

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

# **МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

Методическая разработка для самостоятельной работы  
студентов лечебного и педиатрического факультетов

Москва  
2006

Медиаторы воспаления. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. **Г.В. Порядина**, - М., 2006

Данные разработки предназначены для работы студентов как в аудитории, так и внеаудиторное время и направлены на изучение современных представлений о медиаторах воспаления, их роли в развитии воспалительного процесса.

Составитель проф. **Ю.С. Свердлов**.

Подготовка издания доцент **Н.Л.Богущ**, проф. **Ж.М. Салмаси**

Под редакцией проф. **Г.В. Порядина**.

Рецензент: зав. каф. норм. физиологии РГМУ проф. В.М. Смирнов

©Российский государственный медицинский университет, 2006

## **ВВЕДЕНИЕ**

Воспаление - тема, которой принадлежит центральное место в курсе общей патофизиологии. Понимание механизмов воспаления - ключ к пониманию патогенеза многих болезней человека .

Современные успехи в изучении воспаления связаны прежде всего с исследованиями разнообразных химических веществ, управляющих течением воспаления. Между тем имеющиеся в распоряжении студентов учебники по патофизиологии сильно устарели и поэтому не содержат сведений о большинстве известных теперь важнейших медиаторов воспаления.

Цель настоящего пособия - дать краткую характеристику этим медиаторам, объяснить их роль в воспалительных реакциях и тем самым облегчить студентам изучение механизмов воспаления. Следует однако специально подчеркнуть, что пособие не содержит систематического описания всего хода воспалительного процесса и по этому им, конечно, нельзя ограничиться при изучении всей темы "Воспаление".

Изучив материалы методической разработки студент должен уметь:

- объяснить устно и письменно понятие "медиаторы воспаления";
- классифицировать медиаторы воспаления;
- назвать основные преформированные медиаторы воспаления, указать источник их возникновения, объяснить их роль в развитии сосудистой реакции при воспалении;
- назвать пути образования основных вновь образующихся медиаторов воспаления, объяснить их роль в развитии сосудистых реакций при воспалении;
- назвать медиаторы, участвующие в развитии общего ответа организма на повреждение - в "ответе острой фазы", указать источник этих медиаторов, перечислить их основные биологические эффекты.

## **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

**Воспаление** - *типический патологический процесс, местный ответ сложных организмов на повреждение, в ходе которого осуществляется переход белков плазмы и лейкоцитов крови из микроциркуляторных сосудов в очаг повреждения.*

Повреждение может быть вызвано разными факторами. Однако характер воспалительного ответа в известной мере не зависит от качества повреждающего стимула. Воспаление развивается по своим собственным (внутренним) законам. Это объясняется тем, что весь ход воспалительного процесса управляется, в основном, эндогенными химическими веществами, которые появляются в очаге повреждения. Вещества эти называются медиаторами (посредниками) воспаления. Ниже дана краткая характеристика некоторых важнейших и наиболее изученных медиаторов воспаления. При этом следует помнить, что вещества, о которых здесь идет речь, составляют лишь небольшую часть длинного перечня медиаторов воспаления.

### Источники медиаторов воспаления

Источниками медиаторов воспаления могут быть:

- белки крови и межклеточной жидкости;
- клетки, в том числе все клетки крови, клетки соединительной ткани, нервные клетки, другие клетки;
- неклеточные элементы соединительной ткани.

### Химическая природа медиаторов воспаления

Роль медиаторов воспаления выполняют:

- моноамины;
- липиды;
- пептиды;
- нуклеозиды и нуклеотиды;
- белки;
- протеогликаны.

### **Преформированные и вновь образующиеся медиаторы**

Часть потенциальных медиаторов воспаления образуется специальными клетками постоянно, заблаговременно, в отсутствие всякого повреждения. Эти медиаторы накапливаются в определенных “хранилищах”, например, в гранулах тучных клеток, и высвобождаются тотчас после возникновения повреждения. Их называют “преформированными медиаторами”. (типичный пример - гистамин). Другие медиаторы образуются “ex tempore” в ответ на повреждение. Это так называемые “вновь образующиеся” медиаторы. (Типичный пример - простагландины).

Гистамин - Моноамин гистамин - продукт декарбоксилирования аминокислоты гистидина (рис 1). Главный источник гистамина при воспалении у человека - тучные клетки тканей и базофилы крови.

Как тучные клетки, так и базофилы - высокоспециализированные клетки, содержащие большое число гранул - округлых, ограниченных мембраной структур, основу которых составляет протеогликановый матрикс. В тучных клетках соединительной ткани человека роль протеогликанового матрикса выполняет гепарин, в базофилах - хондроитин 4-сульфат.

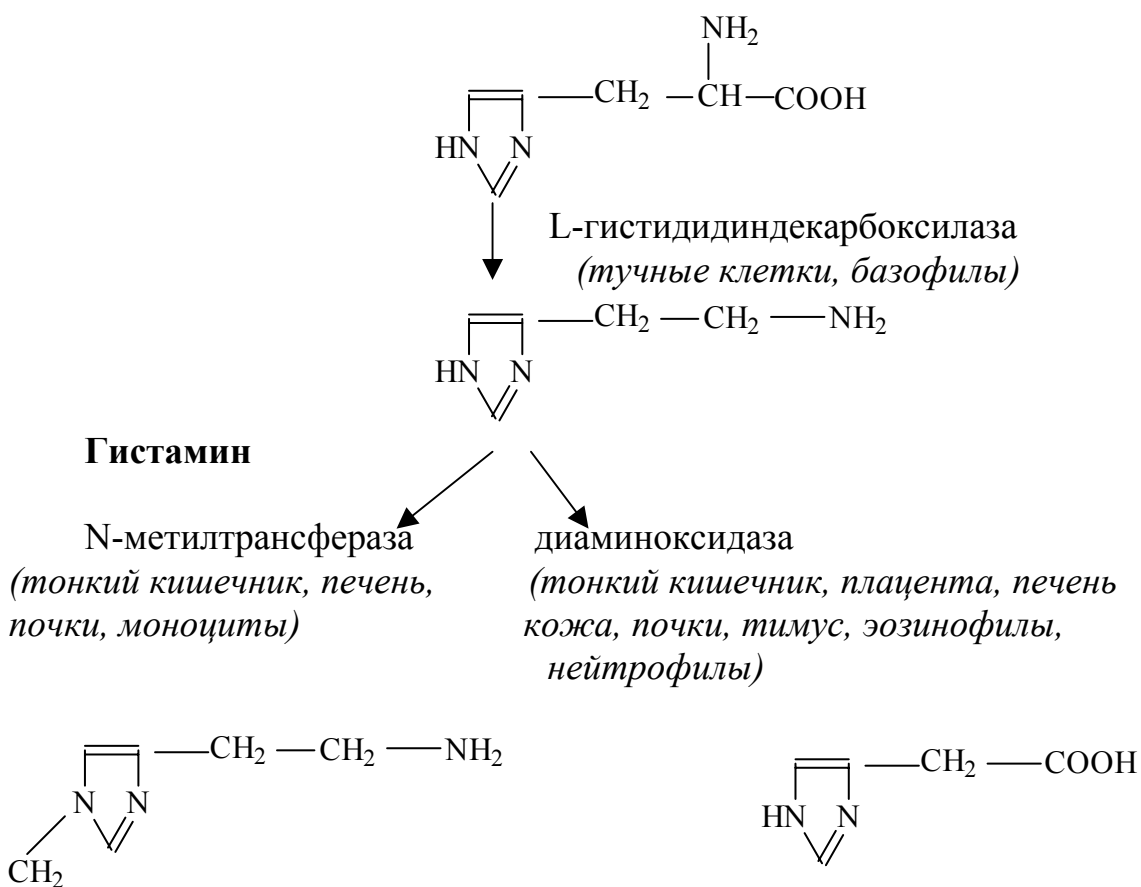
Внутри гранул, в среде с низким рН, содержатся в преформированном виде биологически активные вещества, в том числе и гистамин, который удерживается кислыми группами гранулярного матрикса с помощью ионной связи. На долю гистамина приходится около 10% сухой массы гранул тучных клеток.

Значительная часть тучных клеток сосредоточена в коже, в слизистых оболочках верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов, где они располагаются вокруг мелких кровеносных и лимфатических сосудов и в местах скопления нервных окончаний.

Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов есть сложный процесс, тесно связанный с изменением их гранулярного аппарата - с дегрануляцией. По результатам морфологических исследований, дегрануляция одних гистамин-содержащих клеток, например тучных клеток кожи человека, обусловлена выбросом интактных гранул вместе со всем их содержимым во

внечелочную среду. Дегрануляция других клеток, например тучных клеток слизистой носа и легких, обусловлена слиянием мембран отдельных гранул друг с другом и с цитоплазматической мембраной. В результате образуются сообщающиеся с внешней средой каналы, через которые солюбилизованное содержимое гранул диффундирует во внечелочное пространство. Во внечелочной среде, pH которой значительно выше чем внутри гранул, гистамин становится свободно растворимым и легко диффундирует из места своего высвобождения. Дегрануляция тучных клеток и базофилов может быть вызвана различными стимулами (таблица 1).

### Гистидин



**Рисунок 1.** Синтез и распад гистамина.

От 50 до 70% свободного гистамина преобразуется (метаболизируется) N-метилтрансферазой в N-метилгистамин. Фермент N-метилтрансфераза содержится в тонком кишечнике, печени, почках, в других органах, в лейкоцитах. Остальной гистамин метаболизируется диаминоксидазой (гистаминазой) в имидазолуксусную кислоту. Значительные количества гистаминазы содержатся в слизистой кишечника, в плаценте, печени, тимусе, эозинофилах, нейтрофилах.

Действие гистамина на клетки-мишени реализуется через специальные рецепторы. Различают 2 типа гистаминовых рецепторов: H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub>. Некоторые фармакологические различия гистаминовых рецепторов даны в таблице 2.

Функциональные последствия активации гистаминовых рецепторов - в таблице 3.

Таблица 1.

**Факторы, вызывающие дегрануляцию тучных клеток**

Иммуноглобулины класса Е (после фиксации антигена)
Фрагменты комплемента (С3а, С5а)
Нейропептиды (вещество Р, нейротензин)
АТФ
Физические стимулы (вибрация, нагревание, охлаждение)
Факторы, высвобождаемые клетками, участвующими в воспалении: нейтрофилами, лимфоцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками, эозинофилами, макрофагами легких.

Таблица 2

**Агонисты и антагонисты гистаминовых рецепторов**

<b>H<sub>1</sub>-агонисты</b>	<b>H<sub>2</sub>-агонисты</b>
2-метилгистамин	4-метилгистамин
2-(пиридил)этиламин (2РЕА)	Димаприт
2-3-тиазолил/этиламин	
<b>H<sub>1</sub>-антагонисты</b>	<b>H<sub>2</sub>-антагонисты</b>
Мепирамин	Буримаамид
Дифенгидрамин	Циметидин
Хлорфенирамин	Ранитидин

Таблица 3.

**Последствия активации гистаминовых рецепторов у человека**

Рецептор	Эффект
H <sub>1</sub>	Сокращение гладких мышц (в том числе мышц бронхиол и желудочно-кишечного тракта); Увеличение сосудистой проницаемости, прежде всего посткапиллярных венул; Увеличение содержания цГМФ в клетках-мишенях; Кожный зуд; Стимуляция образования простагландинов; Укорочение времени проведения по атриовентрикулярному узлу; Раздражение чувствительных окончаний блуждающего нерва в воздухоносных путях;
H <sub>2</sub>	Секреция соляной кислоты в желудке; Увеличение секреции слизи эпителием воздухоносных путей; Увеличение содержания цАМФ в клетках-мишенях; Сокращение мышц пищевода;
H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>	Гипотензия; Покраснения кожи; Головная боль; Тахикардия.

Гистамин обнаруживается в очаге воспаления по существу одновременно с возникновением повреждения. Вызывает расширение микроциркуляторных сосудов, увеличивает их проницаемость, стимулирует окончания болевых нервов. Таким образом, гистамин “запускает” острый воспалительный ответ.

Участие гистамина в развитии воспаления очевидно при многих болезнях человека, но, в особенности, при аллергических болезнях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. таблицу 4).

Таблица 4.

**Патологические процессы, протекающие с участием гистамина**

<b>Процесс</b>	<b>Болезни, при которых он обнаруживается</b>
Увеличенная сосудистая проницаемость	Ринит, астма, крапивница, анафилаксия
Сокращение гладкой мускулатуры	Бронхиальная астма
Зуд	Крапивница, экзема, ринит
Расширение микроциркуляторных сосудов	Крапивница, анафилаксия
Увеличенная секреция слизи	Астма, ринит
Увеличенная желудочная секреция	Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки
Гипотензия, шок	Анафилаксия
Тахикардия	Анафилаксия
Торможение функций Т-клеток	Приобретенная агаммаглобулинемия
Увеличение содержания циклических нуклеотидов, повышенный синтез простагландинов	Астма, ринит

Выше указывали, что появление гистамина в очаге воспаления тесно связано с дегрануляцией тучных клеток. Однако внутри гранул тучных клеток и базофилов содержатся помимо гистамина еще и другие вещества - медиаторы воспаления. Кроме того, сам процесс дегрануляции стимулирует синтез новых медиаторов, источником которых служат липиды мембран активированных тучных клеток и базофилов. Перечень важнейших преформированных и вновь образующихся медиаторов, секретизируемых активированными тучными клетками и базофилами приведен в таблице 5. Рассмотрим действие продуцируемых тучными клетками и базофилами отличных от гистамина биологически-активных веществ более подробно.

Протеазы

Внутригранулярные протеазы составляют значительную часть общего белка тучных клеток. Их участие в воспалении обосновывается тем, что применение ингибиторов протеаз заметно снижает повреждение тканей, сопро-

вождающее дегрануляцию тучных клеток. Внутригранулярные протеазы, к числу которых принадлежат триптаза и химаза, осуществляют переваривание базальной мембраны кровеносных сосудов, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, расщепляют протеогликаны соединительной ткани, способствуя эмиграции лейкоцитов, расщепляют продукты распада клеток, активируют факторы роста, способствуют заживлению тканей. В экспериментах “ин витро” показана способность протеаз расщеплять такие протеины плазмы как ангиотензин I и C3 компонент комплемента. В условиях “ин vivo” это может приводить к образованию вазоактивных метаболитов.

**Таблица 5.**

**Медиаторы тучных клеток и базофилов**

<b>Медиаторы</b>	<b>Биологическое действие</b>
<i>Внутригранулярные, преформированные</i>	
Гистамин	Вазодилатация, увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов, кожный зуд, бронхоспазм, увеличенная секреция слизи.
Протеазы	Разрушение базальной мембраны кровеносных сосудов, генерация вазоактивных метаболитов комплемента и ангиотензина
Гепарин	Образование комплекса с протеазами, предупреждение свертывания крови
Фактор хемотаксиса для эозинофилов(ФХЭ-А)	Хемотаксис эозинофилов
Фактор хемотаксиса для нейтрофилов (ФХН)	Хемотаксис нейтрофилов
<i>Вновь образующиеся из клеточных мембран</i>	
Простагландин D <sub>2</sub>	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Лейкотриены C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Агрегация пластинок, увеличение сосудистой проницаемости, бронхоспазм, хемотаксис лейкоцитов

Протеогликаны

Характерная метахроматическая окраска тучных клеток и базофилов основными анилиновыми красителями обусловлена присутствием в них гранул протеогликанов. Протеогликаны имеют протеиновый сердечник, содержащий множество последовательностей серин-глицин, с которыми связаны ковалентно гликозаминогликановые боковые цепи, состоящие из повторяющихся сульфатированных дисахаридов. В тучных клетках соединительной

ткани человека доминирующим протеогликаном является *гепарин*, в тучных клетках слизистых в базофилах - хондроитинсульфаты.

Молекула гепарина содержит несколько сотен сульфатных групп, что делает ее наиболее негативно заряженной молекулой в организме. В тучных клетках гепарин образует матрикс секреторных гранул, к которому с помощью ионной связи прикреплены многие преформированные, положительно заряженные медиаторы, в том числе гистамин и протеазы. Высвобождаясь из тучных клеток вместе с гистамином и другими медиаторами, гепарин оказывает противосвертывающее действие. Кроме того он способен тормозить активность некоторых лизосомальных ферментов, содействовать прикреплению фибронектина к фибробластам, стимулировать миграцию клеток капиллярного эндотелия.

Замечательная особенность протеогликанов - устойчивость к разрушающему действию протеолитических ферментов. Поскольку протеазы гранул тучных клеток остаются в связи с протеогликанами и после дегрануляции, протеогликаны не только препятствуют интенсивной диффузии протеаз за пределы очага повреждения, но и защищают их от инактивации.

#### Хемотаксические факторы

В гранулах тучных клеток в преформированном виде содержатся пептиды, обладающие способностью вызывать положительный хемотаксис эозинофилов. Их называют “факторами хемотаксиса эозинофилов при анафилаксии” (ФХЭ-А). Показано, что свойствами ФХЭ-А обладают кислые тетрапептиды: вал-гли-сер-глу и ала-гли-сер-глу. Помимо хемотаксического действия, которое обнаруживается при достаточно низких концентрациях этих пептидов ( $10^{-8}$ М), они увеличивают экспрессию на мембране эозинофилов рецепторов для C4b и C3b компонентов комплемента.

К числу преформированных медиаторов гранул тучных клеток принадлежит еще и фактор хемотаксиса для нейтрофилов - белок с молекулярной массой около 600 кД.

Помимо высвобождения преформированных медиаторов тучные клетки, как и другие клетки-участницы воспаления, могут стать источником “вновь образующихся медиаторов” - простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Характеристика этих медиаторов дана ниже.

#### Кинины

Кинины - пептиды, образующиеся в результате ферментативного расщепления специальных глобулинов (кининогенов) плазмы и некоторых других белков. Название “кинины” (“действующие”) указывает на то, что они обладают биологической активностью.

Наиболее известный кинин - брадикин (БК) имеет в своем составе 9 аминокислот. Одним из источников БК является высокомолекулярный кининоген плазмы (альфа-2-глобулин). Высвобождение БК из кининогена происходит благодаря расщеплению двух внутренних связей между аминокислотами в молекуле кининогена под влиянием фермента калликреина.

Калликреин присутствует в плазме в неактивной форме и активируется фактором Хагемана. Фактор Хагемана (фактор XII) - бета-глобулин плазмы - активируется при повреждении вследствие его контакта с отрицательно заряженными поверхностями (контактная активация). Такие поверхности наличествуют у многих органических и неорганических материалов (табл. 6).

Таблица 6.

**Поверхности, ответственные за контактную активацию**

<b>Органические вещества</b>	<b>Неорганические вещества</b>
Кристаллы моновалентных уратов	Двуокись кремния
Липополисахариды бактерий	Стекло
Коллаген	Каолин
Базальная мембрана сосудов	Асбест
Хрящ	Кристаллы фосфатов кальция
Гепарин	
Гликозаминогликаны и гликопротеины	
Кожа	

Брадикинин расширяет микроциркуляторные сосуды, увеличивает сосудистую проницаемость, вызывая образование щелей между эндотелиальными клетками, вызывает жгучую боль, воздействуя на окончания ноцицептивных нервов. При системном введении снижает периферическое сосудистое сопротивление и понижает кровяное давление. Увеличивает подвижность кишечника, стимулируя сокращение гладкомышечных клеток. БК и другие кинины быстро разрушаются под влиянием кининаз (карбоксипептидаз).

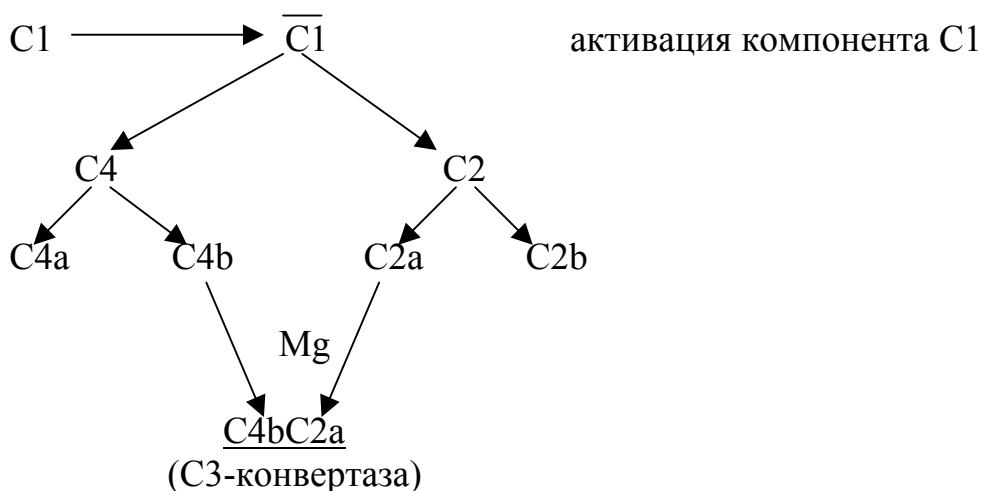
Существует много оснований полагать, что БК и другие кинины играют важную роль в воспалительных болезнях суставов, верхних дыхательных путей и легких, при сепсисе, при врожденном ангионевротическом отеке. Общая схема образования БК дана на рис. 2.



**Рисунок 2.** Образование БК и некоторые его физиологические эффекты.

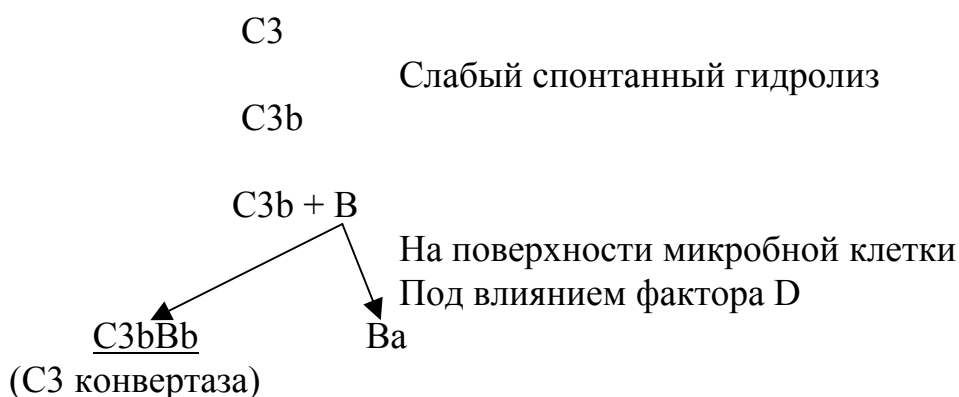


C2. Фиксированные на мембране клетки-мишени и активированный комплекс C42, точнее C4b2a, приобретает свойства C3-конвертазы (рис. 4).



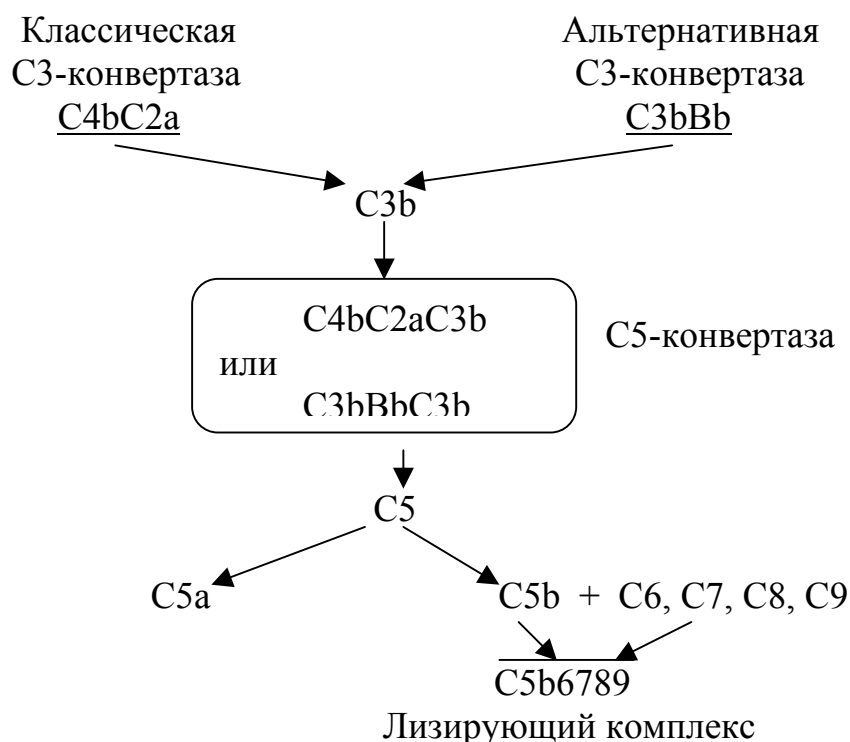
**Рисунок 4.** Образование “классической” C3-конвертазы.

Альтернативный путь активации комплемента (образование “альтернативной” C3-конвертазы) происходит без участия антител. Дело в том, что альфа-цепь C3 содержит внутреннюю тиоэфирную связь, способную к слабому спонтанному гидролизу. После гидролиза этой связи молекула C3 ведет себя подобно фрагменту C3b. Фрагмент C3b способен связываться с полисахаридами поверхности микробов, дрожжей и простейших, после чего фиксировать фактор В. Циркулирующий в крови в активной форме фактор D расщепляет фиксированный фактор В на фрагменты Va и Vb. Образующийся после этого комплекс C3bVb и есть конвертаза альтернативного пути, в которой ферментативной активностью обладает фрагмент Vb (рис. 5).



**Рисунок 5.** Образование “альтернативной” C3-конвертазы

Обе конвертазы - классическая (C4b2a) и альтернативная (C3bVb) расщепляют фрагмент C3 на фрагменты C3a и C3b. Расщепление фрагмента C3 начинает общий конечный путь превращения комплементарных белков, который приводит к образованию макромолекулярного лизирующего комплекса. Происходит это так (рис. 6).



**Рисунок 6.** Общий конечный путь активации комплемента

Фрагмент C3b, фиксированный на поверхности атакуемой клетки, соединяется с одной из C3 конвертаз и образующийся комплекс (C3bBbC3b или C4b2aC3b) приобретает свойства C5 конвертазы. C5-конвертаза расщепляет C5 на относительно легкий (C5a) и относительно тяжелый (C5b) фрагменты. C5a диффундирует из места образования, C5b остается фиксированным на поверхности. Последующая комбинация C5b с фракциями C6-C9 образует макромолекулярный комплекс (C5b6789), имеющий форму трубочки со сквозным осевым каналом, которая погружается внутрь (“пробивает”) мембрану атакуемой клетки насквозь. Появление широких (1 - 6 нМ) трансмембранных каналов приводит к лизису клетки-мишени.

Биологическая роль комплемента не ограничивается формированием макромолекулярного лизирующего комплекса. Возникающие в ходе комплементарного каскада фрагменты (C2a, C3a, C3b, C4a, C5 и другие) выполняют роль медиаторов воспаления (см. таблицы 7, 8).

### Анафилатоксины

Образующиеся в ходе комплементарного каскада фрагменты C3a, C4a, C5a, получили название анафилатоксины. Эти пептиды - гормоноподобные молекулы, взаимодействующие со своими специфическими рецепторами на поверхности различных клеток - полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, тучных клеток, гладкомышечных клеток. Клеточные ответы на анафилатоксины включают: высвобождение гистамина, серотонина, гидролитических ферментов, фактора активации тромбоцитов, интерлейкина-1, активацию метаболизма арахидоновой кислоты, образование активных со-

единений кислорода, хемотаксис лейкоцитов, сокращение клеток гладкой мускулатуры. С3а и С5а могут быть регуляторами иммунного ответа, - С3а подавляет, С5а стимулирует образование антител. Важнейшие биологические эффекты анафилоксинов даны в таблице 7.

Таблица 7.

**Биологическая активность анафилоксинов человека**

Ткани и клетки-мишени*	Ответы
Микроциркуляторные сосуды	Увеличение проницаемости
Гладкие мышцы	Сокращение
Тучные клетки, базофилы	Высвобождение гистамина
Полиморфноядерные лейкоциты	Поляризация, направленная миграция, секреция лизосомальных ферментов, усиление окислительного метаболизма, увеличение адгезии к поверхностям, увеличение экспрессии С3 рецепторов
Моноциты и макрофаги	Поляризация, направленная миграция, секреция лизосомальных ферментов, усиление окислительного метаболизма, увеличение экспрессии для С3, иммуноглобулинов класса G, продукция интерлейкина-I.

\* - Микроциркуляторные сосуды, гладкие мышцы, тучные клетки, базофилы отвечают на С3а, С4а, С5а. Полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, макрофаги отвечают только на С5а.

Таблица 8.

**Важнейшие биологические эффекты активированных компонентов комплемента.**

С2а	Кинино-подобная активность. Увеличивает сосудистую проницаемость, вызывает сокращение гладких мышц
С3а, С4а, С5а	Анафилоксины
С5а	Хемоаттрактант
С3b, С4b	Выполняют роль опсоинов
С3b-С9	Повреждение мембраны и лизис клеток, например грамотригативных бактерий, эритроцитов

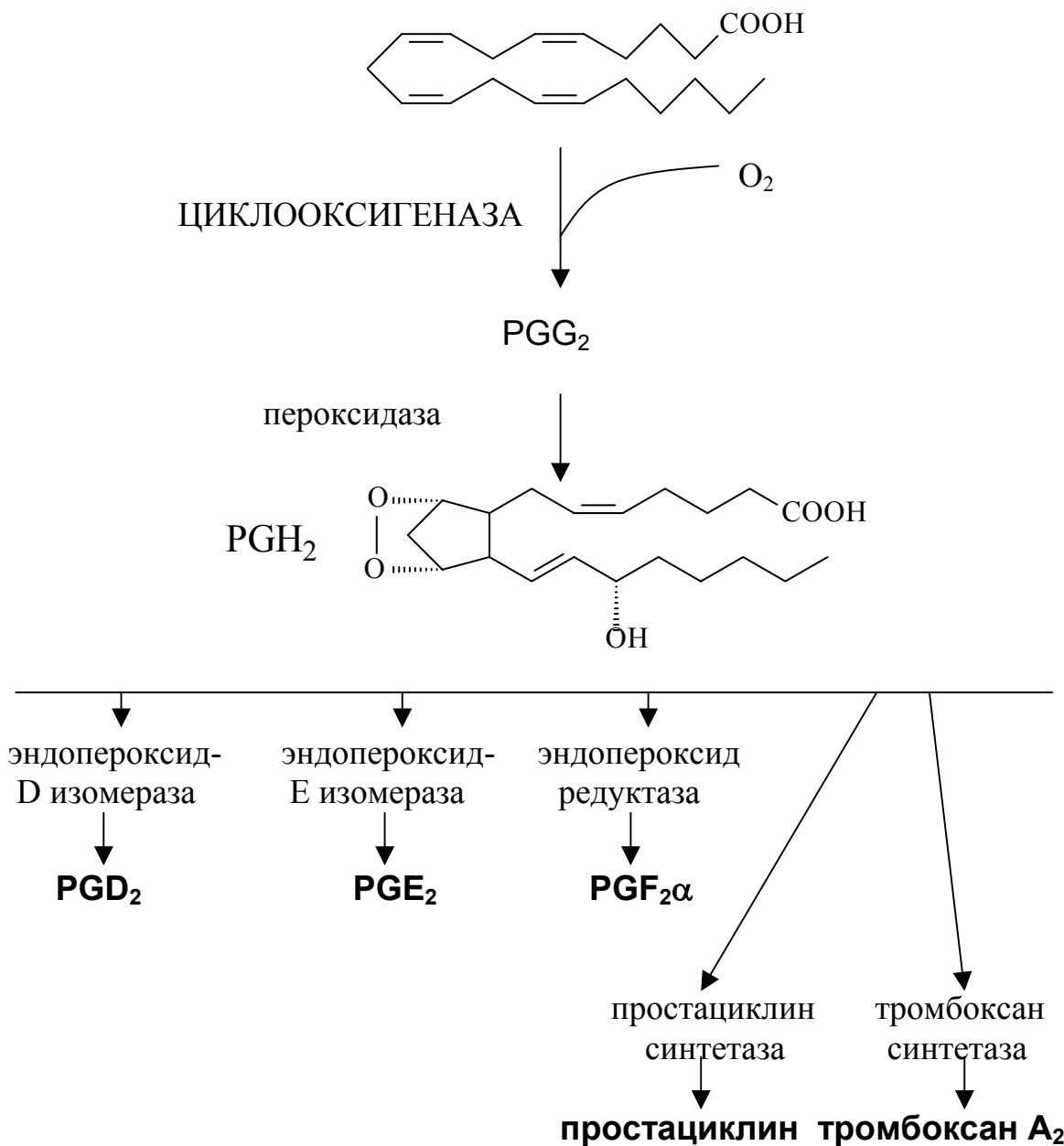
**Эйкозаноиды**

К медиаторам воспаления относятся эйкозаноиды – производные двадцати-(эйкоза-) углеродных полиненасыщенных жирных кислот. Наибольшее значение имеют продукты метаболизма арахидоновой кислоты, имеющей 20 углеродных атомов и 4 двойных связи (С20:4).

Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран. Высвобождается из них под действием фосфолипаз, - либо фосфолипазы А2, либо действующих последовательно фосфолипазы С и диацилглицеридлипазы. Дальнейшие превращения свободной арахидоновой кислоты мо-

гут происходить различными путями. Наиболее изучены два пути: *циклооксигеназный* с образованием простагландинов и тромбоксана  $A_2$  – и *липоксигеназный* – с образованием лейкотриенов.

*Арахидоновая кислота*



**Рисунок 7.** Метаболизм арахидоновой кислоты, начинаемый циклооксигеназой

Циклооксигеназа – связанный с мембраной фермент, имеющийся в большинстве клеток тела. Катализирует окисление арахидоновой кислоты до циклического эндоперекисного простагландина G<sub>2</sub>, который сразу же превращается под влиянием гидропероксидазы в простагландин H<sub>2</sub> (рис. 7). Дальнейшая судьба простагландина H<sub>2</sub> (ПГH<sub>2</sub>) определяется специфическими функциями клеток, в которых он образуется. В тромбоцитах из ПГH<sub>2</sub> продуцируется тромбоксан A<sub>2</sub> (ТХA<sub>2</sub>), в тучных клетках – ПГD<sub>2</sub>, во многих других

тканях – ПГЕ<sub>2</sub>, в клетках сосудистого эндотелия – ПГИ<sub>2</sub> (простаглицлин). Все простагоиды – продукты метаболизма ПГН<sub>2</sub> – относятся к паракринным гормонам. Они быстро разрушаются и поэтому оказывают свое действие лишь вблизи места образования.

### Простаглицлины

Участие простаглицлинов в воспалении подтверждается тем, что они (I) действительно образуются в очаге повреждения, (II) минимальные вводимых извне простаглицлинов вызывают изменения микроциркуляторных сосудов, характерные для воспаления, (III) применение веществ-блокаторов циклооксигеназы – аспирин и других нестероидных противовоспалительных агентов – задерживает развитие воспаления.

Таблица 9.

### **Важнейшие биологические эффекты продуктов превращения арахидоновой кислоты, начинаемого циклооксигеназой.**

<b>Вещество (медиатор)</b>	<b>Биологическое действие</b>
ПГЕ <sub>2</sub>	Расширение и увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов; Бронходилатация; Супрессия функций лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов; Сенситизация окончаний ноцицептивных нервов;
ПГD <sub>2</sub>	Бронхоконстрикция;
ПГD <sub>2</sub> /ПГИ <sub>2</sub>	Расширение и увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов; Супрессия функций лейкоцитов;
ПГИ <sub>2</sub>	Торможение адгезии и агрегации тромбоцитов; Бронходилатация;
ПГF <sub>2α</sub>	Бронхоконстрикция; Сужение микроциркуляторных сосудов;
ТХА <sub>2</sub>	Бронхоконстрикция; Сужение микроциркуляторных сосудов; Стимуляция адгезии и агрегации тромбоцитов; Усиление адгезии полиморфноядерных лейкоцитов к сосудистому эндотелию.

**Простаглицлин E<sub>2</sub>**. Образуется многими клетками. Вызывает расширение микроциркуляторных сосудов и способствует развитию воспалительной гиперемии. Увеличивает проницаемость микроциркуляторных сосудов, способствуя развитию отека. Сенситизирует окончания болевых нервов к действию вызывающих боль («алгезирующих») агентов, в том числе гистамина и брадикина.

**Простаглицлин D<sub>2</sub>**. Образуется тучными клетками. Вызывает расширение и увеличивает проницаемость микроциркуляторных сосудов, что приво-

дит к развитию эритемы и отека. При ингаляционном применении минимальные дозы ПГD<sub>2</sub> продуцируют бронхоспазм. Обнаруживается в смывной жидкости из легочных альвеол у больных атопической бронхиальной астмой.

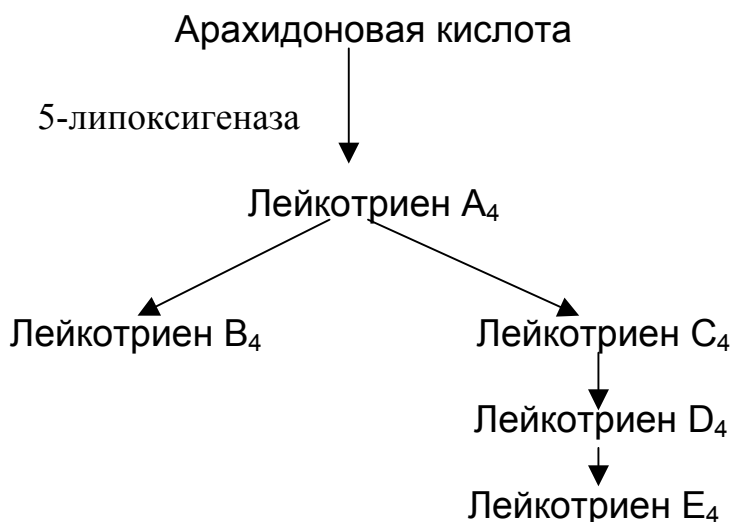
**Простагландин I<sub>2</sub>** (простаглицлин). Главный продукт метаболизма арахидоновой кислоты в клетках сосудистого эндотелия. Расширяет микроциркуляторные сосуды. Главный естественный мощный антагонист тромбоксана A<sub>2</sub>. Препятствует агрегации тромбоцитов.

**Тромбоксан A<sub>2</sub>**. Нестабильный дериват ПГH<sub>2</sub>. Быстро инактивируется, превращаясь в биологически неактивный ТХВ<sub>2</sub>. Главный продукт метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах. Мощный вазоконстриктор и стимулятор агрегации тромбоцитов.

Важнейшие биологические действия продуктов превращения арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы представлены в таблице 9.

### Лейкотриены

Лейкотриены – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, начинаемого цитоплазматическим ферментом 5-липоксигеназой (рис. 8). У человека этот фермент содержится в полиморфноядерных лейкоцитах (нейтрофилах, эозинофилах, базофилах), моноцитах, макрофагах и в тучных клетках.



**Рисунок 8.** Метаболизм арахидоновой кислоты, начинаемый липоксигеназой

Первоначальный продукт окисления арахидоновой кислоты – лейкотриен A<sub>4</sub> (ЛТА<sub>4</sub>). Нестабильная молекула ЛТА<sub>4</sub> в водной среде быстро трансформируется либо в ЛТВ<sub>4</sub>, либо, соединяясь с глутатионом с помощью S-трансферазы, - в сульфидопептид LTC<sub>4</sub>. LTC<sub>4</sub> превращается затем в LTD<sub>4</sub> и далее в LTE<sub>4</sub> в результате последовательной потери остатков глутаминовой кислоты и глицина.

Интересные новые данные указывают на возможность транскеллюлярного метаболизма лейкотриенов. Показано, например, что продуцируемый

нейтрофилами ЛТА<sub>4</sub> может быть преобразован в биологически активные продукты другими клетками, отличными от нейтрофилов, например, эритроцитами, которых до последнего времени считали не причастными к метаболизму арахидоновой кислоты.

Лейкотриен В<sub>4</sub> является мощным хемоаттрактантом для лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов). Лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, которые все вместе называют иногда «медленно реагирующей субстанцией анафилаксии» (МРС-А), - сильные спазмогены. Вызывают сокращение гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, желудочно-кишечного тракта. Увеличивают проницаемость посткапиллярных венул, способствуя эксудации. В условиях «ин виво» могут поддерживать гиперемия «воспаленных» тканей, способствуя высвобождению сосудорасширяющих веществ клетками сосудистого эндотелия.

Важнейшие биологические эффекты лейкотриенов даны в таблице 10.

**Таблица 10.**

**Важнейшие биологические эффекты продуктов превращения арахидоновой кислоты, начинаемого липоксигеназой**

<b>Вещество (медиатор)</b>	<b>Биологическое действие</b>
LTC <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> (МРС-А)	Сокращение гладкой мускулатуры; Бронхоспазм; Стимуляция продукции слизи и электролитов воздухоносными путями; Расширение, увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов; Сокращение коронарных, церебральных и легочных артерий; Снижение сократимости миокарда; Стимуляция секрецииНСI в желудке;
LTE <sub>4</sub>	Повышение чувствительности воздухоносных путей;
LTB <sub>4</sub>	Хемотаксис и активация лейкоцитов; Усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию; Угнетение Т лимфоцитов; Усиление активности киллерных клеток.

Особую роль отводят лейкотриенам в легочной патологии. Лейкотриены образуются в легких при многих иммунных и неиммунных повреждениях. Рецепторы для лейкотриенов обнаружены в легочной паренхиме, бронхах, легочных сосудах. Взаимодействие лейкотриенов с соответствующими рецепторами вызывает спазм бронхов, усиление секреции слизи бронхиальным эпителием, спазм легочных сосудов, снижение активности реснитчатого эпителия воздухоносных путей. Лейкотриены играют существенную роль в патогенезе бронхиальной астмы, в синдроме острой дыхательной недостаточности у взрослых, в гипоксемической легочной гипертензии, в патогенезе различного рода пневмоний. Лейкотриены обнаруживаются в функционально значимых концентрациях у людей с болезнями других органов – при спонди-

лоартритах, подагре, псориазе, при многих хронических воспалительных процессах.

#### Другие биологически активные вещества, возникающие из арахидоновой кислоты под влиянием липоксигеназ

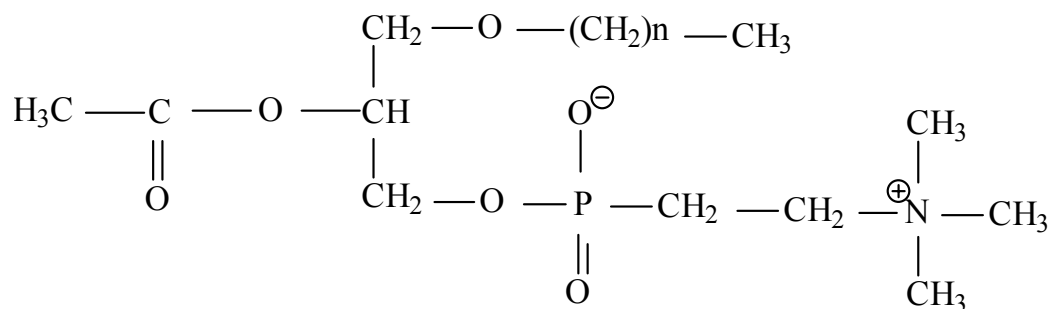
Окисление арахидоновой кислоты 5-липоксигеназой приводит к образованию лейкотриенов. Однако многие клетки содержат еще и другие липоксигеназы. Так в цитоплазме тромбоцитов преобладает 12-липоксигеназа. В цитоплазме эозинофилов, эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток – 15-липоксигеназа. Эти ферменты превращают арахидоновую кислоту соответственно в 12 и в 15-гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты (12-, 15-НРЕТЕ), которые быстро преобразуются в соответствующие им 12- и 15-гидроэйкозатетраеновые кислоты (12-НЕТЕ, 15-НЕТЕ). Клетки, обладающие несколькими липоксигеназами, могут путем последовательного окисления арахидоновой кислоты генерировать ди- или три-НЕТЕ. Иногда такие продукты могут возникать в результате совместного (кооперативного) действия нескольких клеток. Например, 12-НЕТЕ из тромбоцитов может быть преобразована после поглощения лейкоцитами в 5,15-ди-НЕТЕ.

12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ, также как и другие ди- и три-НЕТЕ участвуют в механизмах аллергических и неаллергических воспалений кожи, например при псориазе. Есть доказательства того, что эти вещества играют определенную роль в регуляции продукции других медиаторов – производных арахидоновой кислоты. Показано, в частности, что 5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ ингибируют фосфолипазу  $A_2$  и таким образом тормозят высвобождение арахидоновой кислоты из липидов клеточных мембран. Указывают также на способность этих веществ ингибировать активность естественных киллеров и Т-лимфоцитов.

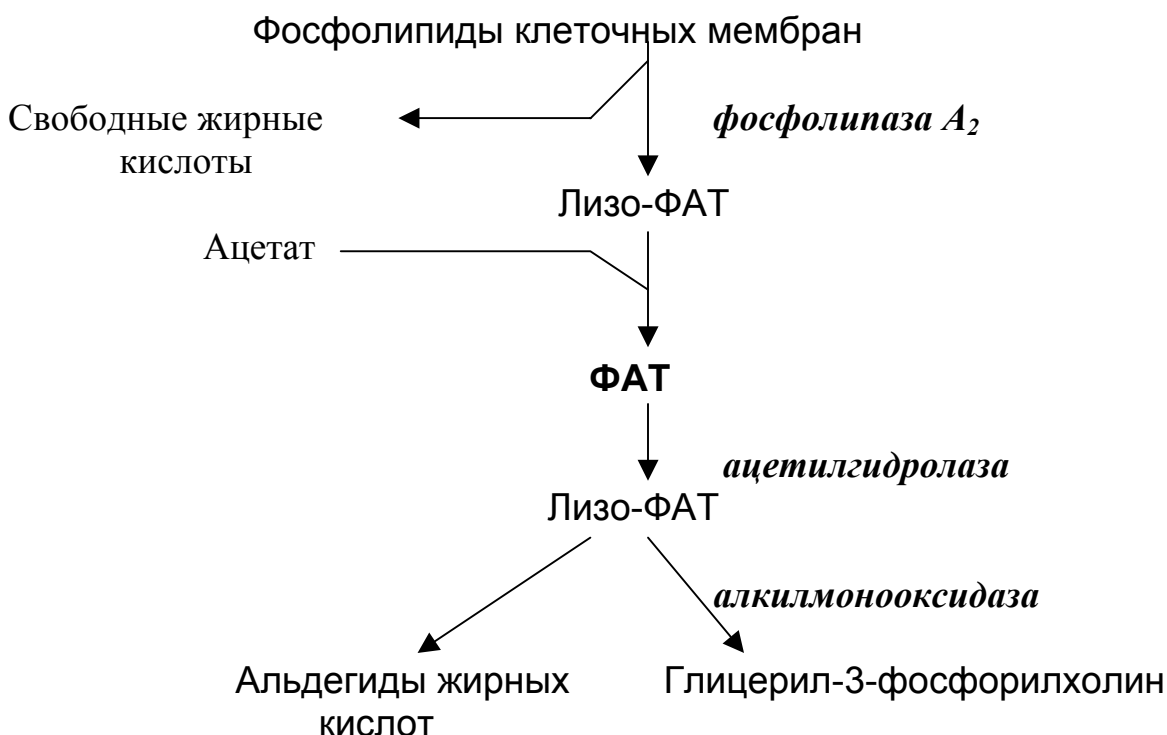
#### Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Фосфолипиды клеточных мембран служат источником еще одного важного вновь образующегося медиатора воспаления – фактора активации тромбоцитов (ФАТ). По своей химической структуре ФАТ представляет собой смесь 1-алкил-2ацетил-глицеро-3-фосфохолинов (рис. 9). Образуется и секретуруется активированными нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами, макрофагами, базофилами, тучными клетками, клетками эндотелия сосудов, мезангиальными клетками почек.

Образование ФАТ происходит в 2 этапа (рис. 10). На первом – активированная фосфолипаза  $A_2$  гидролизует фосфолипиды мембраны с образованием неактивного предшественника ФАТ – лизо-ФАТ. На втором с помощью ацетилтрансферазы происходит ацетилирование лизо-ФАТ с образованием активного ФАТ. Высвобождающийся клетками-продуцентами ФАТ быстро разрушается ацетилгидролазой.



**Рисунок 9.** Структурная формула ФАТ



**Рисунок 11.** Синтез и метаболизм ФАТ

Как следует из названия, ФАТ вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение ими гранулярного содержимого. Представляет собой сильный хемоаттрактант для эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Способствует дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов. Увеличивает проницаемость микроциркуляторных сосудов, сокращает гладкую мускулатуру бронхов и сосудов.

На разных животных показано, что ФАТ способствует развитию воспалительного отека, лейкоцитарной инфильтрации тканей, вызывает спазм коронарных и легочных сосудов, увеличивает сопротивление воздухоносных путей воздушному потоку, снижает растяжимость легких, увеличивает неспецифическую реактивность бронхов, вызывает гиперемии и отек кожи.

Предполагают, что ФАТ участвует в воспалении, реакции анафилаксии, отторжении трансплантата, тромбозе, расстройствах кровообращения. ФАТ

воспроизводит главные клинические черты бронхиальной астмы. Он особенно эффективен как агент, вызывающий характерную для астмы гиперреактивность бронхов и накопление эозинофилов в легочной ткани. У больных астмой содержание ФАТ плазмы увеличено, а их эозинофилы производят больше ФАТ, чем эозинофилы здоровых лиц.

### **Главные медиаторы «ответа острой фазы»**

В соответствии с современными представлениями воспаление следует рассматривать как всего лишь один из компонентов немедленного ответа сложных организмов на повреждение, который теперь получил специальное название «ответа острой фазы» или «реакции острой фазы». В ответ острой фазы (ООФ) вовлечены многие (если не все) системы организма, включая нервную, эндокринную, иммунную. Вовлечение этих систем в ООФ обусловлено в значительной степени тем, что очаг воспаления, а точнее, специальные клетки, собирающиеся в очаге воспаления и, прежде всего, макрофаги, продуцируют специальные вещества – цитокины, медиаторы, гормоны, - воздействующие на соответствующее специальные рецепторы, имеющиеся на нейронах, клетках иммунной системы и других клетках. Наибольшую роль в организации ООФ отводят в настоящее время трем медиаторам: интерлейкину I, фактору некроза опухолей и интерлейкину 6.

*В свою очередь, медиаторы ответа острой фазы влияют на развитие воспаления в месте первичной альтерации ткани.*

#### **Интерлейкин-I (ИЛ-I)**

ИЛ-1 – пептид, синтезируемый прежде всего моноцитами и макрофагами, но кроме них еще и кератиноцитами кожи, клетками глии, эндотелием сосудов, мезангиальными клетками и другими клетками. Молекула ИЛ-1 может расщепляться далее на несколько более мелких молекул, сохраняющих биологическую активность.

Высвобождаемый клетками-продуцентами ИЛ-1 оказывает воздействие на многие органы и системы органов. В частности ИЛ-1 вызывает изменения сосудистой стенки, способствующие адгезии лейкоцитов, увеличение синтеза простагландина E<sub>2</sub> и простациклина, увеличение синтеза фактора активации тромбоцитов, усиление прокоагуляторной активности эндотелия и увеличение синтеза активатора пламиногена.

#### **Фактор некроза опухолей (ФНО)**

ФНО - полипептид с молекулярной массой 17 кД. Синтезируется и высвобождается макрофагами и лимфоцитами (Т-клетками, В-клетками, Т-киллерами) во время микробной инфекции и при повреждении тканей. В 1985 году установлена идентичность ФНО и кахектина - пептидного фактора, проявляющегося в крови при тяжелых инфекциях, сопровождающихся кахексией и множественным повреждением тканей.

Биологическое действие ФНО сходно с таковым ИЛ-I, хотя оно реализуется через специфические рецепторы на клетках-мишенях, отличные от рецепторов для ИЛ-I. ФНО воздействует на клетки головного мозга, вызывая

лихорадку, сонливость. Стимулирует продукцию белков острой фазы в печени, снижает синтез альбуминов в печени. ФНО стимулирует остеокласты, способствуя резорбции костей. Тормозит активность липопротеинлипазы.

ФНО поддерживает развитие воспаления. Он способствует адгезии (прилипанию) лейкоцитов к эндотелию. Вызывает пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез ими коллагена. Усиливает цитологическую активность Т-киллеров. Вызывает регрессию и геморрагический некроз опухолей *ин vivo*. Оказывает цитотоксическое действие на различные линии опухолевых клеток *ин vitro*.

### Интерлейкин 6

ИЛ-6 - важнейший медиатор ответа острой фазы. Белок с молекулярной массой около 26 кД. Впервые обнаружен в 1980 году как продукт фибробластов. Помимо фибробластов ИЛ-6 продуцируют активированные моноциты, макрофаги и клетки сосудистого эндотелия. Кроме них ИЛ-6 продуцирует Купферовские клетки печени, астроциты, клетки микроглии и другие клетки.

ИЛ-6 способствует конечной дифференцировке В-клеток в продуцирующие антитела плазматические клетки. Активирует Т-клетки. Вместе с ИЛ-6 стимулирует миелопоэз и эритропоэз. ИЛ-6 - главный регулятор синтеза белков острой фазы в печени. В этом отношении он значительно превосходит действие ИЛ-1 и ФНО. Продукция белков острой фазы, в частности альфа-антитрипсина и альфа-антихимотрипсина ограничивает повреждение тканей при воспалении, связанное с проникновением в кровь из очага воспаления различных разрушающих ткани ферментов.

## *Медиаторы воспаления*

*Методическое пособие для студентов*

Гарнитура Таймс Объем 2,5 уч.-изд. л.  
Тираж 800 экз.