

МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Источники медиаторов воспаления

- ✓ 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

- ✓ моноамины
- ✓ пептиды
- ✓ белки
- ✓ липиды

- ✓ нуклеозиды и нуклеотиды
- ✓ протеогликаны

Все медиаторы можно разделить на две группы:

1) **преформированные**, то есть уже синтезированные, готовые немедленно вступить в реакцию и хранящиеся в гранулах в клетках. Такие клетки отвечают на повреждение или стимуляторы дегрануляцией — секрецией гранул с готовыми медиаторами воспаления;

2) **вновь образующиеся медиаторы**. Они синтезируются в ответ на повреждение и вступают в реакции воспаления с некоторым запозданием, так как на их синтез необходимо время.

Преформированные медиаторы (клеточного происхождения)

Гистамин	<p>Гистамин (моноамин) образуется при декарбоксилировании гистидина, содержится у человека главным образом в гранулах тучных клеток и базофильных лейкоцитах крови.</p> <p>В гранулах, окруженных мембраной, гистамин связан ионной связью с кислыми группами гепарина (тучные клетки) или хондроитин4-сульфата (базофилы). После выхода из клетки вытесняется из связи ионами Na⁺.</p> <p>Дегрануляция возникает в результате раздражения тучной клетки</p> <ul style="list-style-type: none">• внешними факторами (механическими, температурными),• фрагментов комплемента (C3a, C5a),• нейропептидов (вещества P, нейротензин),• АТФ,• комплекса антиген-антитело при аллергии (АТ-иммуноглобулины 12Е-класса) и многочисленных факторов, высвобождаемых клетками при воспалении (нейтрофилами, эндотелиоцитами, тромбоцитами и др.).• Большая часть гистамина инактивируется М-метилтрансферазой, остальная — диаминооксидазой, то есть гистаминазой (содержится, в частности, в эозинофилах). <p>От 50-70% свободного гистамина преобразуется</p> <ul style="list-style-type: none">- N-метилтрансферазой в N-метилгистамин
-----------------	---

Фермент N-метилтрансфераза содержит в тонком кишечнике, печени, почках, в других органах, в лейкоцитах. Остальной гистамин метаболизируется диаминооксидазой(гистаминазой) в имидазоуксусную кислоту.

Действие гистамина на клетки-мишени реализуется через специальные рецепторы. Различают 2 типа гистаминовых рецепторов:

- **H1**
- **H2**

Последствия активации гистаминовых рецепторов у человека

Рецептор	Эффект
H ₁	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 ₂	Секреция соляной кислоты в желудке; Увеличение секреции слизи эпителием воздухоносных путей; Увеличение содержания цАМФ в клетках-мишенях; Сокращение мышц пищевода;
H ₁ + H ₂	Гипотензия; Покраснения кожи; Головная боль; Тахикардия.

Патологические процессы, протекающие с участием гистамина

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

Фактор хемотаксиса для эозинофилов и нейтрофилов

- также содержатся в гранулах тучных клеток.
- Стимулируют хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов.

Протеазы

- Триптаза и химаза;
- разрушают базальную мембрану кровеносных сосудов и увеличивают сосудистую проницаемость,
- расщепляют протеогликаны соединительной ткани и способствуют эмиграции лейкоцитов,
- способствуют заживлению очага повреждения, расщепляя продукты распада тканей и активируя факторы роста.

Серотонин

- содержится в гранулах тромбоцитов, эозинофилов, энтерохромаффинных клетках.
- Вызывает расширение артериол, спазм венул, повышение проницаемости, агрегацию тромбоцитов, бронхоспазм.

Вновь образующиеся медиаторы

<p>Простагландины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Относятся к эйкозаноидам — производным двадцати-(эйкоза-)углеродных полиненасыщенных жирных кислот. • При повреждении клетки активируется фосфолипаза A₂, которая высвобождает из фосфолипидов мембраны арахидоновую кислоту (содержит 20 углеродных атомов и 4 двойные связи). • Под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и O₂, арахидоновая кислота окисляется до промежуточного продукта простагландина G₂, который превращается в большинстве клеток в простагландины (ПГ) E₂, или простагландины F₂альфа», в тучных клетках — в простагландины D₂. <p>Эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Эффекты ПГЕ₂: расширяет микрососуды, увеличивает их проницаемость, повышает чувствительность (сенситизация) окончаний ноцицепторов, расширяет бронхи, стимулирует секрецию синовиальной жидкости в суставах и протеолиз в мышцах, подавляет функцию лимфоцитов и гранулоцитов. ▶ Эффекты ПГD₂: как и ПГЕ₂, расширяет микрососуды и повышает их проницаемость, но, в отличие от него, стимулирует дегрануляцию тучных клеток и вызывает спазм бронхов. ▶ Эффекты ПГF_{2α}: вызывает спазм микрососудов, подавление эмиграции лейкоцитов и бронхоспазм. <div style="text-align: center;"> <p>Фосфолипиды ФАТ ← Фосфолипаза A₂ × ГК 8 5 COOH = Ар. к. CH₃ 11 14 Липоксигеназа → ЛТ A₄, B₄, C₄, D₄, E₄ (MPC-A) Циклооксигеназа × аспирин → ПГЕ, F_{2α}, D₂ + простациклин-синтетаза (ЭЦ) → ПГ₁₂ (простациклин) + тромбоксан-синтетаза (Тр) → ТрА₂</p> </div> <p>Рис. 5.2. Образование эйкозаноидов из мембраны клетки</p>
<p>Тромбоксаны.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Образуются из ПГH₂, в тромбоцитах под влиянием тромбоксансинтетазы (см. рис. 5.2). • ТрА₂, вызывает спазм сосудов, бронхов, хемотаксис и адгезию нейтрофилов, адгезию, агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов.
<p>Простациклин ПГ I₂.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Образуется из ПТН₂, в эндотелиоцитах под влиянием простациклинсинтетазы (см. рис. 5.2).

	<ul style="list-style-type: none"> Вызывает расширение сосудов и бронхов, оказывает антиадгезивное и антикоагуляционное действие, является антиагрегантом, стимулирует коллатеральный кровоток и фибринолиз.
Лейкотриены.	<ul style="list-style-type: none"> Образуются из арахидоновой кислоты, но при действии фермента 5-липоксигеназы (ЛОГ), который содержится в гранулоцитах, макрофагах, моноцитах и тучных клетках. Промежуточным продуктом является нестабильный ЛТА), который быстро трансформируется либо в ЛТВ4, либо в ЛТС4, (см. рис. 5.2). Последний последовательно превращается в ЛТД4, и затем в ЛТЕ4. Смесь ЛТС4, ЛТД4, и ЛТЕ4, определяли раньше как медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (МРС-А). <p>ЛТВ4— мощный хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов.</p> <ul style="list-style-type: none"> ЛТС4, ЛТД4, и ЛТЕ4 увеличивают сосудистую проницаемость, поддерживают гиперемию при воспалении, способствуя высвобождению вазодилататоров эндотелиоцитами. <p>Они вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и ЖКТ. Лейкотриены играют большую роль в патологии легких, особенно при бронхиальной астме. Под их влиянием в легких возникают бронхоспазм, усиление секреции слизи бронхиальным эпителием, спазм легочных сосудов.</p>
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ).	<ul style="list-style-type: none"> Из фосфолипидов клеточных мембран образуется еще один важный медиатор — ФАТ. Его образуют и секретируют активированные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, макрофаги, тучные клетки, эндотелиоциты и др. Синтез начинается с гидролиза мембранных фосфолипидов фосфолипазой А., затем получившийся неактивный лизо-ФАТ ацетируется ацетилтрансферазой до активного ФАТ, который является смесью 1-алкил-2-ацетил-глицеро-3-фосфохолинов. ФАТ вызывает активацию и дегрануляцию тромбоцитов, гранулоцитов, увеличивает проницаемость микрососудов (в 10 000 раз активнее гистамина), способствует продукции активных кислородных радикалов и эйкозаноидов, стимулирует эмиграцию нейтрофилов и базофилов, сокращает гладкую мускулатуру бронхов и сосудов (вызывает спазм коронарных и легочных сосудов), вызывает гиперемию и отек кожи.
Интерлейкин-1 (ИЛ-1).	<ul style="list-style-type: none"> пептид, к синтезу которого способны все ядродержащие клетки. При воспалении синтез основных количеств ИЛ-1 происходит в макрофагах/моноцитах, нейтрофилах, эндотелиоцитах. ИЛ-1 местно вызывает изменения сосудистой стенки, способствующие адгезии лейкоцитов, стимулирует синтез ПГЕ2, ПГІ2, и ФАТ, усиливает прокоагулянтную активность эндотелия и одновременно вызывает усиление синтеза активатора плазминогена.
Фактор некроза опухолей-а (ФНОа).	<ul style="list-style-type: none"> Полипептид. При воспалении продуцируется макрофагами/моноцитами и лимфоцитами. Местно способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, стимулирует цитолитическую активность Т-киллеров, вызывает пролиферацию фибробластов и стимулирует синтез ими коллагена.
Интерлейкин-6 (ИЛ-6).	<ul style="list-style-type: none"> Пептид. Его синтезируют активированные макрофаги/моноциты, эндотелиоциты, фибробласты. ИЛ-6 способствует синтезу антител и увеличивает активность Т-клеток. Местные эффекты ИЛ-1, ФНОа и ИЛ-6 связаны с их низкими концентрациями; при значительном повреждении тканей количество цитокинов увеличивается, они распространяются вместе с кровью по организму, оказывая системное действие — ответ острой фазы

Вновь образующиеся плазменные медиаторы

<p>Кинины</p>	<p>Это система пептидных медиаторов, активируемая после контакта фактора Хагемана с отрицательно заряженными поверхностями (</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD XII[Фактор Хагемана XII] --> XIIa[Ф. XIIa и его фрагменты] IC[Иммунные комплексы] --> XII T[Токсины] --> XII V[Яды] --> XII TD[Повреждение ткани] --> XII LE[Лизосомные энзимы] --> XII XIIa --> P[Прекалликреин] XIIa --> PL[Плазминоген] P --> K[Калликреин] K --> KI[Кининогены] KI --> KIN[Кинины] K --> XIIa K --> P C1i[C1-инактиватор] -.-> K AAT[α1-Антитрипсин] -.-> K AMG[α1-Макроглобулин] -.-> K AT[Антитромбин] -.-> K KIN --> B[1. Брاديкинин — 9 амк.-т. ост.] KIN --> C[2. Каллидин — 10 амк.-т. ост.] KIN --> M[3. Метил-лизилбрадикинин — 11 амк.-т. ост.] </pre> </div> <p>Рис. 5.3. Активация кининовой системы при воспалении</p> <p>В норме кинины служат медиаторами рабочей гиперемии, при воспалении количество их значительно возрастает. Они расширяют микрососуды, увеличивают сосудистую проницаемость, раздражают ноцицепторы, вызывают спазм гладких мышц бронхов и ЖКТ, дегрануляцию тучных клеток, стимулируют циклооксигеназу в различных клетках</p> <p>Калликреин — хемотаксис для лейкоцитов. При системном действии кининов возникает гипотензия, усиливается диурез и стимулируется сердечная деятельность. Кинины входят в контактную систему плазмы крови — сторожевую систему. Компонентами этой системы являются плазменные протеазы, присущие свертывающей, фибринолитической, кининовой системам и комплементу. Эти системы функционально едины, работают по каскадному принципу, способны взаимно активировать друг друга.</p> <p>Ядром сторожевой полисистемы являются четыре белка:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ фактор Хагемана ✓ XI фактор свертывания крови; ✓ высокомолекулярный кининоген; ✓ плазменный прекалликреин. <p>Все они присутствуют в плазме крови в неактивной форме, но при повреждении активируются и вступают в действие в результате каскадного протеолиза.</p>
<p>Белки сист комплемента</p>	<p>Это 9 белковых фракций комплемента (компоненты комплемента от C1 до C9), факторы В, О, Р и некоторые другие белки, находящиеся в плазме крови и жидкостях тела в неактивной форме. При повреждении они самособираются, активируют друг друга в результате ограниченного протеолиза и выступают медиаторами воспаления.</p> <p style="background-color: #FFFF00; display: inline-block; padding: 2px;">Комплемент может быть активирован тремя путями:</p>

- ✓ классическим,
- ✓ альтернативным
- ✓ маннозным, или лектиновым.

Классический путь является специфическим, так как активация компонента С, начинается под воздействием комплекса АГ-АТ (АТ — иммуноглобулины класса С или М).

Альтернативный, или неспецифический, путь активации комплемента возникает в ответ на липополисахариды бактерий, грибки, гельминты, некоторые вирусы, гетерологичные эритроциты, продукты некроза.

Маннозный путь (неспецифический) приводит к активации комплемента после контакта с бактериальными маннозилами маннансвязывающего лектина плазмы и лейкоцитов и активации им сывороточных протеаз.

Промежуточным общим продуктом всех путей является образование С3-конвертазы: С4b2a — при классическом и маннозном пути, С3bB — при альтернативном пути. Большие продукты протеолиза обозначаются буквой «b», малые — «a».

- ✓ **С3b** фиксируется на поверхности атакуемой клетки, и в результате последующих каскадных активаций комплемента в мембране клетки формируется пора, или трансмембранный канал. Этот канал составляют компоненты комплемента С5b6789, или мембраноатакующий, мембранолизирующий комплекс комплемента. Через канал в клетку поступают Ca^{2+} и вода, в результате чего клетка лизируется. Помимо этого, фрагменты комплемента выполняют функцию медиаторов воспаления. Это компоненты С2a, С3a, С3b, С4a, С5a и др.
- ✓ Образующиеся в ходе активации комплемента фрагменты **С3a, С4a и С5a называют анафилатоксинами. Самый сильный из них — С5a, самый слабый — С4a.** Анафилатоксины высвобождают медиаторы из тучных клеток и базофилов, повышают проницаемость микрососудов, участвуют в формировании боли, являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов, стимулируют липоксигеназу фагоцитов, лейкоцитарную адгезию, вызывают спазм гладких мышц, увеличивают продукцию ИЛ-1 фагоцитами и образование ФАТ.
- ✓ **С2a** обладает кининоподобной активностью, увеличивает сосудистую проницаемость, сокращает гладкие мышцы. С3b и С4b — опсонины. С5a — хемоаттрактант для гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.