в культуры перитонеальных макрофагов ингибиторов циклооксигеназы (ключевой фермент синтеза простагландинов) приводит к усилению их активности, т. е. к повышению экспрессии Ia-белков на мембране [27], бактерицидной активности и секреции интерлейкина 1 (Ил-1) [4], секреции активатора плазминогена [47] и туморцидной активности [5]. Противоположный эффект оказывают ингибиторы липоксигеназы (ключевой фермент синтеза лейкотриенов). Их добавление в культуральную среду снижает Ia-экспрессию и макрофагоопосредованное образование гранулемы [27], хемилюминесценцию [31, 37], освобождение Ил-1 [12], эндотоксининдуцированную продукцию тромбопластина [11]. Все приведенные данные позволяют прийти к выводу, что направленность функций клеток макрофагального ряда (усиление/ослабление) во многом зависит от того, концентрация какого из эйкозаноидов в культуральной среде является преобладающей. Преобладание лейкотриенов усиливает пролиферацию клеток, экспрессию рецепторов и освобождение медиаторов, а преобладание простагландинов приводит к противоположному (т. е. ингибирующему) эффекту.

Эти закономерности характерны и для других клеточных субпопуляций иммунной системы. Так, например, при исследовании функциональной активности натуральных киллеров и Т-клеток использование специфических ингибиторов циклооксигеназы или липоксигеназы приводило соответственно либо к усилению, либо к подавлению цитотоксического ответа [29, 56], а также синтеза Ил-2 [24, 19]. Такие же результаты получены и при изучении непосредственного влияния отдельных производных арахидоновой кислоты (лейкотриена B_4 и простагландина E_2) на некоторые функции клеток: синтез Ил-2 и γ -интерферона Т-клетками [44, 61, 9], синтез фактора некроза опухолей моноцитами периферической крови [17, 28], цитотоксический ответ [45, 59] (при этом лейкотриен B_4 усиливал перечисленные функции, а простагландин E_2 подавлял). Таким образом, на сегодняшний день есть основания полагать, что медиаторные эффекты эйкозаноидов на функции клеток системы иммунитета могут зависеть от соотношения концентраций простагландинов и лейкотриенов в клеточном микроокружении.

Рассмотрим с позиций этой концепции некоторые иммунорегуляторные свойства эйкозаноидов. Исторически, изучение этого вопроса началось с изучения регуляции поликлональной продукции иммуноглобулинов и аутоантител. Было установлено, что простагландин E_2 (ПГЕ₂), продуцируемый моноцитами (10^{-8} — 10^{-9} моль/л), способен ингибировать активность супрессорных клеток [6]. Добавление в систему индометацина (карпрофена, пироксикама) приводило в этих опытах к усилению супрессорной активности Т-клеток, что доказывало простагландинзависимый механизм блокады Т-клеток-супрессоров. Кроме того, исследование простагландинзависимой регуляции Т-клеточных популяций *in vivo* показало, что введение индометацина (0,2 мг/мышь) приводило к увеличению общего числа Т-лимфоцитов в селезенке. Особенно увеличивалось число Т-клеток с маркерами $Lyt-1+2+$ и $Lyt-1-2+$ (маркер Т-супрессоров/киллеров). При этом синтез антител угнетался. Введение же простагландина E_2 в дозе 0,2 мг/мышь приводило к увеличению числа Т-клеток с маркером $Lyt-1+2-$ (маркер Т-хелперов) и усилению антителообразования, что говорит о возможном угнетении функций Т-супрессоров под действием ПГЕ₂ *in vivo* [53].

Однако при изучении антигенспецифической продукции антител на различных моделях было показано ее усиление под действием ингибиторов синтеза простагландинов [6], что, разумеется, не могло быть объяснено ингибирующим эффектом ПГЕ₂ на клетки-супрессоры. Более

того, в ряде работ были индуктора неспецифической пролиферации, например, Fischer с соавторами ингибировать пролиферацию чувствительных «коротких» Т-клеток с использованием Конканаваллина А в качестве первого Т-супрессоров более чувствительные связываются с освобожденными активными супрессорными клетками индуцировать Т-клетки в концентрациях в культуре.

Прямой механизм предлагается и для большинства случаев после Wasmuth с соавторами [57], хидоновой кислоты не синтез ПГЕ₂ в 2—3 раз ПГЕ₂ анти-ПГЕ₂ антициркулирующую переливан

Таким образом, для Т-супрессорных клеток по-видимому, лежат, простагландинов на Т-клетки. С другой стороны концентрации ПГЕ₂ в Т-супрессорах в этом классу эйкозаноидов

Данные об участии иммунитета еще более триен B_4 (ЛтВ₄) описывают клетки, чем другие эндогенные, Т-клетки периферической крови подавлять пролиферацию [38, 42]. Причем эти клетки имеют фенотип ОКТ8⁺ (маркер Т-супрессоров) имеют фенотип LtB_4 -зависимую [18].

Однако Rola-Ples: рации ФГА-стимулирующие может быть достаточным Т-лимфоцитов дели было установлено фитоцитов или их супердометацин, наблюдает ток [41, 43]. Иными происходит только в клетках циклооксиген

Таким образом, в культуре лейкоцитов LtB_4 -индуцированной обратный эффект предположить, что рации и медиаторные, в значении в микроокружении

Рассмотрим теперь относительно роли старения. Как уже было отмечено, что с возрастом с

того, в ряде работ было установлено, что ПГЕ₂ может выступать в роли индуктора неспецифических Т-супрессорных клеток [16, 58]. Так, например, Fischer с сотр. [16] показали, что эндогенный ПГЕ₂ может ингибировать пролиферацию лимфоцитов только при наличии радиочувствительных «короткоживущих» Т-лимфоцитов. Именно на моделях с использованием Кон А было установлено, что митогены могут выступать в качестве первого сигнала, который делает предшественники Т-супрессоров более чувствительными к действию ПГЕ₂, после чего последние связываются с небольшими количествами простагландина, освобожденного активированными моноцитами, и превращаются в зрелые супрессорные клетки. Без митогенного сигнала ПГЕ₂ также способен индуцировать Т-клетки-супрессоры, но при значительно больших концентрациях в культуре ($\geq 10^{-7}$ моль/л).

Прямой механизм ПГЕ₂-зависимой индукции Т-клеток-супрессоров предлагается и для трактовки иммуносупрессии, наблюдаемой в большинстве случаев после переливания крови [51, 48]. Как было показано Wauhsack с сотр. [57], переливание крови влияет на метаболизм арахидоновой кислоты перитонеальными макрофагами крыс, увеличивая синтез ПГЕ₂ в 2—3 раза. В то же время нейтрализация эндогенного ПГЕ₂ анти-ПГЕ₂ антителами, а также индометацином, блокирует индуцированную переливанием крови иммуносупрессию [50, 49].

Таким образом, данные, касающиеся участия ПГЕ₂ в индукции Т-супрессорных клеток, противоречивы. В основе этого противоречия, по-видимому, лежат, с одной стороны, зависимость эффекта влияния простагландинов на Т-супрессоры от их концентрации в микроокружении клетки. С другой стороны, нельзя исключить возможность, что разные концентрации ПГЕ₂ оказывают влияние на различные субпопуляции Т-супрессоров в зависимости от чувствительности последних к этому классу эйкозаноидов.

Данные об участии лейкотриенов в регуляции функций системы иммунитета еще более противоречивы. В обзоре Goodwin [18] лейкотриен В₄ (ЛтВ₄) описан как более сильный индуктор Т-супрессорных клеток, чем другие эндогенные гормональные субстанции. Действительно, Т-клетки периферической крови человека, обработанные ЛтВ₄, способны подавлять пролиферацию лимфоцитов во вторичной культуре [38, 42]. Причем эти клетки, как было показано, приобретают фенотип ОКТ8⁺ (маркер Т-супрессоров/киллеров), тогда как их предшественники имеют фенотип ОКТ8⁻. Этот факт непосредственно доказывает возможность ЛтВ₄-зависимой индукции Т-клеток-супрессоров в культуре [18].

Однако Rola-Pleszczynski показал [43], что подавление пролиферации ФГА-стимулированных полиморфноядерных лейкоцитов в культуре может быть достигнуто и с помощью внесения в нее супернатанта культур Т-лимфоцитов после их инкубации с ЛтВ₄. Далее, на этой модели было установлено, что при добавлении ЛтВ₄-обработанных Т-лимфоцитов или их супернатанта во вторичную культуру, содержащую индометацин, наблюдается не подавление, а усиление пролиферации клеток [41, 43]. Иными словами, подавление пролиферации лейкоцитов происходит только при условии нормального функционирования в этих клетках циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Таким образом, эндогенный синтез простагландинов во вторичной культуре лейкоцитов является, по-видимому, обязательным звеном в ЛтВ₄-индуцированной иммуносупрессии, а так как без него наблюдается обратный эффект (усиление пролиферации лейкоцитов), то можно предположить, что регуляторные эффекты эйкозаноидов, так же как и медиаторные, в значительной мере зависят от баланса их концентраций в микроокружении клетки.

Рассмотрим теперь некоторые факты, накопленные к сегодняшнему дню относительно роли простагландинов в изменении иммунитета при старении. Как уже было сказано, они очень противоречивы. Установлено, что с возрастом спектр простагландинсинтезирующих ферментов в

тканях изменяется. Именно на клетках печени крыс было показано нарастание при старении активности ферментов эндогенного синтеза ПГЕ₂ [36]. Однако при изучении биосинтеза ПГЕ₂ и тромбоксана А₂ моноцитами периферической крови молодых и старых людей различий не обнаружено [8].

Определение уровня ПГЕ₂ в гомогенатах селезенки крыс разного возраста показало увеличение этого показателя у 24-месячных крыс по сравнению с 3-месячными [34]. При этом пролиферативный ответ спленцитов на митогены у старых крыс был сильно снижен. Вполне возможно, что это снижение является простагландинзависимым, так как увеличение количества витамина Е в рационе старых крыс (которое снижает синтез ПГЕ₂) приводит к увеличению пролиферативного ответа на ЛПС и Кон А клетками старых животных в 2—3 раза. Этому предположению в какой-то мере противоречит работа Licastro с соотр. [30], где при добавлении в культуру ФГА-стимулированных клеток ПГЕ₂ (10⁻⁸—10⁻⁶ моль/л) наблюдалось не ожидаемое подавление, а усиление пролиферации спленцитов старых мышей. Однако добавление в эти культуры индометацина все-таки приводило к усилению пролиферативного ответа клеток. А так как введенный в культуру индометацин блокирует эндогенный синтез простагландинов, особенно ПГЕ₂, и, соответственно, индукцию простагландинзависимых Т-клеток-супрессоров, авторы сделали вывод об увеличении активности этой субпопуляции при старении.

Таким образом, накопившиеся в настоящее время факты позволяют предполагать простагландинзависимую иммуносупрессию в качестве одного из факторов активного угнетения иммунитета в старом организме. Весьма интригующей в связи с этим представляется гипотеза о хроническом накоплении в онтогенезе простагландинзависимых антиген-неспецифических Т-клеток-супрессоров. Действительно, хроническая аутоиммунизация с последующим образованием иммунных комплексов может приводить к раздражению макрофагального звена и к увеличению синтеза простагландинов с последующей индукцией Т-супрессоров. Отнюдь не исключено до настоящего времени участие в регуляции скорости такой индукции лейкотриенов. Возможно даже, что именно от соотношения продукции этих медиаторов, которое, как мы обсудили выше, имеет огромное значение для регуляторных и для эффекторных функций лимфоцитов, и зависит темп активного угнетения иммунных реакций организма с возрастом. Вопрос приобретает еще большее звучание, если учесть, что нарастание аутоиммунизации с возрастом прямо обусловлено процессом саморазрушения организма (т. е. процесса, который лежит в основе старения).

Однако на этом пути еще много проблем. Главное, конечно, заключается в том, чтобы понять место простагландинзависимой иммуносупрессии в огромном комплексе механизмов старческих изменений иммунитета. Цель вполне конкретная — ответить на вопрос: так можно ли, используя весь имеющийся в настоящее время арсенал воздействий на простагландинсинтезирующее звено, хотя бы в перспективе добиться удовлетворительной коррекции иммунитета у старых людей.

A. I. Kharazi, I. N. Pishel

ROLE OF ARACHIDONIC ACID METABOLITES IN IMMUNOGERONTOLOGY

The most eminent accessible results of few last decades concerning the significance of the arachidonic acid metabolites (AAM) for the cell function are summarized in the review. The importance of such substances for the immune system is also emphasized. The AAM (especially PGE₂) implication in the process of non-specific T cell induction is discussed in detail.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко Г. М., Губрий И. Возраст // Бюл. эксперим.
2. Громыкина Н. Ю., Пове стагландин Е в процесс старых мышей // Онтоген
3. Abdellatif A. A. Introduction // Mechanisms of sig Liss, Inc., 1987. — P. 115—
4. Cahill J., Hopper K. E. In presses lymphocyte activation enteritis infection // Int.
5. Cameron D. J., O'Brian P. tumor cytotoxicity in con phages of breast cancer pa
6. Ceuppens J. L., Goodwin prostaglandin E // Prosta lish. 1985. — P. 99—121.
7. Chang J., Gilman S. C., L chondrocytes: possible sig 136, N 4. — P. 1283—1289.
8. Chiricolo M., Bartolini G., thesis in resting and acti tology. — 1986. — 32, N 2.—
9. Chonaib S., Welte K., Mer tinct pathways of T lymph down-regulation of transi P. 1172—1179.
10. Conti P., Cifone M. G., Al polymorphonuclear leukocy nant interleukin 1 // Prosta
11. Crutchley D. J. Effects of i activity in human monocy P. 179—184.
12. Dinarello C. A., Bishai J., I inhibitors on the in vitro activating factor (IL-1) // I
13. Emilsson A., Sundler R. E diester- and zymosan-indi macrophages // Biochim. et
14. Emilsson A., Wijkander J., tidylinositol and mobilizati with induction by phorb 690.
15. Ferreri N. R., Howland W. and prostaglandin E₂ from and Ig E // J. Immunol. —
16. Fischer A., Durandy A., G nonspecific T lymphocyte 1455.
17. Gagnon L., Fillon L., Rola factor production by hum 6258.
18. Goodwin J. S. Regulation 1986. — 5, N 1. — P. 233—24
19. Goodwin J. S., Atluru D., cocorticoids. Inhibition of 1 cortisone is reversed by leu 1250.
20. Hokin L. E., Dixon J. F., Re sitide signalling system wi arachidonate // Mechanisms tors. — A'an. R. Liss, Inc, 19
21. Imagawa D. K., Osifchin A formation of oxygenated di of channel formation // J. In
22. Imboden J. B. The regulati Immunol. Today. — 1988. —
23. Johnson H. M., Russell J. I and its metabolites in int P. 3053—3057.
24. Kato K., Koshihara Y., Mu leukin 2 production in the Med. — 1986. — 22, N 3. — P.
25. Kleiberger S. R., Kolbe J.,

1. Бутенко Г. М., Губрий И. Б. Первичный иммунный ответ у парабionтов разного возраста // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 89, № 4.— С. 435—437.
2. Громыкина Н. Ю., Повещенко А. Ф., Колесникова С. М., Козлов В. А. Роль простагландина Е в процессе формирования неспецифических клеток супрессоров у старых мышей // Онтогенез.— 1987.— № 1.— С. 88—91.
3. Abdellatif A. A. Introduction—cyclic nucleotides and inositol phospholipids metabolism // Mechanisms of signal transduction by growth factors.— New York: Alan R. Liss, Inc., 1987.— P. 115—119.
4. Cahill J., Hopper K. E. Immunoregulation by macrophages. III. Prostaglandin E suppresses lymphocyte activation but not macrophage effector function during *Salmonella enteritidis* infection // Int. J. Immunopharmacol.— 1984.— 6, N 1.— P. 9—17.
5. Cameron D. J., O'Brian P. Relationship of the suppression of macrophage mediated tumor cytotoxicity in conjunction with secretion of prostaglandin from the macrophages of breast cancer patients // Ibid.— 1982.— 4, N 2.— P. 445—450.
6. Ceuppens J. L., Goodwin J. S. Control of antibody and autoantibody production by prostaglandin E // Prostaglandins and immunity.— Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1985.— P. 99—121.
7. Chang J., Gilhan S. C., Lewis A. J. Interleukin 1 activates phospholipase A₂ in rabbit chondrocytes: possible signal for interleukin 1 action // J. Immunology.— 1986.— 136, N 4.— P. 1283—1289.
8. Chiricolo M., Bartolini G., Orlandi M. et al. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis in resting and activated platelet-free monocytes from aged subjects // Gerontology.— 1986.— 32, N 2.— P. 69—74.
9. Chonaib S., Welte K., Mertelsmann R., Dupont Bo. Prostaglandin E₂ acts at two distinct pathways of T lymphocyte activation: inhibition of interleukin 2 production and down-regulation of transferrin receptor expression // J. Immunol.— 1985.— 135, N 2.— P. 1172—1179.
10. Conti P., Cifone M. G., Alesse E. et al. In vitro enhanced thromboxane B₂ release by polymorphonuclear leukocytes and macrophages after treatment with human recombinant interleukin 1 // Prostaglandins.— 1986.— 32, N 1.— P. 111—116.
11. Crutchley D. J. Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism on thromboxan activity in human monocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1984.— 119, N 1.— P. 179—184.
12. Dinarello C. A., Bishai I., Rosenwasser L. J., Coceani F. The influence of lipoxygenase inhibitors on the in vitro production of human leukocytic pyrogen and lymphocyte activating factor (IL-1) // Int. J. Immunopharmacol.— 1984.— 6, N 1.— P. 43—50.
13. Emilsson A., Sundler R. Evidence for a catalytic role of phospholipase A in phorbol diester- and zymosan-induced mobilization of arachidonic acid in mouse peritoneal macrophages // Biochim. et Biophys. Acta.— 1986.— 876, N 2.— P. 533—542.
14. Emilsson A., Wijkander J., Sundler R. Diacylglycerol induces deacylation of phosphatidylinositol and mobilization of arachidonic acid in mouse macrophages. Comparison with induction by phorbol diester // Biochem. J.— 1986.— 239, N 3.— P. 685—690.
15. Ferreri N. R., Howland W. C., Spiegelberg H. L. Release of leukotrienes C₄ and B₄ and prostaglandin E₂ from human monocytes stimulated with aggregated Ig G, Ig A and Ig E // J. Immunol.— 1986.— 136, N 11.— P. 4188—4194.
16. Fischer A., Durandy A., Griscelli C. Role of prostaglandin E₂ in the induction of nonspecific T lymphocyte suppressor activity // Ibid.— 1981.— 126, N 4.— P. 1452—1455.
17. Gagnon L., Fillon L., Rola-Pleszczynski M. Leukotriene B₄ augments tumor necrosis factor production by human monocytes // Fed. Proc.— 1987.— 46, N 11.— P. 6253—6258.
18. Goodwin J. S. Regulation of T cell activation by leukotriene B₄ // Immunol. Res.— 1986.— 5, N 1.— P. 233—248.
19. Goodwin J. S., Atluru D., Sierakowski S., Lianos E. A. Mechanism of action of glucocorticoids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B₄ // J. Clin. Invest.— 1986.— 77, N 3.— P. 1244—1250.
20. Hokin L. E., Dixon J. F., Reichman M., Secar M. C. Biochemical aspects of phosphoinositide signalling system with special emphasis on the inositol cyclic phosphates and arachidonate // Mechanisms of Signal Transduction by Hormones and Growth Factors.— Alan R. Liss, Inc., 1987.— P. 149—159.
21. Imagawa D. K., Osifchin N. E., Ramm L. F. et al. Release of arachidonic acid and formation of oxygenated derivatives after complement attack on macrophages: role of channel formation // J. Immunol.— 1986.— 136, N 12.— P. 4637—4642.
22. Imboden J. B. The regulation of intracellular signals during lymphocyte activation // Immunol. Today.— 1988.— 9, N 1.— P. 17—18.
23. Johnson H. M., Russell J. K., Torres B. A. Second messenger role of arachidonic acid and its metabolites in interferon- γ production // J. Immunol.— 1986.— 137, N 10.— P. 3053—3057.
24. Kato K., Koshihara Y., Murota S. Contribution of lipoxygenase metabolites to interleukin 2 production in the early phase of lymphocyte activation // Prostagland. Leuk. Med.— 1986.— 22, N 3.— P. 301—313.
25. Kleeberger S. R., Kolbe J., Adkinson N. F. et al. Central role of cyclooxygenase in

- the response of canine peripheral airways to antigen // *J. Appl. Physiol.*—1986.—61, N 4.—P. 1309—1316.
26. Kozumbo W. J., Harris D. T., Gromkowski S. et al. Molecular mechanisms involved in T cell activation. II. The phosphatidylinositol signal-transducing mechanism mediates antigen-induced lymphokine production but not interleukin 2 induced proliferation in cloned cytotoxic T lymphocytes // *J. Immunol.*—1987.—138, N 2.—P. 606—612.
 27. Kunkel S. L., Chensue S. W., Plewa M., Higashi G. I. Macrophage function in the *Schistosoma mansoni* egg-induced pulmonary granuloma. Role of arachidonic acid metabolites in macrophage Ia antigen expression // *Amer. J. Pathol.*—1984.—114, N 1.—P. 240—249.
 28. Kunkel S. L., Wiggins R. C., Chensue S. W., Larrick J. Regulation of macrophage tumor necrosis factor production by prostaglandin E₂ // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—137, N 1.—P. 404—411.
 29. Leung K. H., Margot M. Ip. Regulation of rat natural killing. II. Inhibition of cytotoxicity and activation by inhibitors of lipoxygenase: possible role of leukotrienes // *Cell Immunol.*—1986.—100, N 2.—P. 474—485.
 30. Licastro F., Walford R. L. Effects exerted by prostaglandins and indomethacin on the immune response during aging // *Gerontology.*—1986.—32, N 1.—P. 1—10.
 31. Lim L. K., Hunt N. H., Weidemann M. J. Reactive oxygen production, arachidonate metabolism and cyclic AMP in macrophages // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1983.—114, N 2.—P. 549—555.
 32. Makinodan T., Heidrick M. L., Nordin A. A. Immunodeficiency and autoimmunity in aging // *Immunodeficiency in man and animals.*—Sunderland: Sinauer Associates Inc., 1975.—P. 193—198.
 33. Meade C. J., Turner G. A., Bateman P. E. The role of polyphosphoinositides and their breakdown products in A23187-induced release of arachidonic acid from rabbit polymorphonuclear leucocytes // *Biochem. J.*—1986.—238, N 2.—P. 425—436.
 34. Meydani S. N., Meydani M., Verdon C. P. et al. Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E₂ synthesis and enhances the immune response of aged mice // *Mech. Age Dev.*—1986.—34, N 2.—P. 191—203.
 35. Musch M. W., Siegel M. I. Antigenic stimulated release of arachidonic acid, lipoxygenase activity and histamine release in a cloned murine mast cell MC9 // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1985.—126, N 1.—P. 517—525.
 36. Park S. W., Ueno R., Hayaishi O. Prostaglandin synthesizing enzyme activities of hepatocytes and nonhepatocytes in rat liver as a function of age // *Biochem. Int.*—1986.—13, N 5.—P. 827—834.
 37. Parnham M. J., Bittner C., Winkelmann J. Chemiluminescence from mouse resident macrophages: characterization and modulation by arachidonate metabolites // *Immunopharmacology.*—1983.—5, N 1.—P. 277—291.
 38. Payan D. G., Missirlian-Bastian A., Goetzl E. J. Human T lymphocyte subset specificity of the regulatory effects of leukotriene B₄ // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—1984.—81, N 3.—P. 3501—3506.
 39. Pfannkuche H.-J., Kaefer V., Resch K. A possible role of protein kinase C in regulating prostaglandins synthesis of mouse peritoneal macrophages // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—139, N 2.—P. 604—612.
 40. Proust J. J. Signal transduction, lymphokine production, receptor expression and the immunology of aging // *Review Biol. Res. Aging.*—1987.—3.—P. 139—147.
 41. Rola-Pleszczynski M. Differential effects of leukotriene B₄ on T4⁺ and T8⁺ lymphocyte phenotype and immunoregulatory functions // *J. Immunol.*—1985.—135, N 3.—P. 1357—1363.
 42. Rola-Pleszczynski M., Borgeat P., Sirois P. Leukotriene B₄ induces human suppressor lymphocytes // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1982.—108, N 3.—P. 1531—1537.
 43. Rola-Pleszczynski M., Bouvrette L., Gingras D., Girard M. Identification of γ -interferon as the lymphokine, that mediates leukotrien B₄-induced immunoregulation // *J. Immunol.*—1987.—139, N 2.—P. 513—517.
 44. Rola-Pleszczynski M., Chavaille P.-A., Lemaire I. Stimulation of interleukin 2 and interferon gamma production by leukotriene B₄ in human lymphocyte cultures // *Prostagland. Leuk. Med.*—1986.—23, N 2/3.—P. 207—211.
 45. Rola-Pleszczynski M., Cagnon L., Sirois P. Leukotriene B₄ augments human natural cytotoxic cell activity // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1983.—113, N 2.—P. 531—537.
 46. Schenkein H. A. LPS-stimulated release of prostaglandin E and thromboxane B₂ from the U937 cell line // *Cell Immunol.*—1986.—102, N 2.—P. 307—315.
 47. Schnyder J., Dewald B., Baggiolini M. Effects of cyclooxygenase inhibitors and prostaglandin E₂ on macrophage activation in vitro // *Prostaglandins.*—1981.—22, N 2.—P. 411—421.
 48. Shelby J. The role of eicosanoids in the transfusion effect // *Transplant. Proc.*—1988.—20, N 6.—P. 1217—1221.
 49. Shelby J., Ives M. M., Freeman T. R. Effect of restricting prostaglandin E availability on the host-v-graft response in mice // *Transplant. Proc.*—1988.—20, N 1, Suppl. 1.—P. 316—317.
 50. Shelby J., Marushack M. M., Nelson E. W. Prostaglandin production and suppressor cell induction in transfusion-induced immune suppression // *Transplantation.*—1987.—43, N 1.—P. 113—117.

51. Shelby J., Wakely E., Cori fused mouse heart recipient
52. Sicard R. E. Hormones, for intercellular communication P. 269—272.
53. Taniguchi K., Koga Y., Ka population by the prostaglandin 14, N 4.—P. 195—203.
54. Uglesity A., Kreisberg J., rat kidney mesangial cell Prostagland. Leuk. Med.—
55. Vercammen C., Ceuppens after crosslinking of the step of the activation process
56. Villa M. L., Valenti F., A lipo-oxygenase inhibitors //
57. Waymack J. P., MD, Gall immune function: III. Altered Surg.—1987.—122, N 1.—
58. Webb D. R., Nowowiejski prostaglandin synthesis: 1986.—63, N 2.—P. 321—
59. Wolf M., Droege W. Inhibition of interleukin 2 //
60. Yunis E. J., Greenberg L. N 4.—P. 2017—2019.
61. Zlotnik A., Shimonkevitz I. gamma-interferon induction of interleukin 2 production // P. 154—166.

Ин-т геронтологии АМН СССР

УДК 612.4.018

П. М. Павлюк

Современные представления о механизме действия на углеводный обмен

Глюкагон играет важную роль в организме человека в большинстве случаев влияя на течение наиболее важных процессов в печени, этих тканей усиливает глюконеогенез и распад глюкагона на клетки специфическим мембранным пострецепторным механизмом, цАМФ-зависимых регуляторных белков [1].

Рецепторы для глюкагона у многих органов и тканей плазматических мембран. Их химическая характеристика — 6,3 нм электрофорезе в полиакриламидном геле. Рецептор глюкагона и инсулина — 63 000 Д [28, 34], рецептора. Связывание

51. *Shelby J., Wakely E., Corry R. J.* Suppressor cell induction in donor specific trans-fused mouse heart recipients // *Surgery*.— 1984.— 96, N 1.— P. 296—299.
52. *Sicard R. E.* Hormones, neurosecretions, and growth factors as signal molecules for intercellular communication // *Develop. Comparative. Immunol.*— 1986.— 10, N 1.— P. 269—272.
53. *Taniguchi K., Koga Y., Kato M., Nomoto K.* The in vivo regulation of splenic T cell population by the prostaglandin-mediated system // *J. Clin. Lab. Immunol.*— 1984.— 14, N 4.— P. 195—203.
54. *Uglesity A., Kreisberg J. I., Levin L.* Stimulation of arachidonic acid metabolism in rat kidney mesangial cells by bradykinin, antidiuretic hormone and their analogues // *Prostagland. Leuk. Med.*— 1983.— 10, N 1.— P. 83—93.
55. *Vercammen C., Ceuppens J. L.* Prostaglandin E₂ inhibits human T cell proliferation after crosslinking of the CD3-Ti complex by directly affecting T cells at an early step of the activation process // *Cell Immunol.*— 1987.— 104, N 1.— P. 24—36.
56. *Villa M. L., Valenti F., Mantovani M.* Modulation of natural killing by cyclo- and lipo-oxygenase inhibitors // *Immunology*.— 1988.— 63, N 1.— P. 93—97.
57. *Waymack J. P., MD, Gallon L., Barcelli U. MD et al.* Effect of blood transfusions on immune function: III. Alterations in macrophage arachidonic acid metabolism // *Arch. Surg.*— 1987.— 122, N 1.— P. 56—62.
58. *Webb D. R., Nowowiejski I.* Control of suppressor cell activation via endogenous prostaglandin synthesis: the role of T cells and macrophages // *Cell Immunol.*— 1986.— 63, N 2.— P. 321—326.
59. *Wolf M., Droege W.* Inhibition of cytotoxic responses by prostaglandin E₂ in the presence of interleukin 2 // *Cell Immunol.*— 1982.— 72, N 2.— P. 286—293.
60. *Yunis E. J., Greenberg L. J.* Immunopathology of aging // *Fed. Proc.*— 1974.— 33, N 4.— P. 2017—2019.
61. *Zlotnik A., Shimonkevitz R., Kappler J., Marrack P.* Effect of prostaglandin E₂ on the gamma-interferon induction of antigen-presenting ability in P388D1 cells and on interleukin 2 production by T cell hybridomas // *Cell Immunol.*— 1985.— 90, N 1.— P. 154—166.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

УДК 612.4.018

П. М. Павлюк

Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен

Глюкагон играет важную роль в регуляции различных сторон обмена веществ в организме человека и многих животных, оказывая в большинстве случаев влияние, противоположное влиянию инсулина. В настоящее время наиболее детально изучено действие глюкагона на обменные процессы в печени, мышцах и жировой ткани. Глюкагон в клетках этих тканей усиливает протеолиз и липолиз, а в печени индуцирует глюконеогенез и распад гликогена. В общих чертах механизм действия глюкагона на клетки подобен таковому инсулина: взаимодействие со специфическим мембранным рецептором и реализация эффектов по нескольким пострецепторным путям, важнейшим из которых является, по-видимому, цАМФ-зависимое фосфорилирование ферментативных и регуляторных белков [17, 34, 39, 44, 58].

Рецепторы для глюкагона выявлены в плазматических мембранах клеток у многих организмов [27, 34, 39, 58]. Солюбилизованные из плазматических мембран рецепторы глюкагона имеют следующие физико-химические характеристики: коэффициент седиментации — 4,3 S, радиус Стокса — 6,3 нм и молекулярную массу — 119 000 Д, хотя при электрофорезе в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях рецептор глюкагона имеет значительно меньшую молекулярную массу — 63 000 Д [28, 34], что указывает на субъединичное строение этого рецептора. Связывание глюкагона с мембранными рецепторами может