Введение в патологию

Медицинская терминология

- Этиология
- Патогенез
- Субъективные симптомы
- Обьективные симптомы
- Диагноз
- Прогноз
- Риск

Клеточные и молекулярные механизмы повреждения биологических структур и смерти

- Типы клеточной смерти
  - Некроз
  - Апоптоз
- Оксигенация, кровоснабжение и свободно-радикальные процессы

Клеточный ответ на повреждение

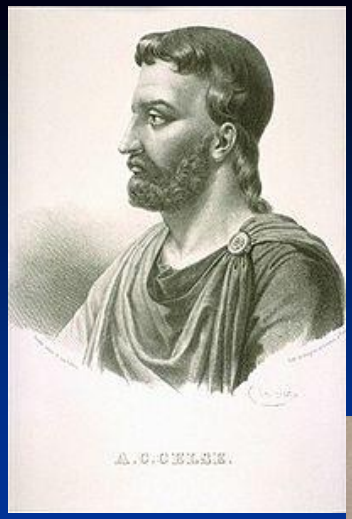
- Воспаление и регенерация
- Адаптация

ПАТОХИМИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

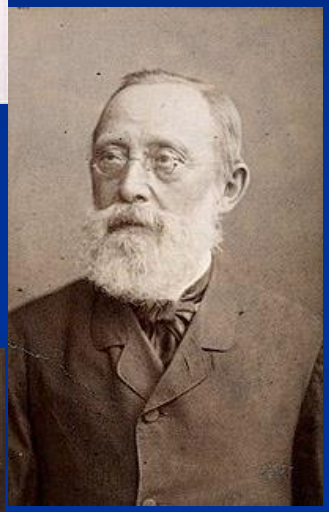
Альтерация, дистрофия, пролиферация. Расстройства кровообращения и лимфообращения в ткани при воспалении. Фагоцитоз

Исторический аспект

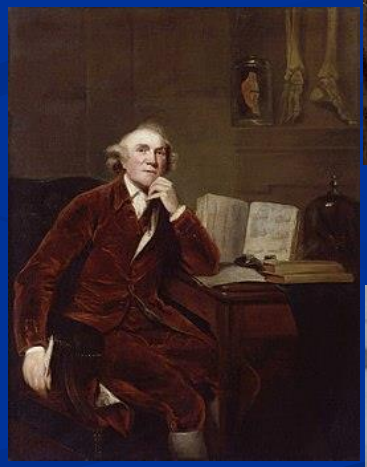
- Впервые воспаление было описано в египетских папирусах, датированных III тысячелетием до н.э.
- В I в. н.э.римский писатель Цельс описал четыре признака воспаления: rubor (покраснение), tumor (отек), calor (жар)и dolor (боль). Эти признаки более характерны для острого воспаления, чем для хронического.
- Пятый клинический признак —functio laesa (утрата функции) — был добавлен немецким ученым Рудольфом Вирховым в XIX в.
- В 1793 г. шотландский хирург Джон Хантер заметил, что воспаление — это не болезнь, а неспецифический ответ организма, обладающий целительным действием для него, что сегодня является очевидным фактом
- В 1880-х гг. русский биолог Илья Мечников открыл процесс фагоцитоза.



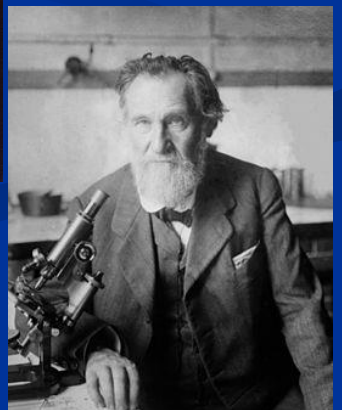
Авл Корнелий Цельс



Рудольф Вирхов



Джон Хантер



И.И.Мечников

- **Воспаление** - комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванная действием различного вида агентов.
- Биологический смысл воспаления заключается в отграничении патогенного раздражителя, его уничтожении и элиминации, после чего воспаление заканчивается репарацией и восстановлением **гомеостаза**

Основные «защитники» организма от внешних «захватчиков» — белки плазмы крови и циркулирующие в крови лейкоциты (белые кровяные тельца), а также тканевые фагоциты, образующиеся из циркулирующих в крови моноцитов. Циркуляция позволяет доставлять белки плазмы крови и лейкоциты в любую точку организма, где они необходимы.

- Воспаление развивается на территории гистиона и складывается из тесно связанных между собой и последовательно развивающихся фаз:
- 1) альтерация;
- 2) экссудация;
- 3) пролиферация гематогенных и гистиогенных клеток и, реже, паренхимы органов (эпителия)

Inflammation
Phases of Acute Inflammation

- **Initiation -**
  - Stimulation (injury) with changes in micro-vasculature
  - Structural changes leading to extravasation
  - Emigration of WBCs to the site of injury

- **Amplification -** Both soluble mediators and cellular inflammatory systems are activated and amplified

- **Termination -** accomplished by specific inhibition or dissipation of the mediators

Воспалительный процесс характеризуется развитием трёх типов сосудисто-тканевых реакций:

- альтеративно-дистрофических
- сосудистых
- пролиферативных.

Альтерация

- Альтерация - повреждение ткани, определяет начальную фазу воспаления, при которой происходит образование и выброс биологически активных веществ (медиаторов), являющихся пусковым механизмом воспаления.
- По мере увеличения числа клеток и накопления белков плазмы в очаге воспаления медиаторы продолжают выделяться и в последующие фазы воспаления.
- Источником медиаторов являются некоторые элементы плазмы крови
  - кинины, калликреины,
  - XII фактор свертывающей системы крови (фактор Хагемана),
  - компоненты комплемента и др.,
  - эффекторные клетки
    - лаброциты, базофилы и тромбоциты, выбрасывающие гистамин, серотонин и др. медиаторы,
    - нейтрофилы, выделяющие лейкокины;
    - макрофаги, выделяющие монокины;
    - лимфоциты - лимфокины;
    - другие клетки (тучные - гистамин, эндотелиальные - метаболиты арахидоновой кислоты).

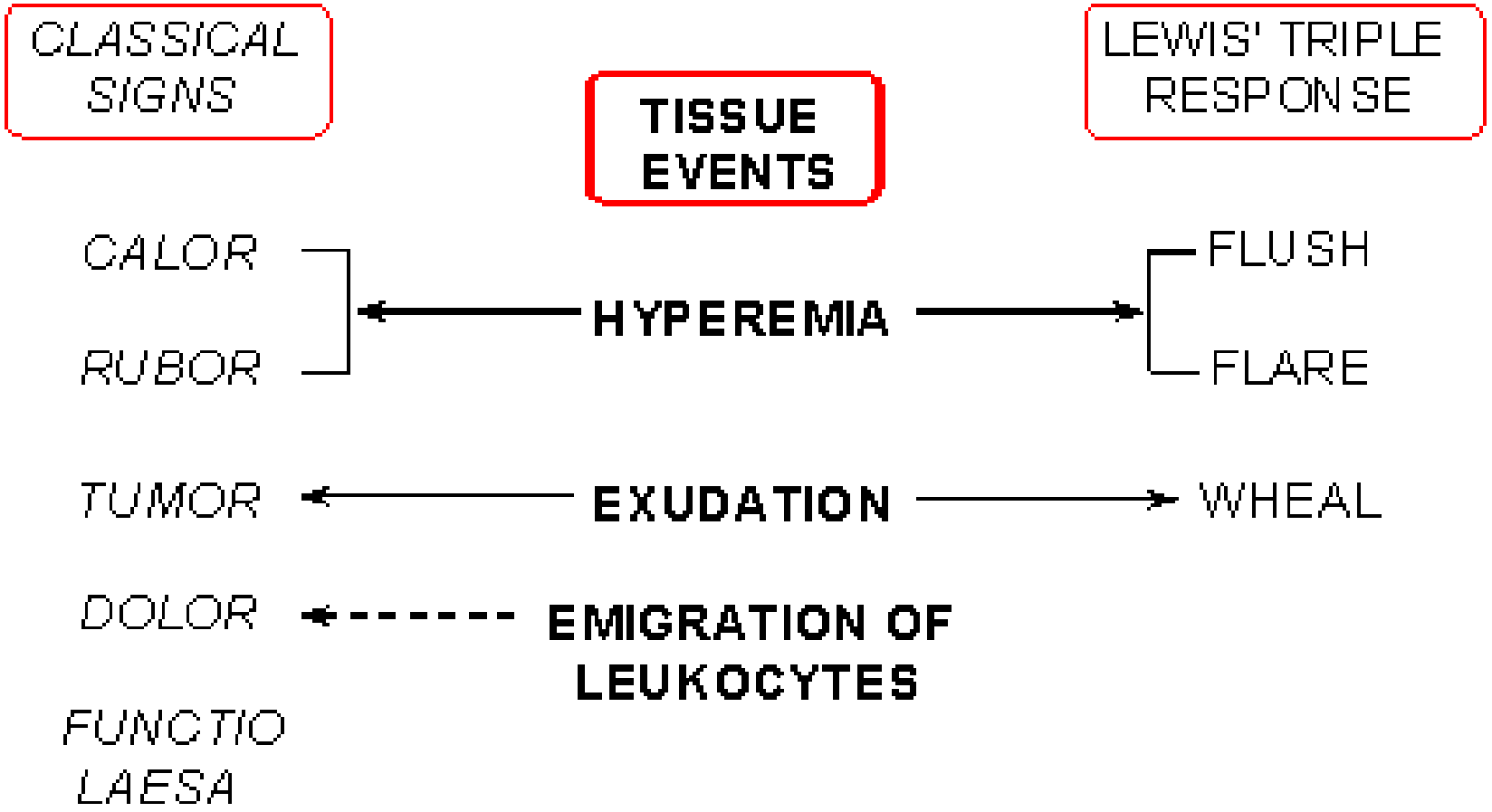
Фаза экссудации

- складывается из ряда стадий:
  - под влиянием гистамина наступает рефлекторный спазм просвета артериол и прекапилляров, который быстро сменяется расширением всей сосудистой сети зоны воспаления и прежде всего посткапилляров и венул с последующим замедлением кровотока, образованием участков стаза и развитием микротромбозов;
  - под влиянием широкого спектра других медиаторов происходит повышение сосудистой проницаемости микроциркуляторного русла, которое приводит к образованию экссудата и воспалительного клеточного инфильтрата.

Клиника воспаления

- Боль
- Отек
- Гиперемия
- Нарушение функции

ACUTE INFLAMMATION



Пролиферация

- завершающая фаза воспаления
- ***Центральную роль в процессе репарации играют роль мононуклеарные фагоциты, которые синтезируют медиаторы, вызывающие пролиферацию фибробластов***

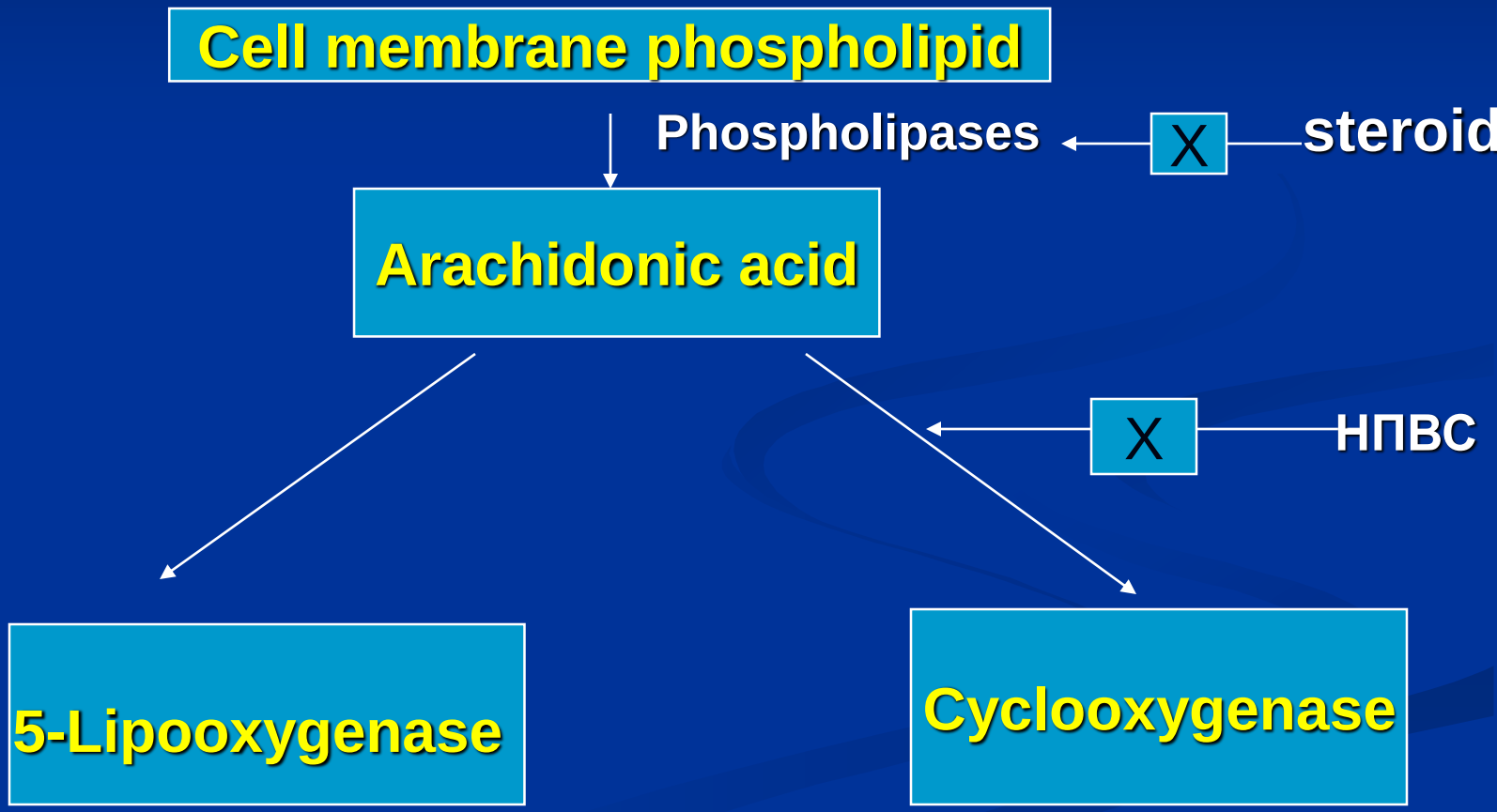
Регуляция воспаления осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов.

- Провоспалительные гормоны
  - Соматотропный гормон гипофиза,
  - Дезоксикортикостерон,
  - Альдостерон
  - Холинергические вещества
- Противовоспалительные гормоны
  - Глюкокортикоиды
  - АКТГ,
  - Адренергические вещества,

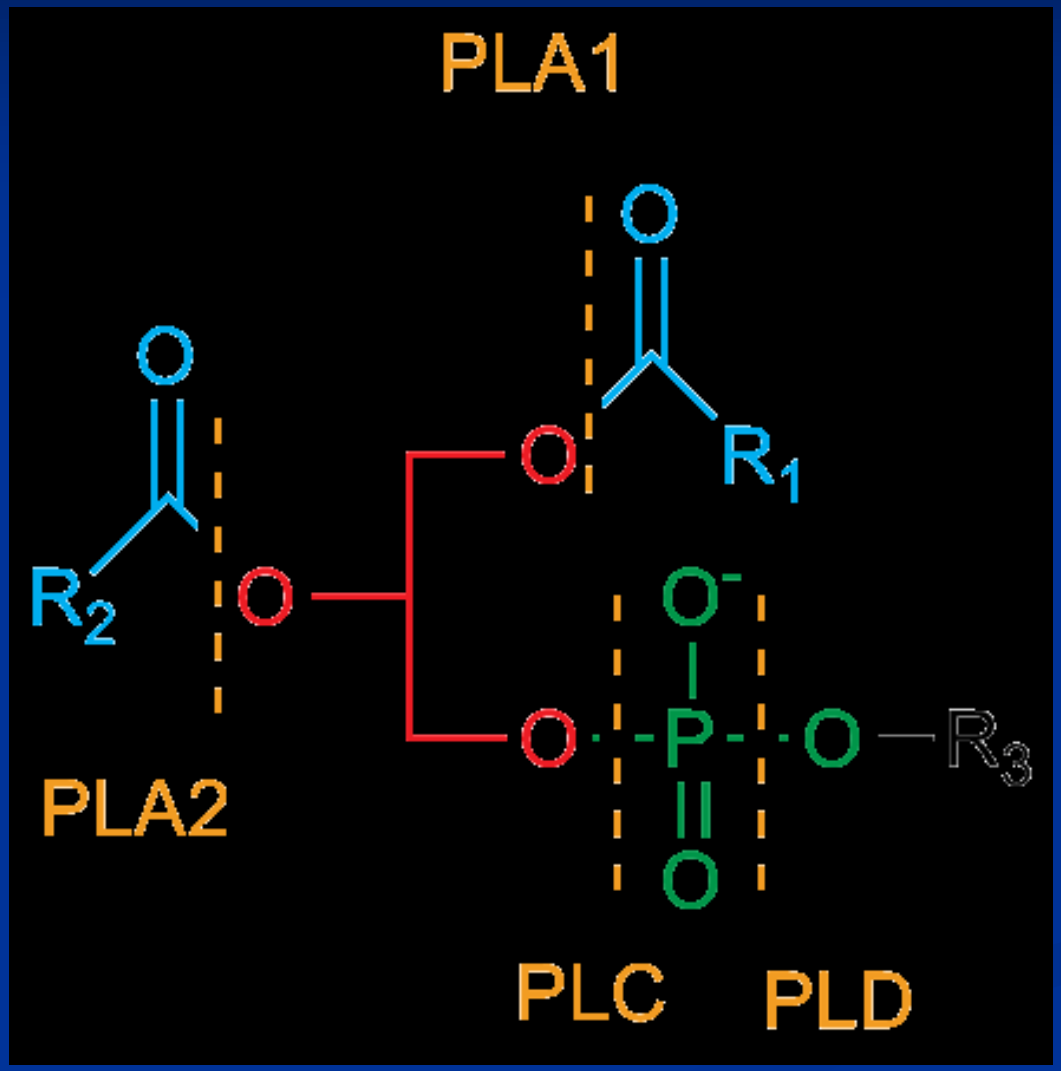
Паракринные факторы

- активация комплемента,
- выход и каскад превращений арахидоновой кислоты
- продукция цитокинов:
  - интерлейкин-1 (ИЛ-1)
  - фактор некроза опухоли (ФНОα)

Generation of arachidonic acid metabolites & their role in inflammation



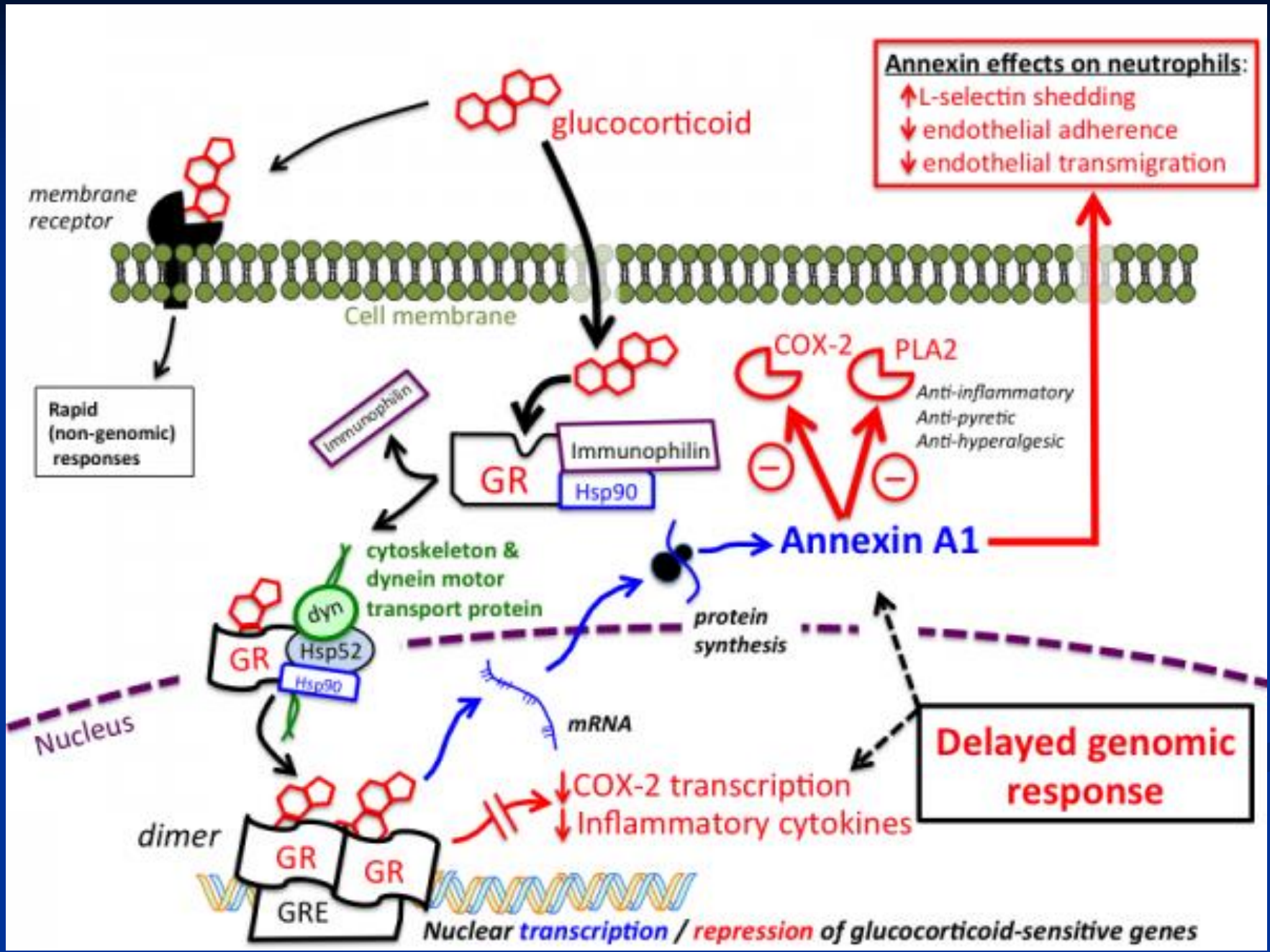
PLA2



Фосфолипазы A2 включают несколько не связанных белковых семейств с общей ферментативной активностью. Два наиболее важных семейства — это

- Секретируемые фосфолипазы A2
- Цитозольные фосфолипазы A2 Эти фосфолипазы в основном участвуют в клеточных сигнальных путях, таких как воспалительная реакция

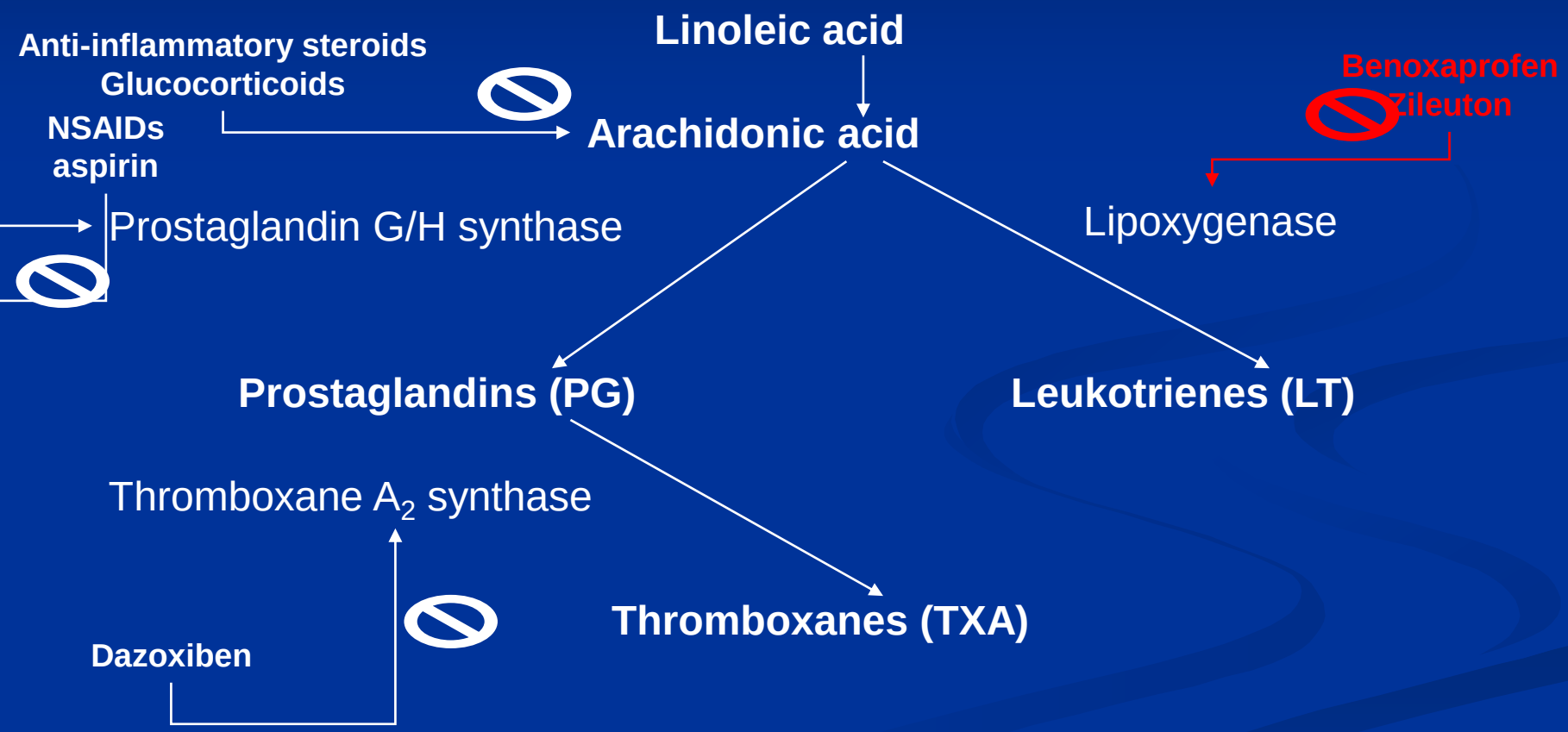
Механизм действия глюкокортикоидов



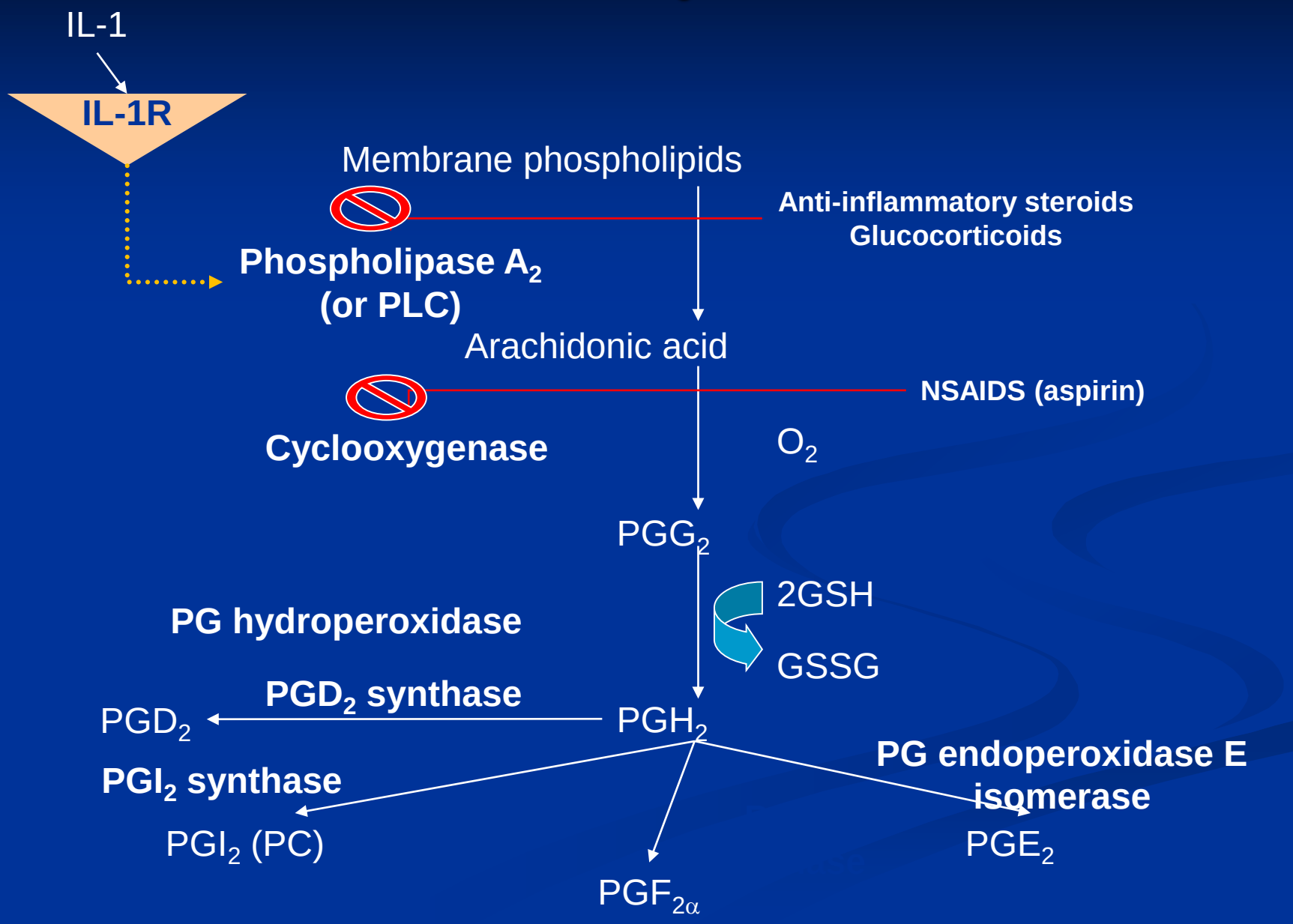
Lipooxygenase Pathway:

- **Leukotriene B4: potent chemoattractant causing neutrophil aggregation and adhesion to endothelial cells**
- **Leukotrienes C4, D4, E4: slow-reacting substance of anaphylaxis(SRSA) increase vasoconstriction, bronchoconstriction and vascular permeability.**

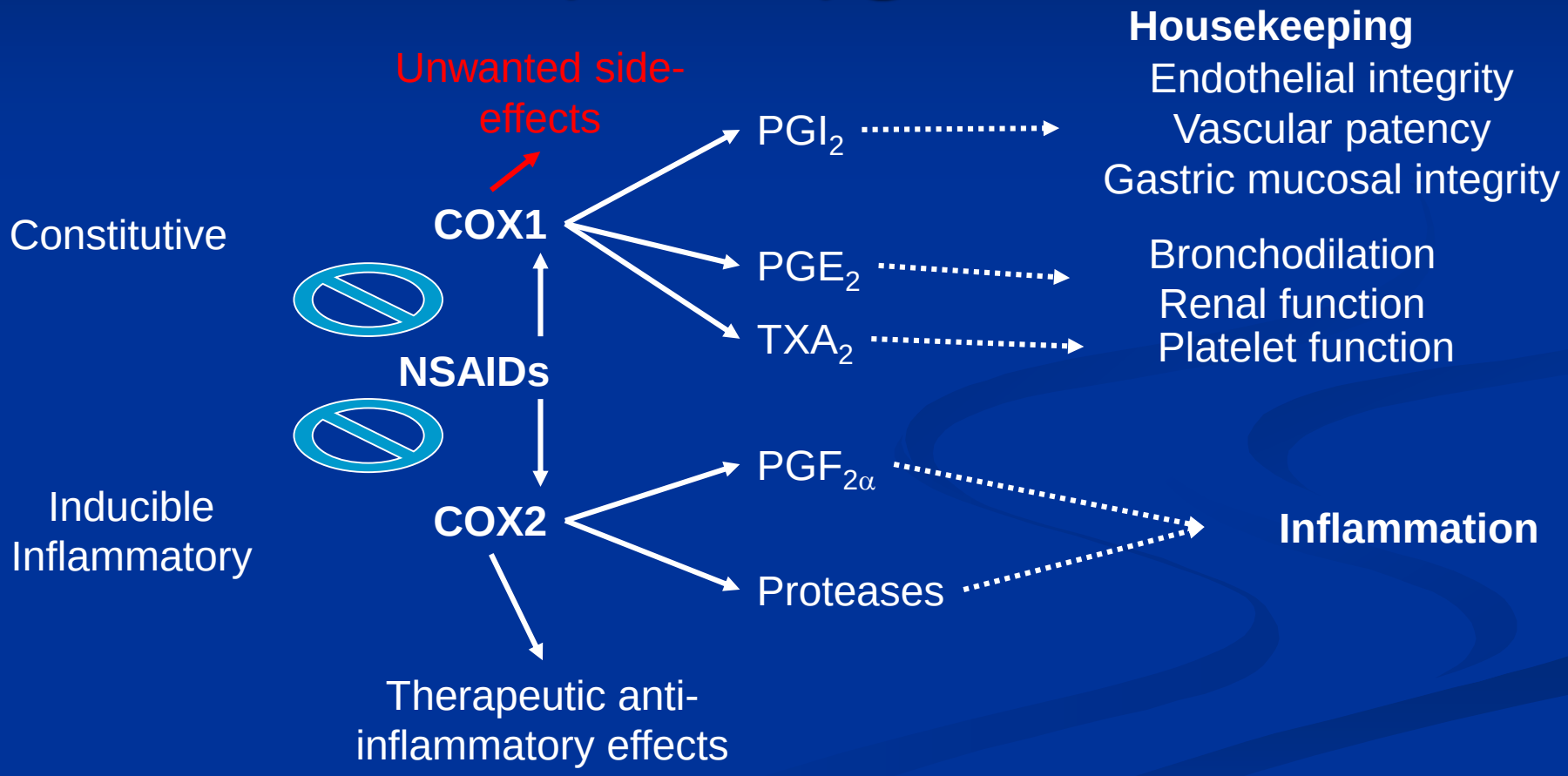
Prostaglandin, Leukotriene, and Thromboxane Synthesis



Pathway Overview



Differential Actions of Cyclooxygenases



COX-1 and COX-2 Comparison

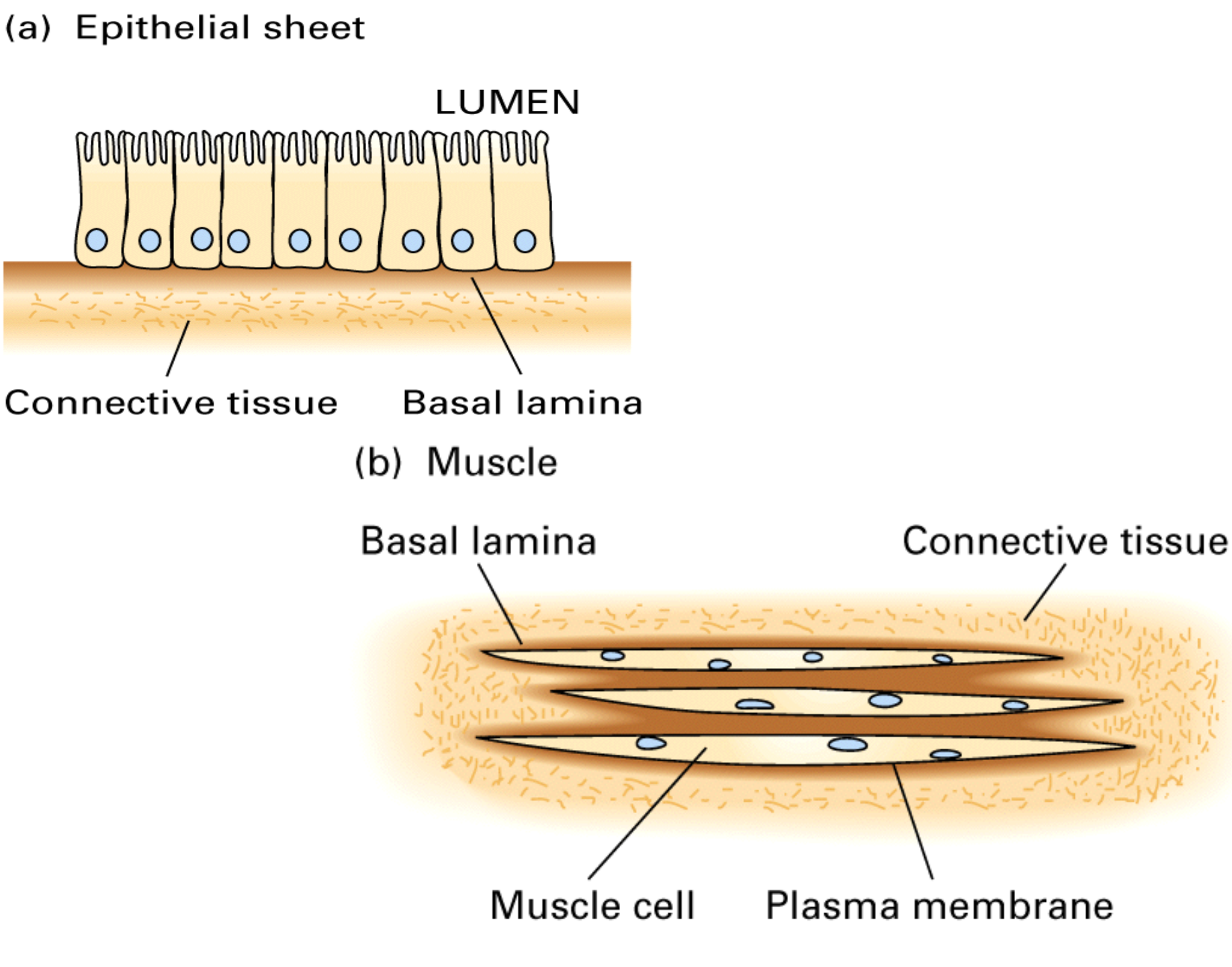
Parameter	COX-1	COX-2
Regulation	usually constitutive	**inducible**
Range of gene induction	2 to 4-fold	**10 to 80-fold**
Rate of gene activation	24 h	**0.5 to 4 h**
Effect of glucocorticosteroids	little or none	**inhibits expression**
Relative size of active site	smaller	larger

http://elfstrom.com/arthritis/nsaids/actions.html

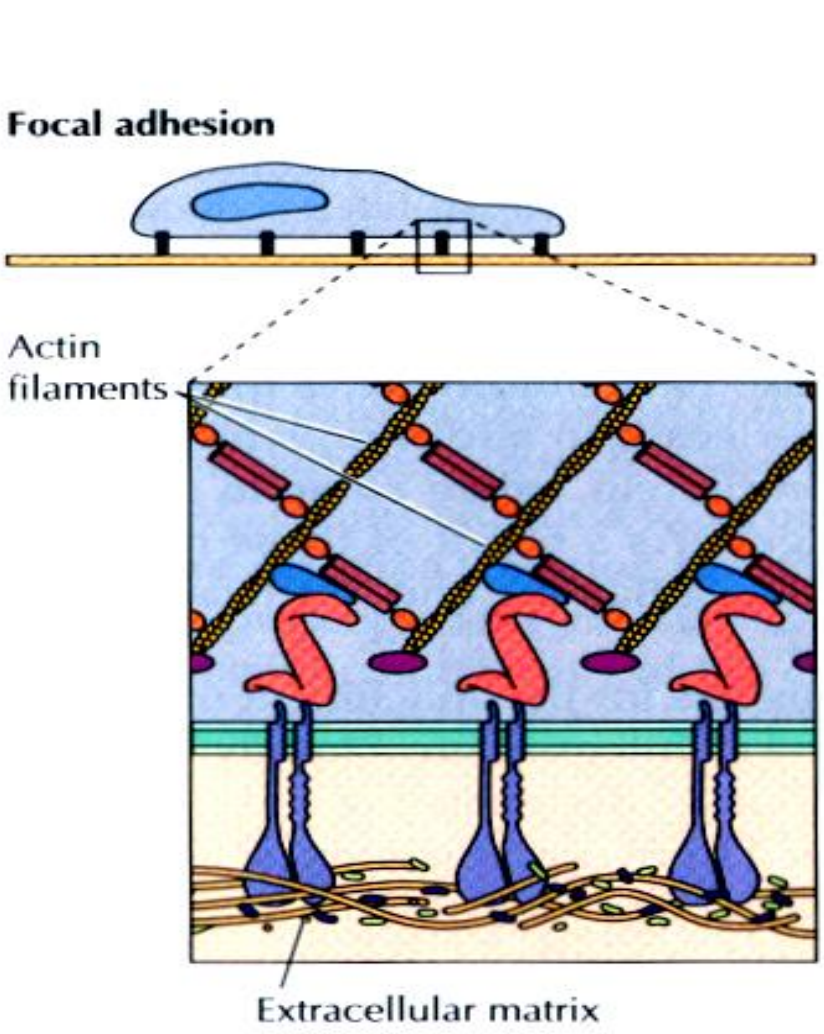
Воспаление клеточно опосредованная реакция

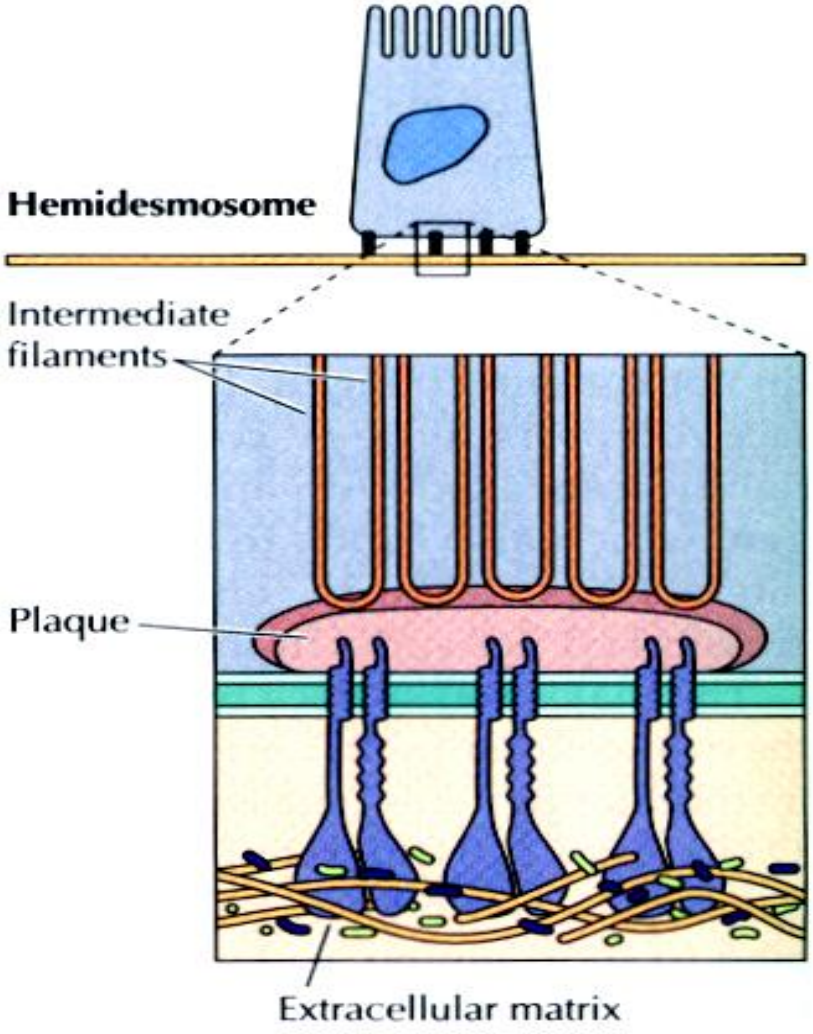
- В воспалении принимает участие множество клеток, взаимодействие между которыми обеспечиваются четырьмя группами факторов:
  - адгезивными молекулами,
  - внеклеточным матриксом,
  - растворимыми медиаторами

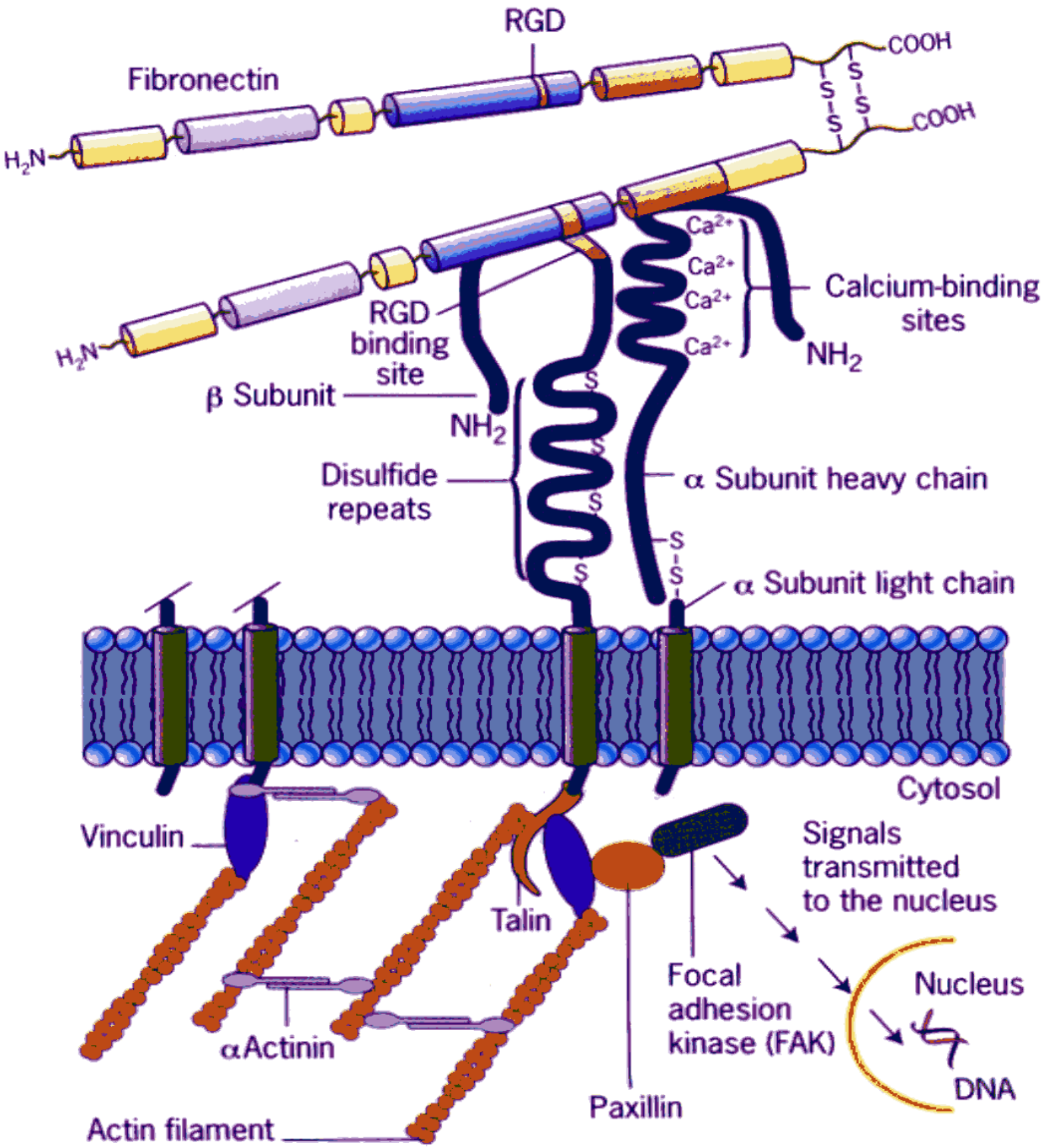
- Взаимодействия между клетками, а также между клетками и межклеточным веществом обеспечивают несколько семейств адгезивных молекул:
  - интегрины,
  - суперсемейство иммуноглобулинов,
  - кадгерины,
  - селектины,
  - хоминговые рецепторы и др.


(a) Epithelial sheet
LUMEN
Connective tissue
Basal lamina
(b) Muscle
Basal lamina
Connective tissue
Muscle cell
Plasma membrane

Cells form connections with the extracellular matrix by activation of integrin receptors







Integrin signaling regulates:

proliferation

differentiation

Motility

Survival

Интегрины

- Интегрины функционируют как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы.
- Интегрины - это интегральные мембранные рецепторы, которые через цитоскелет связывают одну клетку с другой или с внеклеточным матриксом.
- Семейство интегриновых рецепторов обусловливает многие адгезивные свойства клетки.
- Они представляют собой связующее звено между внеклеточным матриксом и цитоскелетом путем передачи информации, возникающей при взаимодействии внеклеточного домена с лигандами внеклеточного матрикса, внутрь клетки, влияя на организацию цитоскелета, форму клетки и ее подвижность.
- Каждый интегрин может передавать различную информацию из внеклеточного микроокружения, определяя морфологию и физиологию клетки.
- В зависимости от связей субъединиц β_1, β_2, β_3, с различными субъединицами α различают
  - VLA - белки (медленно реагирующий антиген),
  - лейкоцитарные интегрины
  - цитоадгезины

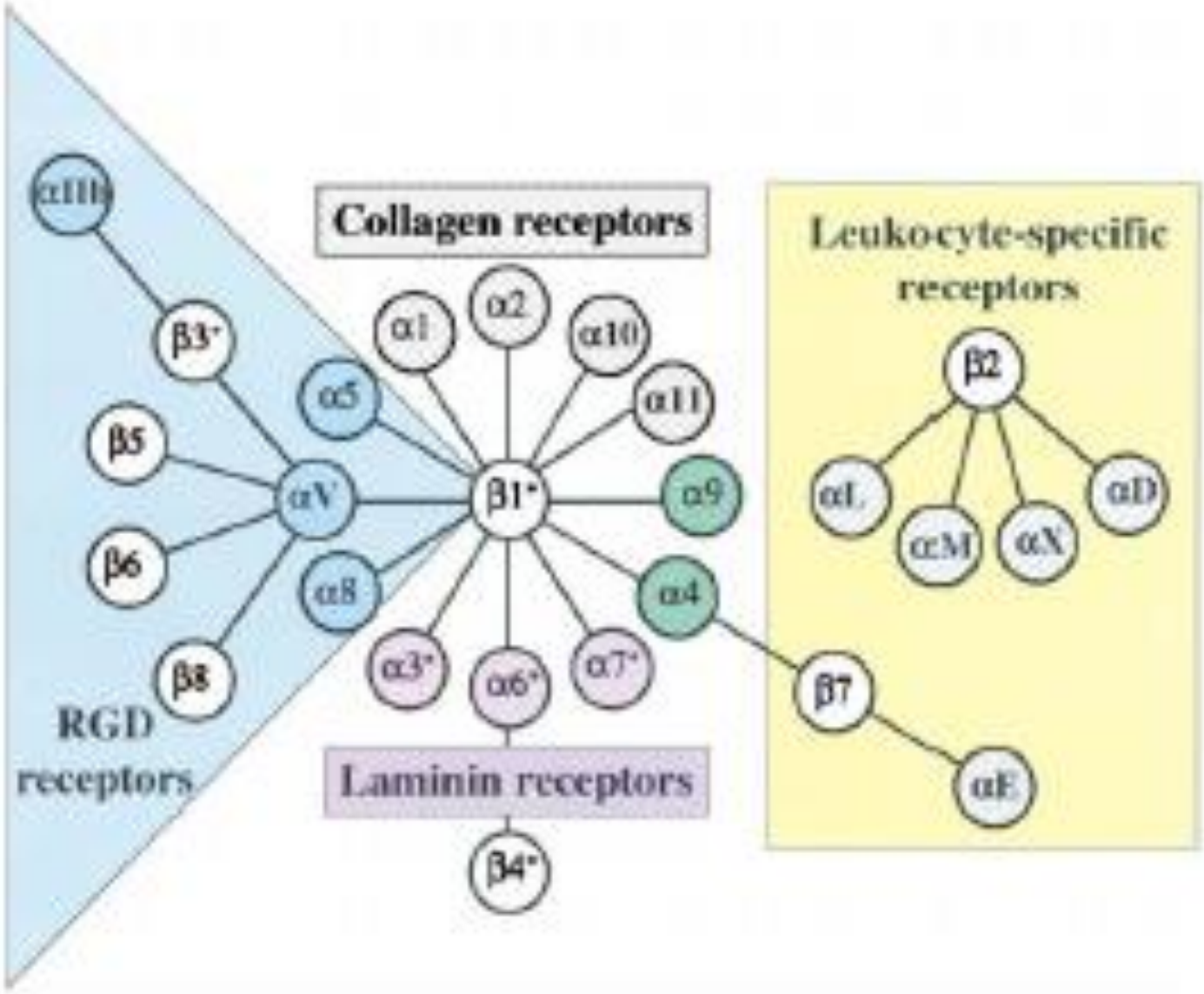
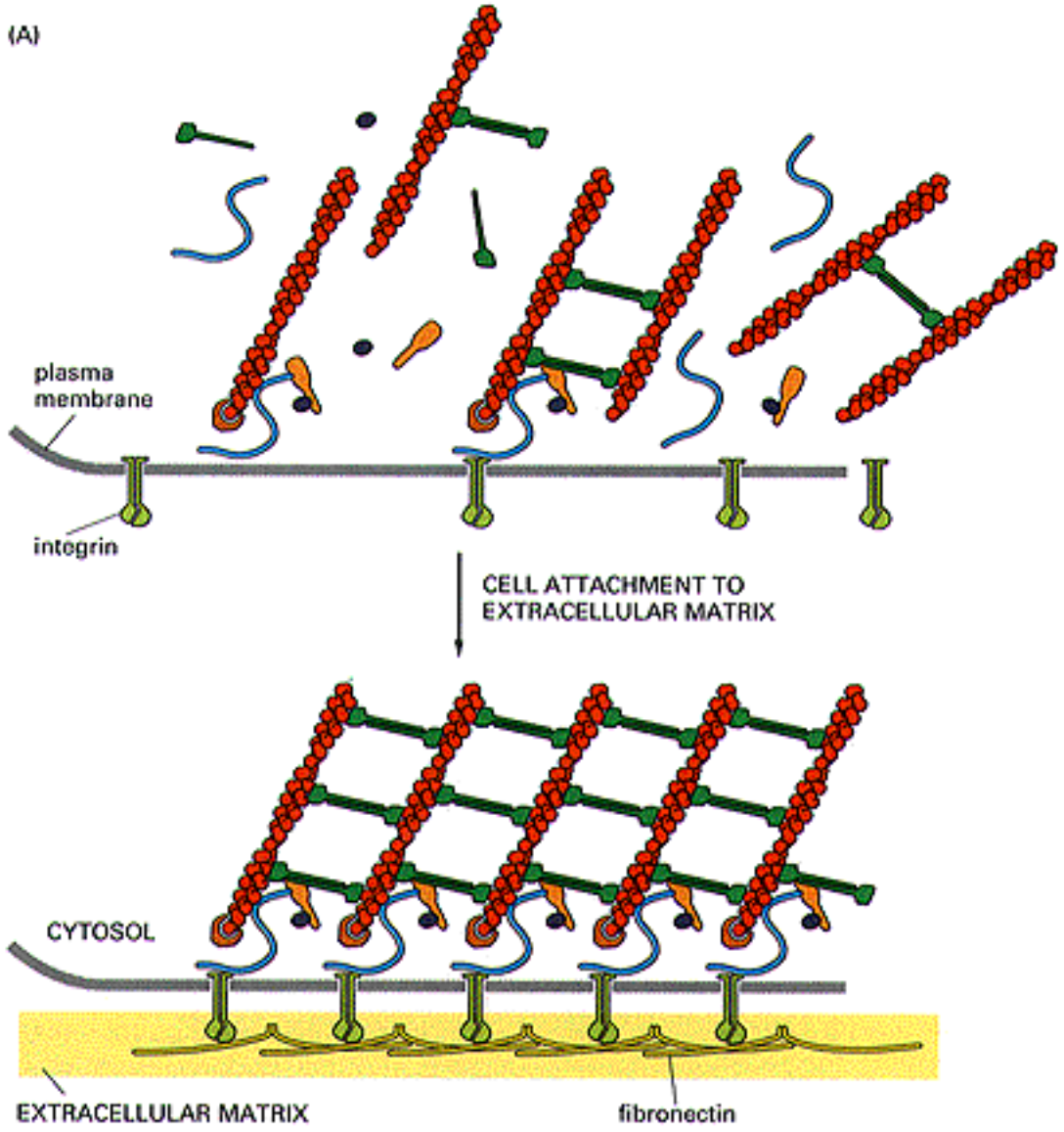
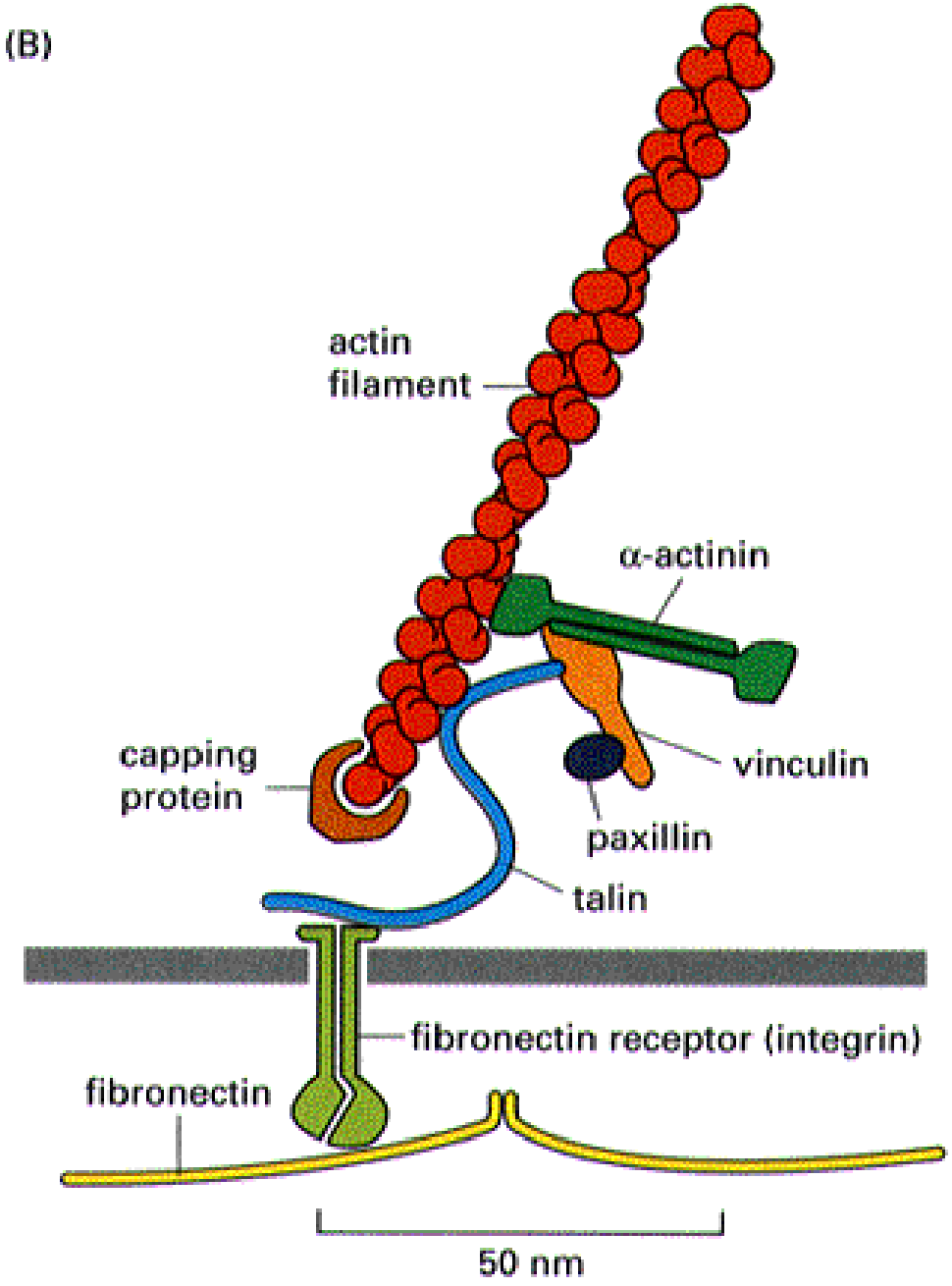


Figure 1. The Integrin Receptor Family

Connecting the actin cytoskeleton to the extracellular matrix by focal contacts



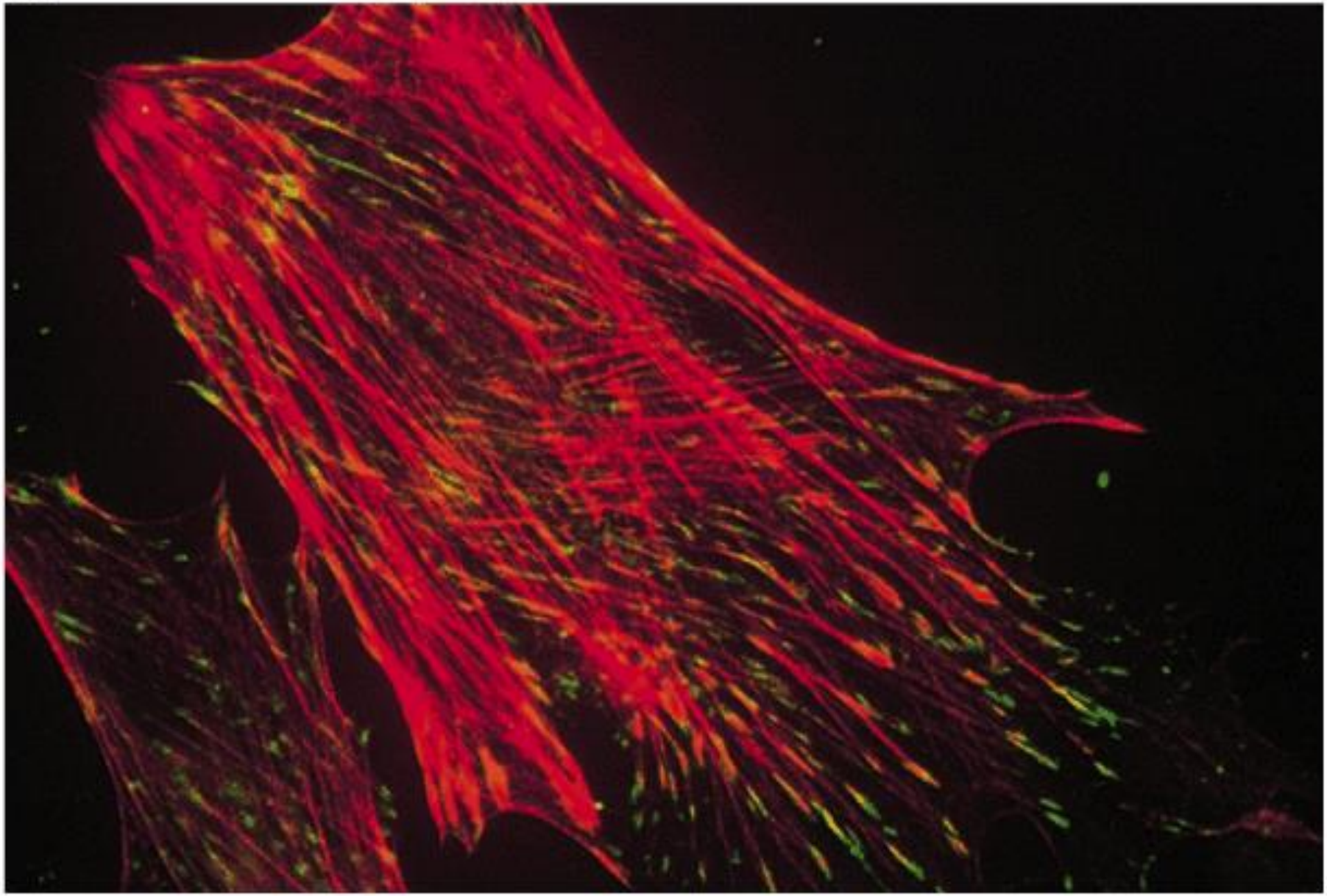
From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.



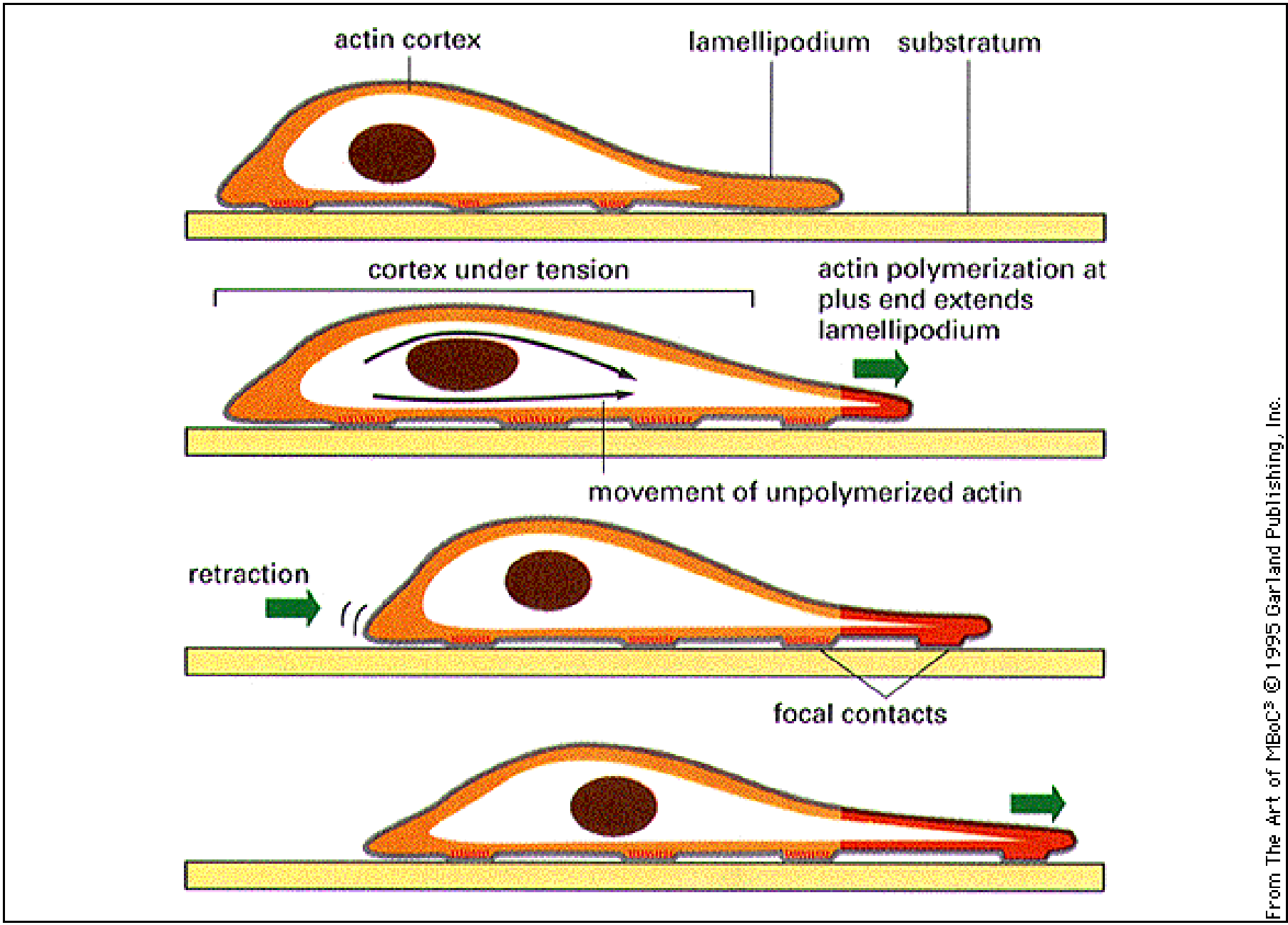
From The Art of MBoC3 © 1995 Garland Publishing, Inc.

Co alignment of actin stress fibers and focal adhesions

(a)

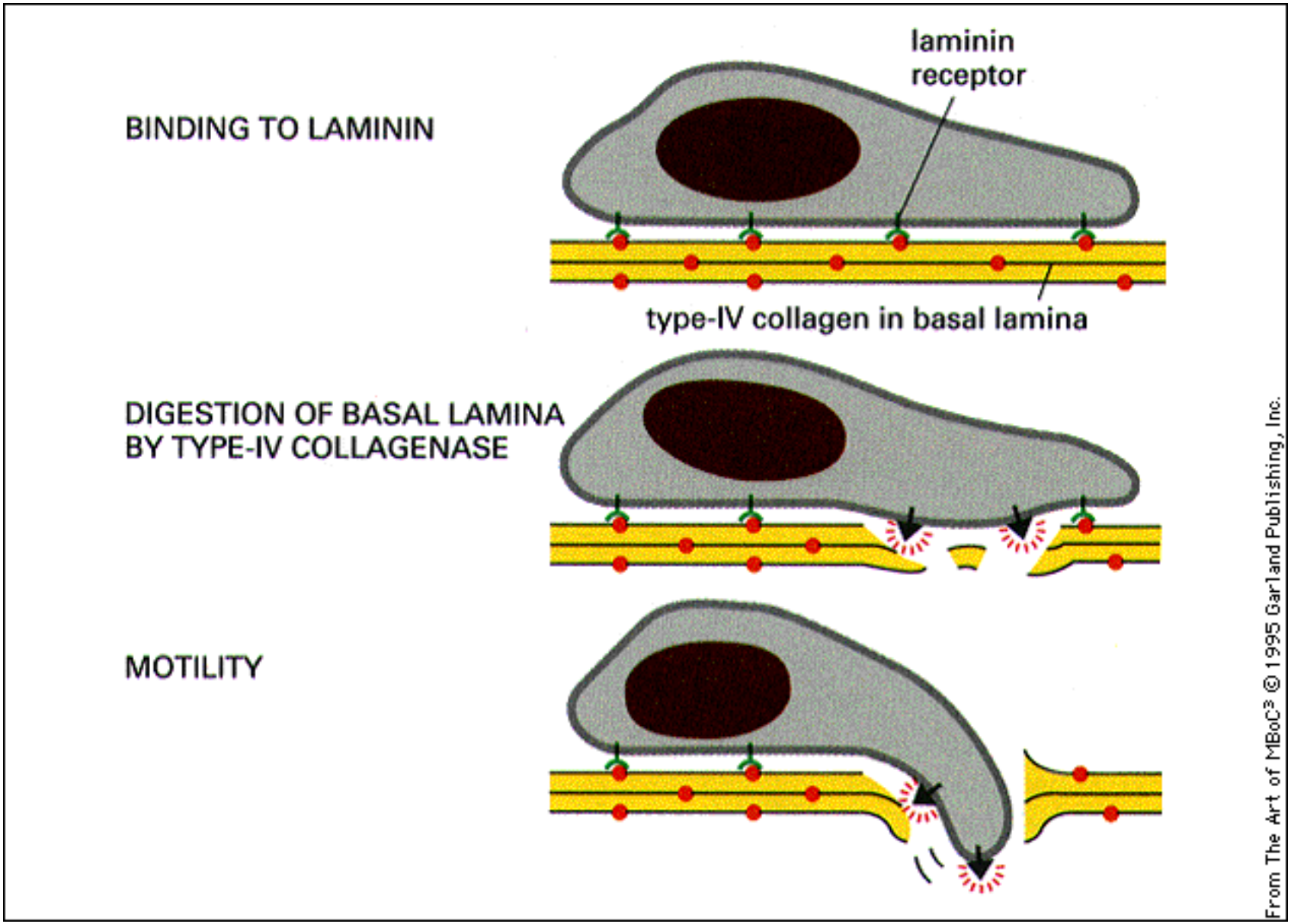


Focal adhesions in cell motility



From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

Invasion across a basal lamina



From The Art of MBoC3 © 1995 Garland Publishing, Inc.

Matrix metalloproteinases

Secreted as proenzymes that require extracellular activation.

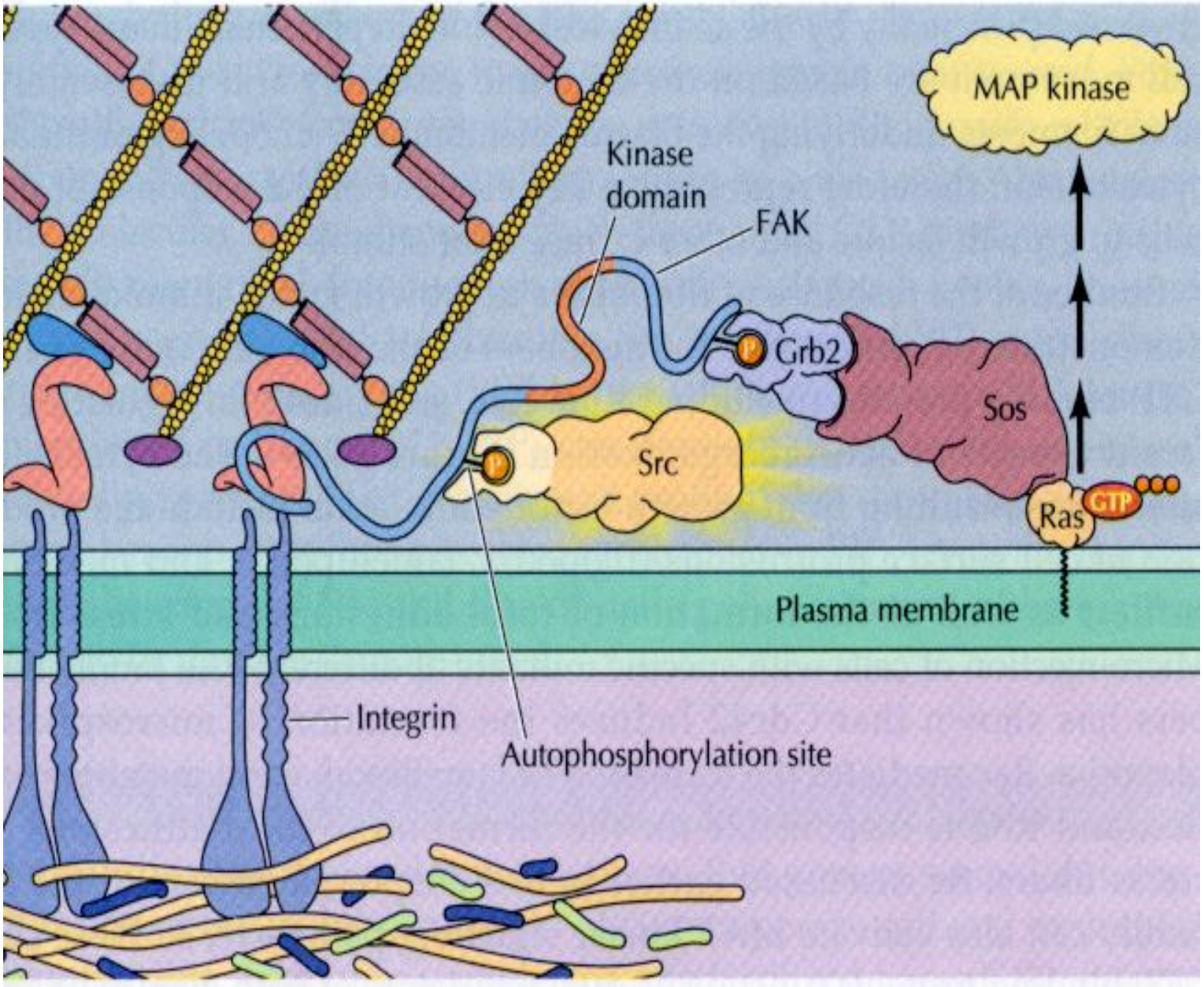
3 classes:

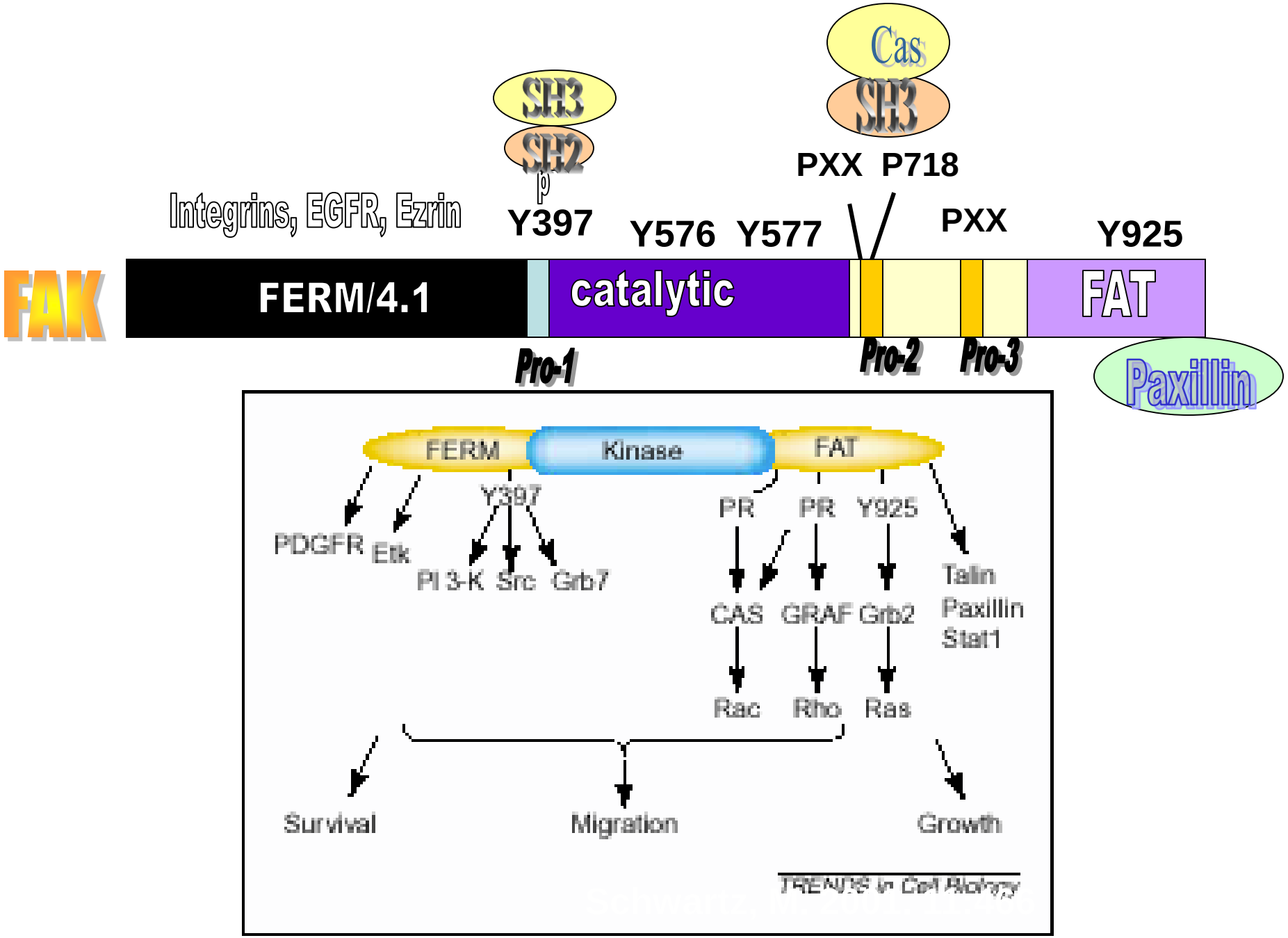
1. **Interstitial collagenases**

2. Stromelysins Stromelysins 1-2-3 and matrilysin

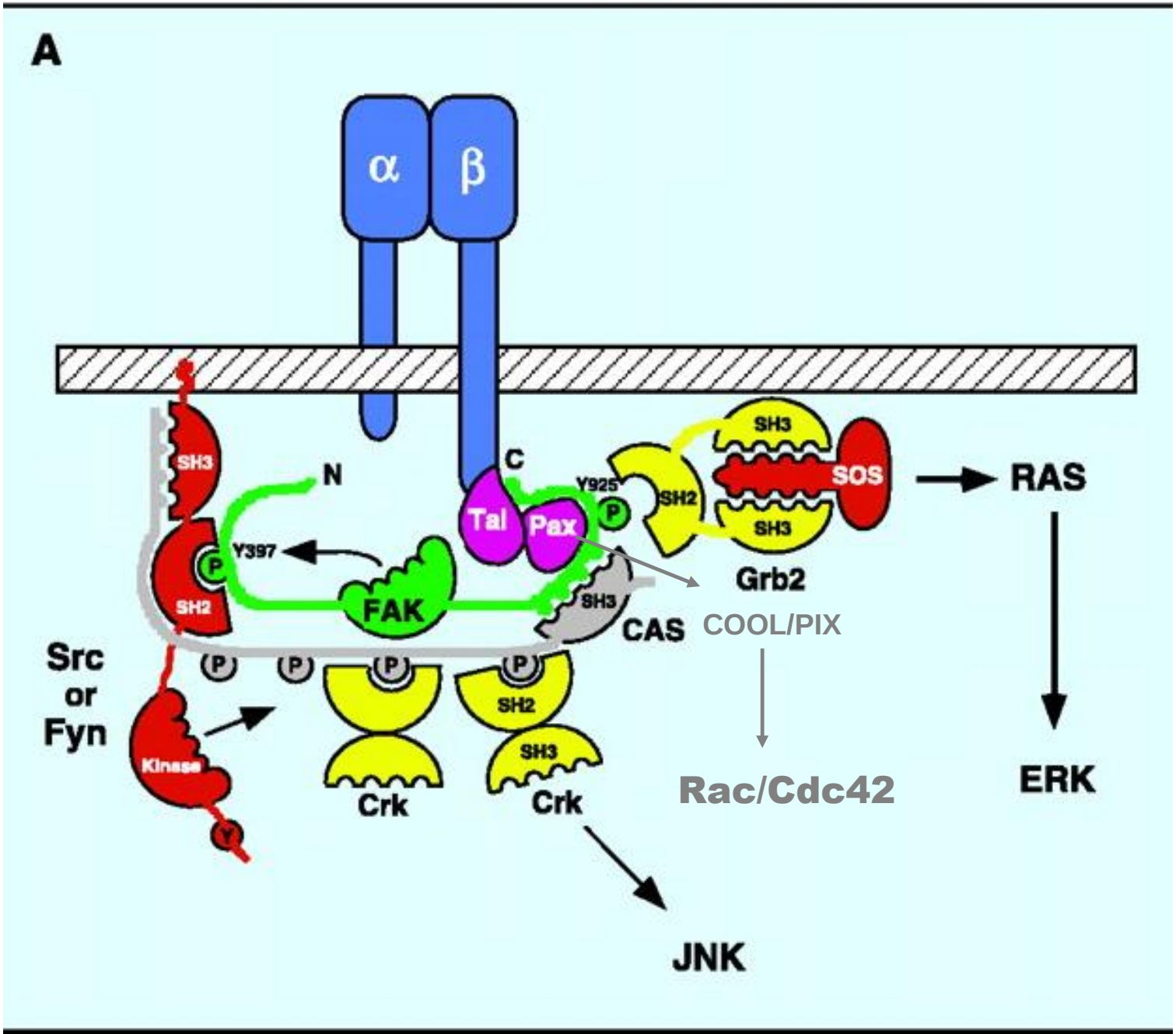
3. **Gelatinases (type IV) collagenases**

Integrin Signaling via Focal Adhesion Kinase



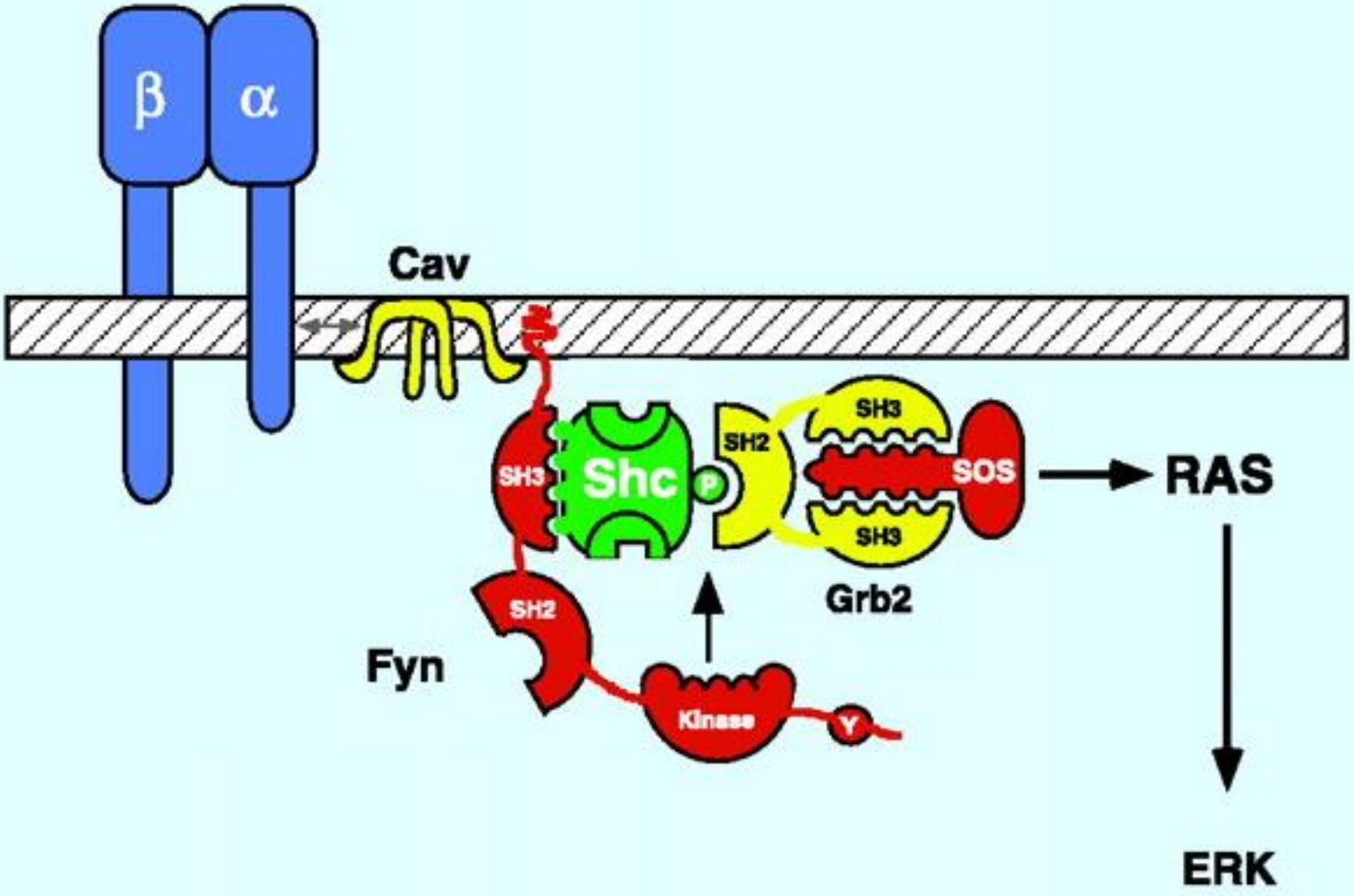

Cas
SH3
SH3
SH2
PXX P718
Integrins, EGFR, Ezrin
p
Y397
Y576 Y577
PXX
Y925
FAK
FERM/4.1
catalytic
FAT
Pro-1
Pro-2
Pro-3
Paxillin
FERM
Kinase
FAT
Y397
PR
PR
Y925
PDGFR
Etk
PI 3-K
Src
Grb7
CAS
GRAF
Grb2
Talin
Paxillin
Stat1
Rac
Rho
Ras
Survival
Migration
Growth
TRENDS in Cell Biology

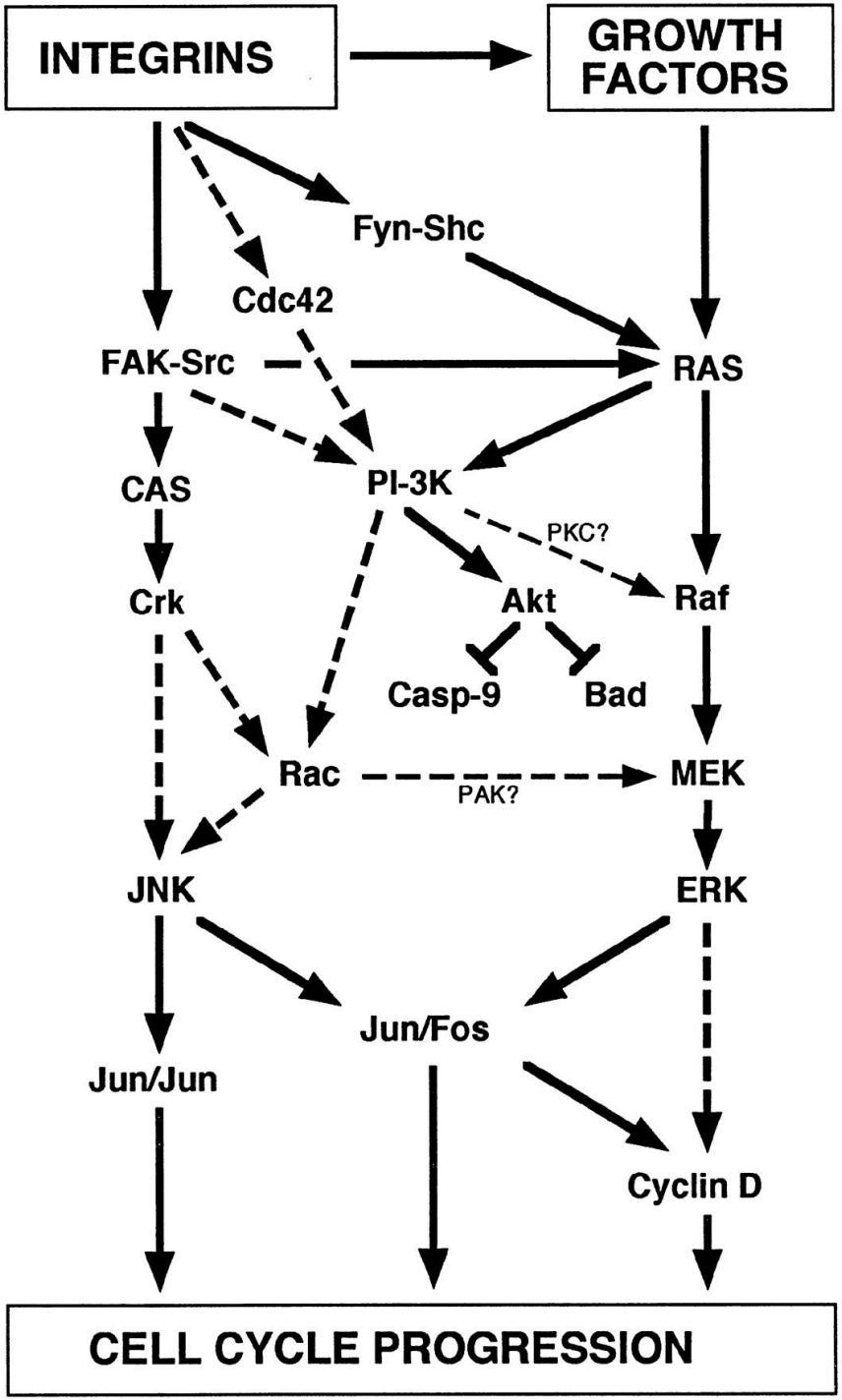
FAK signaling



B

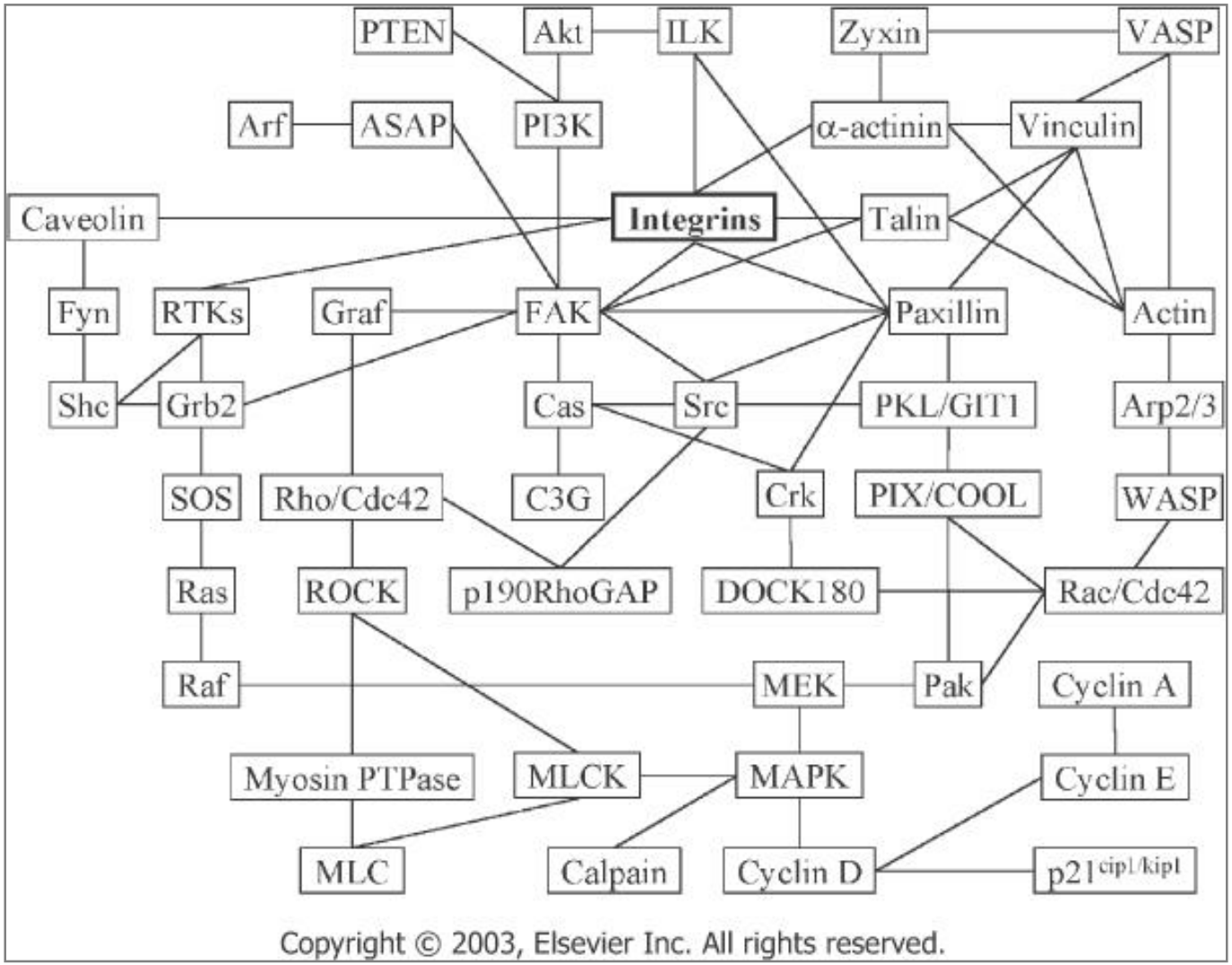
Caveolin-associated integrin signaling





Cross talk between integrins and growth factor receptors

Integrin Connections



Integrin Signaling: Cell Migration, Proliferation, and Survival, Chapter 78, Parsons etal. From: Handbook of Cell Signaling, 2003. Ed. Ralph A. Bradshaw and Edward A. Dennis

Effects of Integrin Signaling

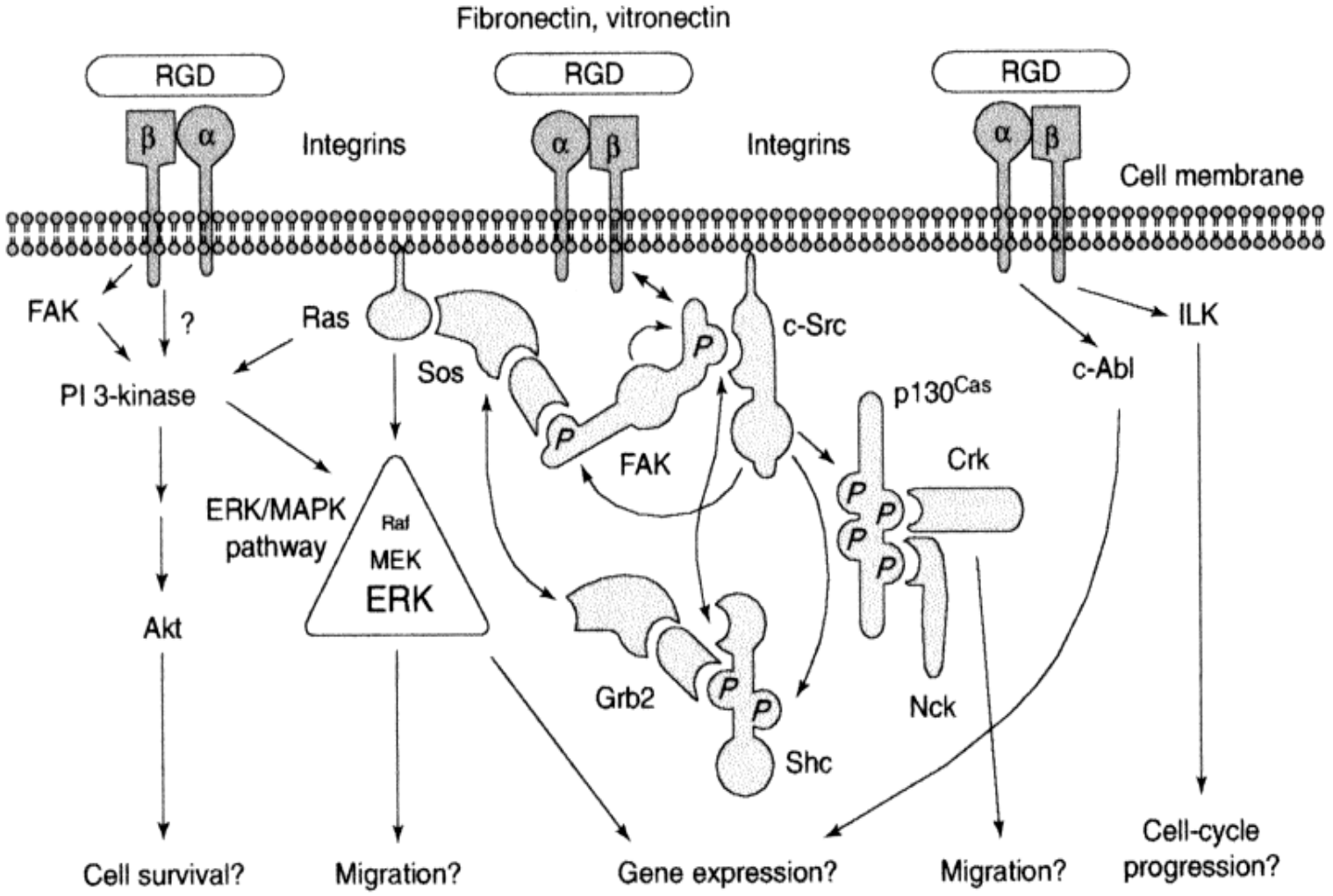
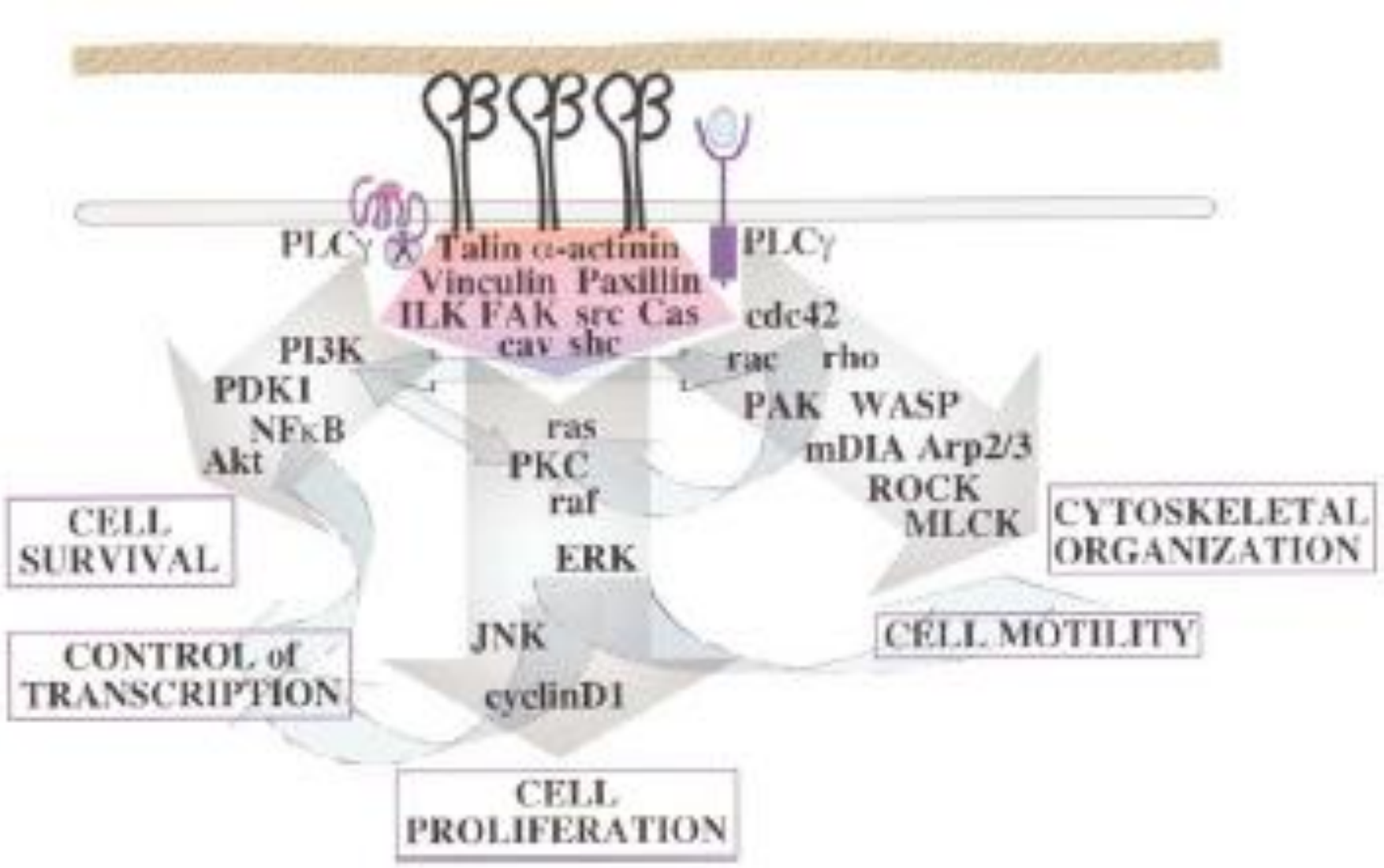


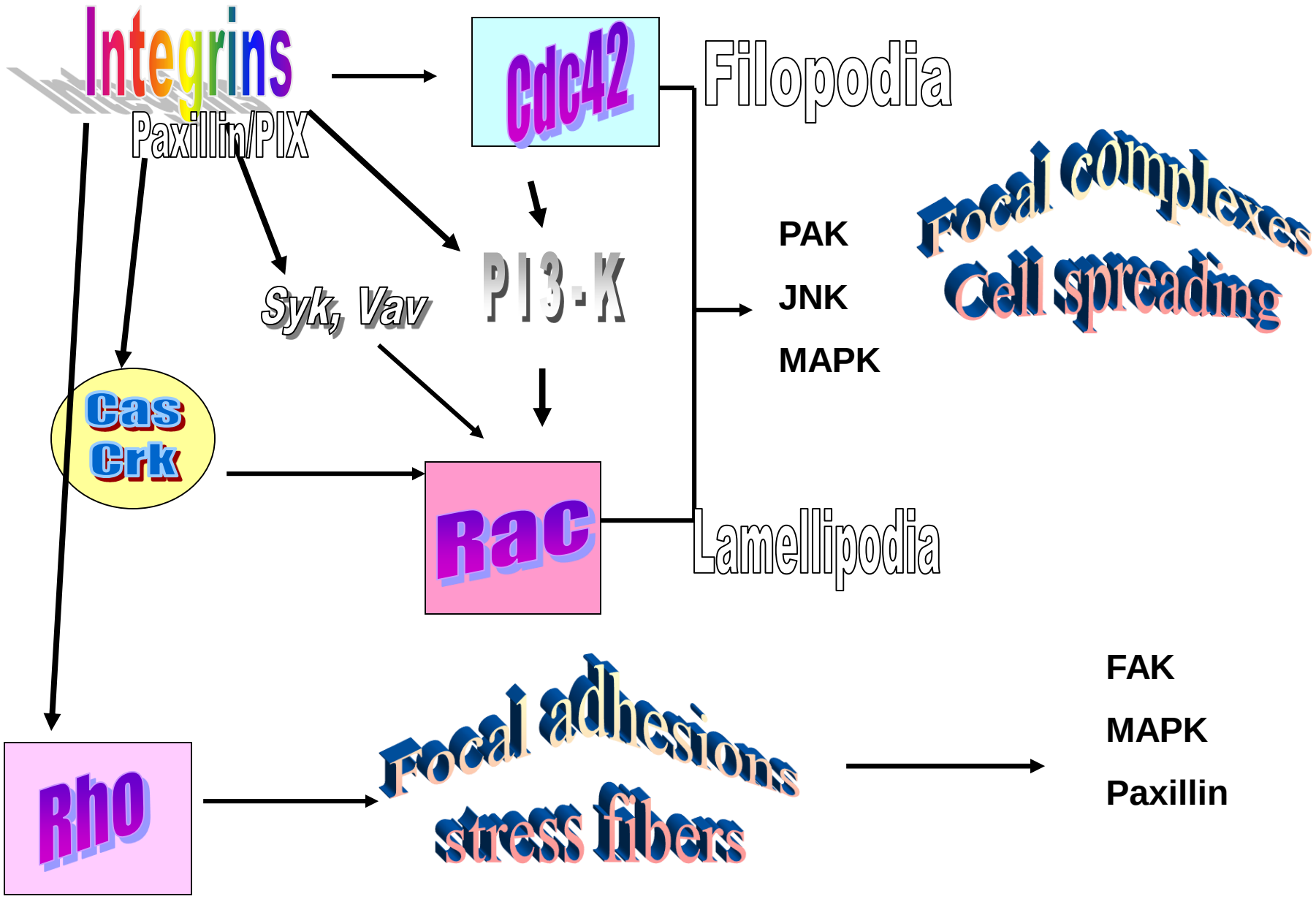
FIGURE 3

From: Schlapfer and Hunter, 1998. Trends Cell Biol. 8:151-157

Integrins: Bidirectional allosteric signaling machines. Hynes, 2002.



Regulation of Rho family GTPases by integrins



Суперсемейство иммуноглобулинов

- Суперсемейство иммуноглобулинов играет важную роль в эмбриогенезе, при заживлении ран и иммунном ответе.
- Функции суперсемейства иммуноглобулинов состоят в связывании растворимых лигандов и поверхностных лигандов клеток.
- Иммуноглобулиновые молекулы также играют важную роль в процессах активации и дифференцировки клеток, во многом способствуя осуществлению межклеточных взаимодействий.
- CD2 (LFA-2, E-розеткообразующий рецептор) с молекулярной массой 40000 - одноцепочный гликопротеид, найден на всех Т-лимфоцитах

Селектины

- обеспечивают прилипание лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.
- регулируют движение моноцитов in vivo и опосредование эффекта "катящихся" нейтрофилов вдоль сосудистой стенки микроциркуляторного русла,
- Индуцируют феномен первого "шага" адгезии лейкоцитов к эндотелию и накоплению их в зоне воспаления.

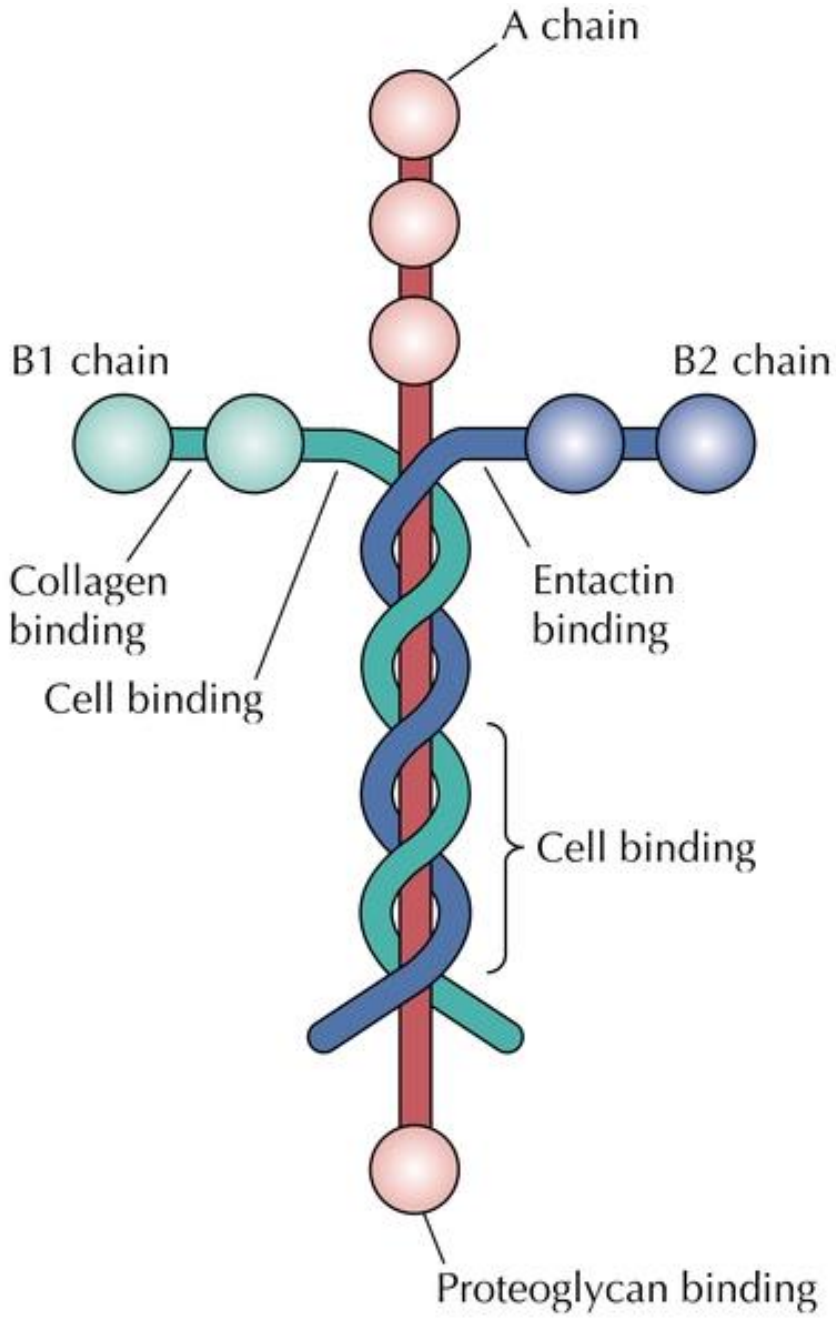
Кадгерины

- Кадгерины являются кальцийзависимыми межклеточными адгезивными молекулами, которые опосредуют клеточную адгезию только в присутствии ионов Ca.
- Они обеспечивают структурную целостность и полярность зрелых тканей (особенно эпителиального монослоя).

Роль ECM

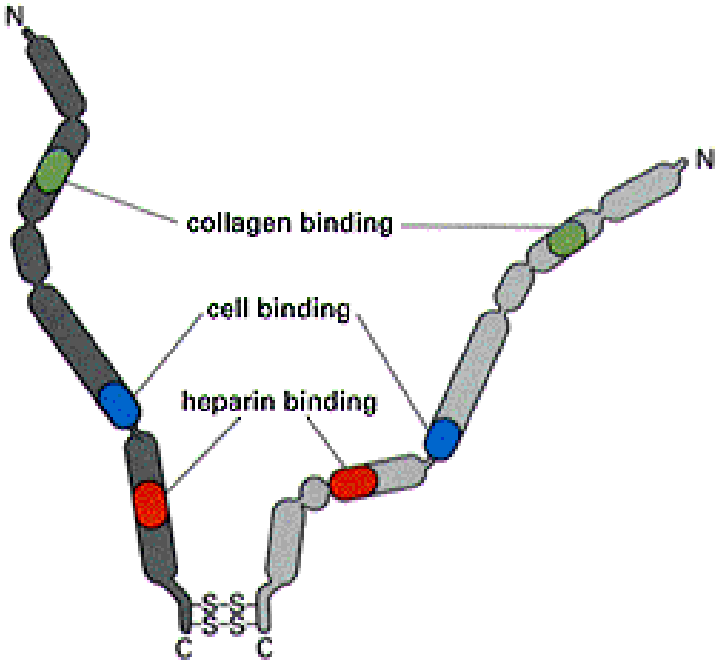
- С внеклеточным матриксом связаны развитие и дифференцировка клеток и, наряду с ростовыми факторами, цитокинами и гормонами, он может воздействовать на процессы, происходящие внутри клеток.
- Внеклеточный матрикс играет ключевую роль в органогенезе, эмбриогенезе, посттравматическом заживлении, канцерогенезе, опухолевой инвазии и хоминге метастазирующих опухолевых клеток.

Laminin

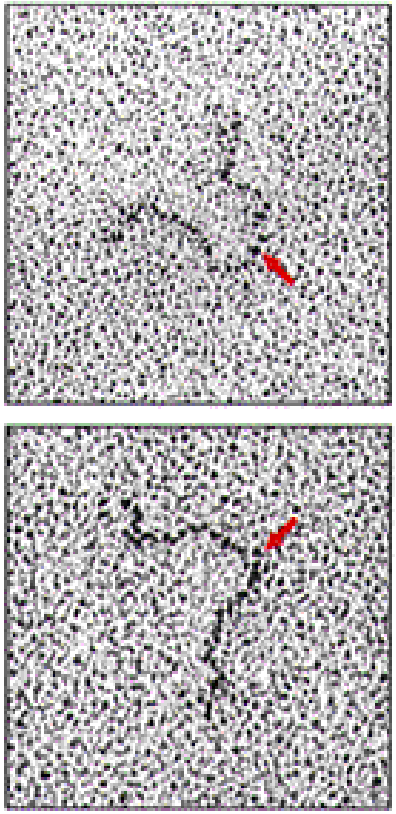


© 2000 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

The structure of a fibronectin dimer

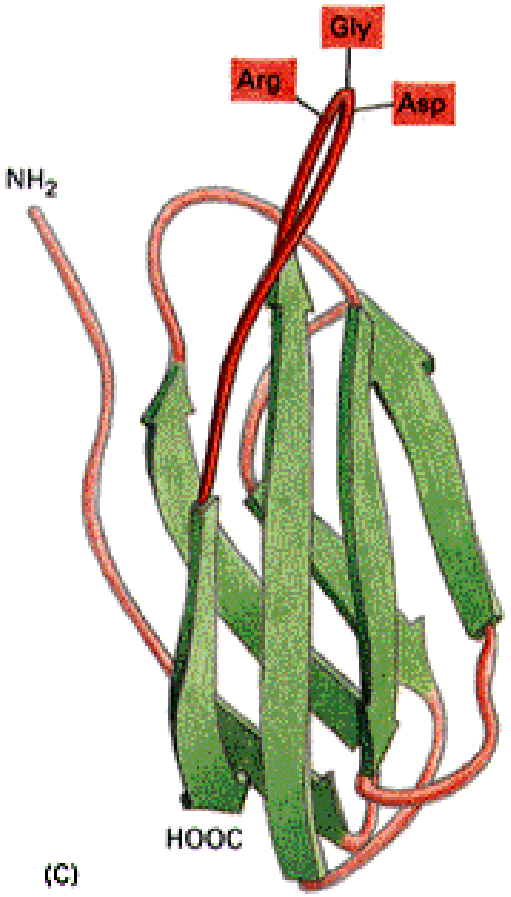


(A)



(B)

100 nm



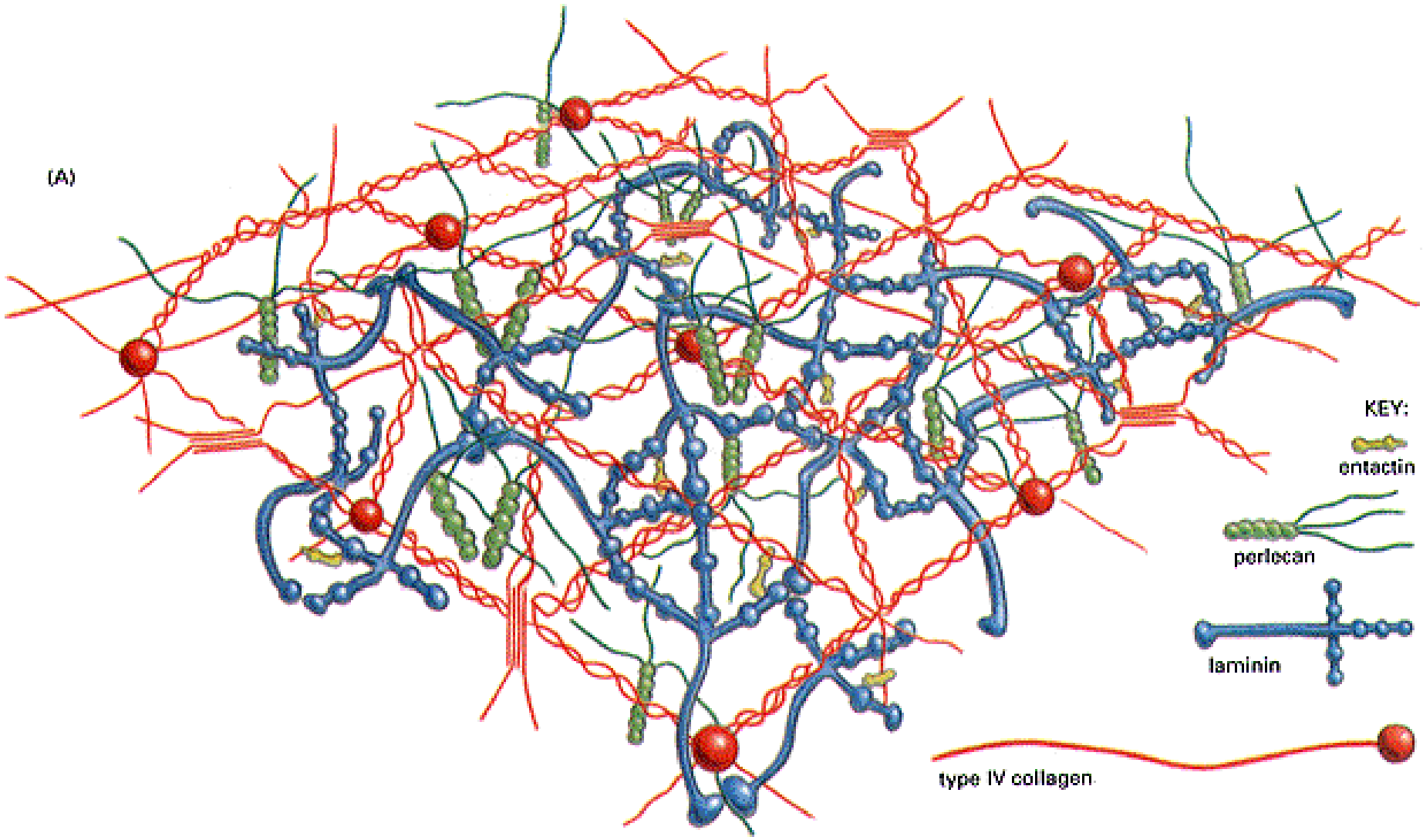
(C)

From The Art of MBoC^3 © 1995 Garland Publishing, Inc.

Базальная мембрана

- отделяет один клеточный слой от другого.
- служит местом прикрепления клеток и влияет на их дифференцировку, миграцию и фенотипирование
- Нерастворимость и механическую стабильность базальных мембран обеспечивают молекулы коллагена IV типа.
- Главным и наиболее постоянным адгезивным гликопротеином базальной мембраны является ламинин, вторым по значимости является фибронектин, который имеет растворимую (плазменную) и нерастворимую (тканевую) форму.
- Различные компоненты внеклеточного матрикса связываются специальным фактором - нидогеном. Отрицательный заряд базальной мембраны обеспечивается протеогликанами

Basal lamina

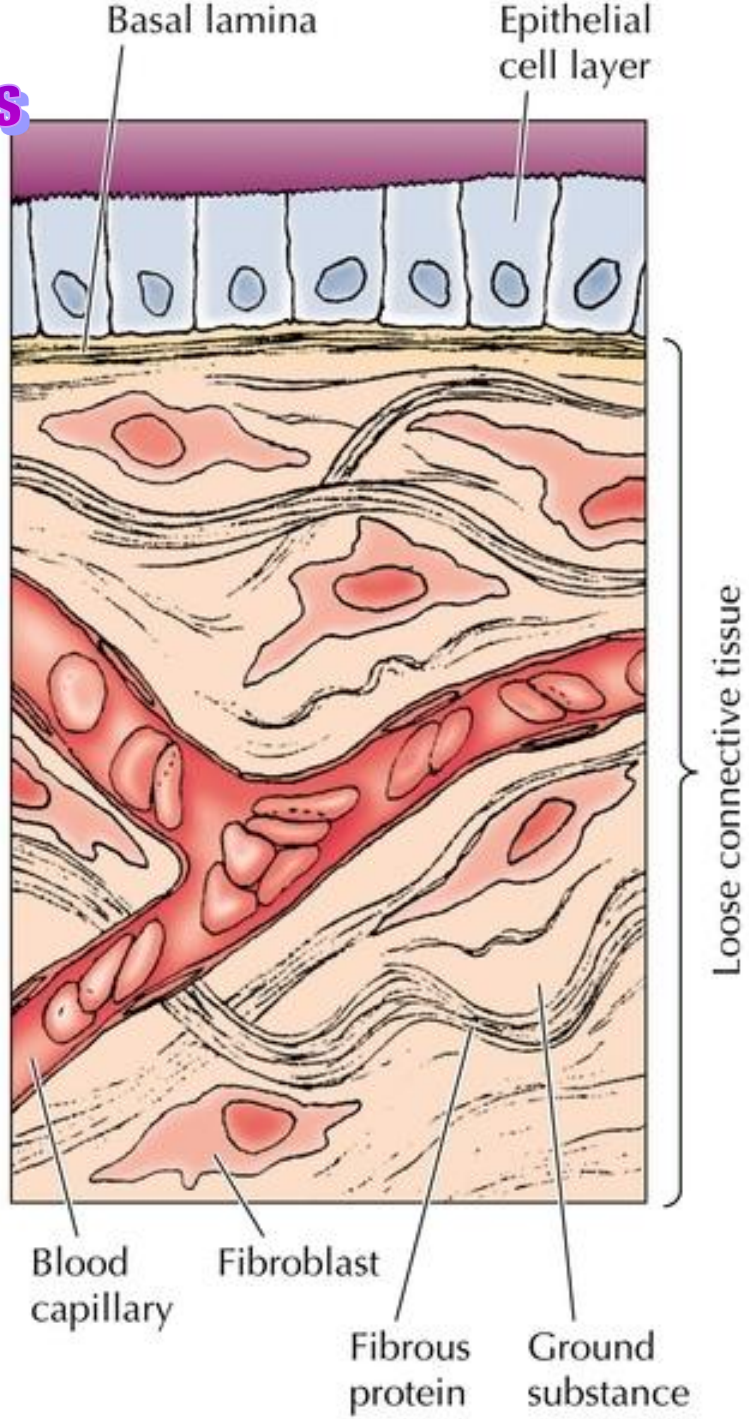


From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

Другие медиаторные системы

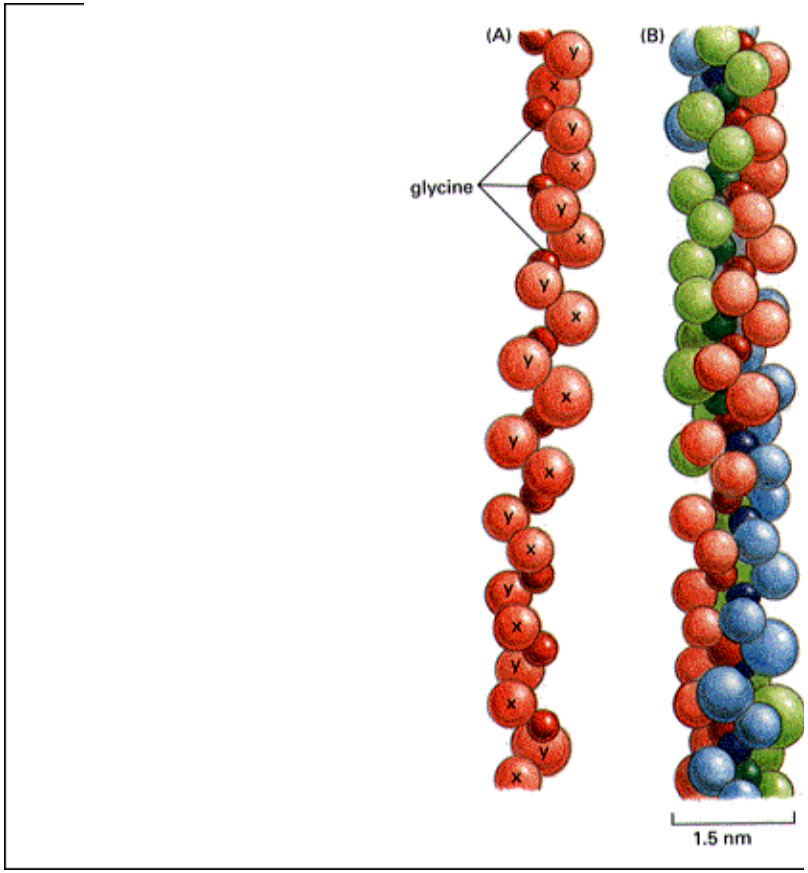
- реактивно окисленные метаболиты,
- метаболиты арахидоновой кислоты,
- фактор активации тромбоцитов,
- цитокины и факторы роста,
- протеолитические ферменты,
- продукты местных аутокринных и паракринных систем (ангиотензин II, эндотелин, брадикинин, аденозин) и фактор, вызывающий релаксацию эндотелия, - оксид азота (NO).
- Их называют аутокоидами. Среди многочисленных аутокоидов ведущая роль в регуляции межклеточных взаимодействий принадлежит цитокинам и факторам роста.

Integrins mediate cell-ECM interactions



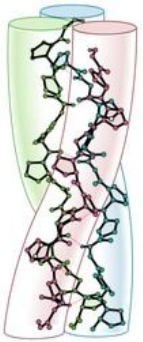
© 2000 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

The structure of a typical collagen molecule

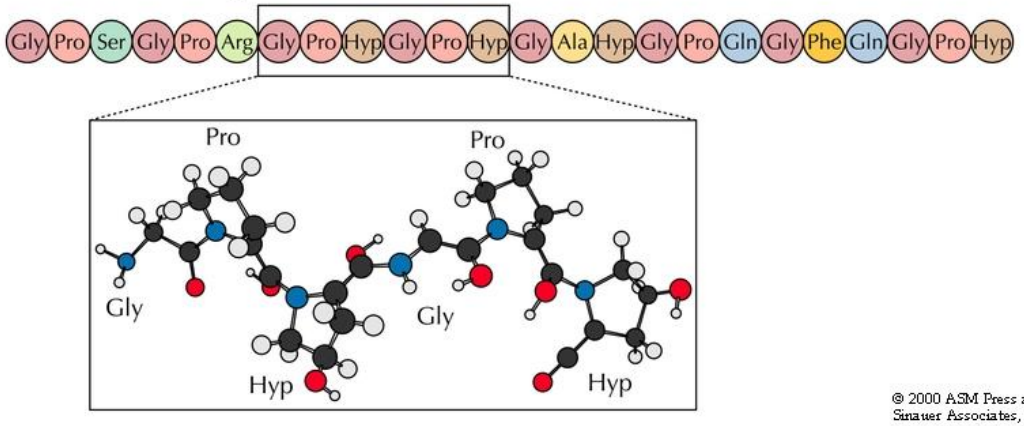


land Publishing, Inc.

(A) **Collagen triple helix**

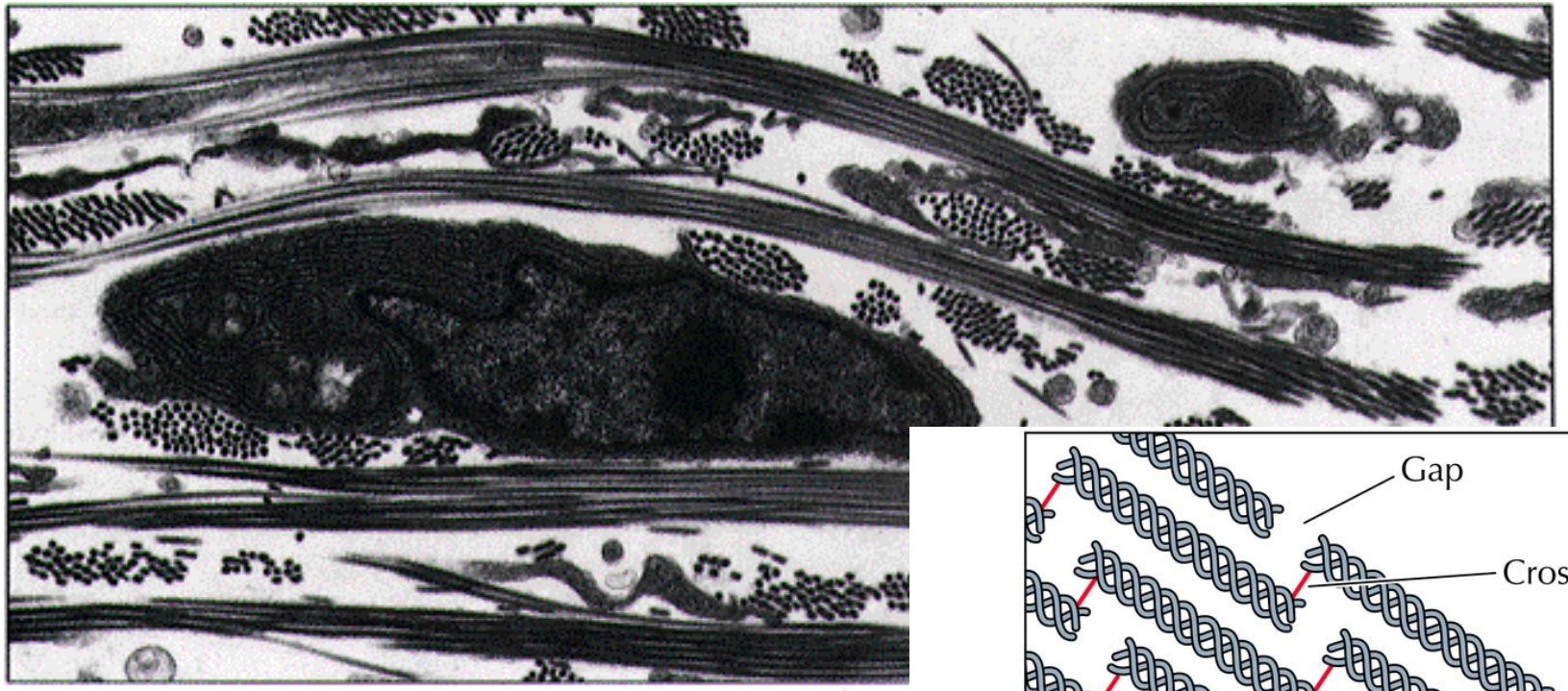


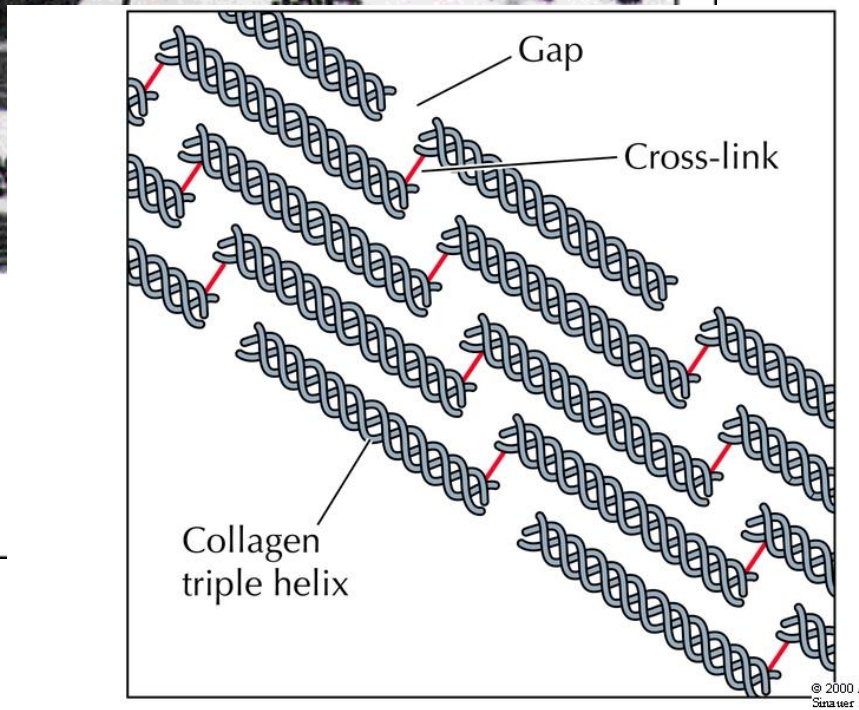
(B) **Amino acid sequence**



© 2000 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

Collagen fibrils around a fibroblast





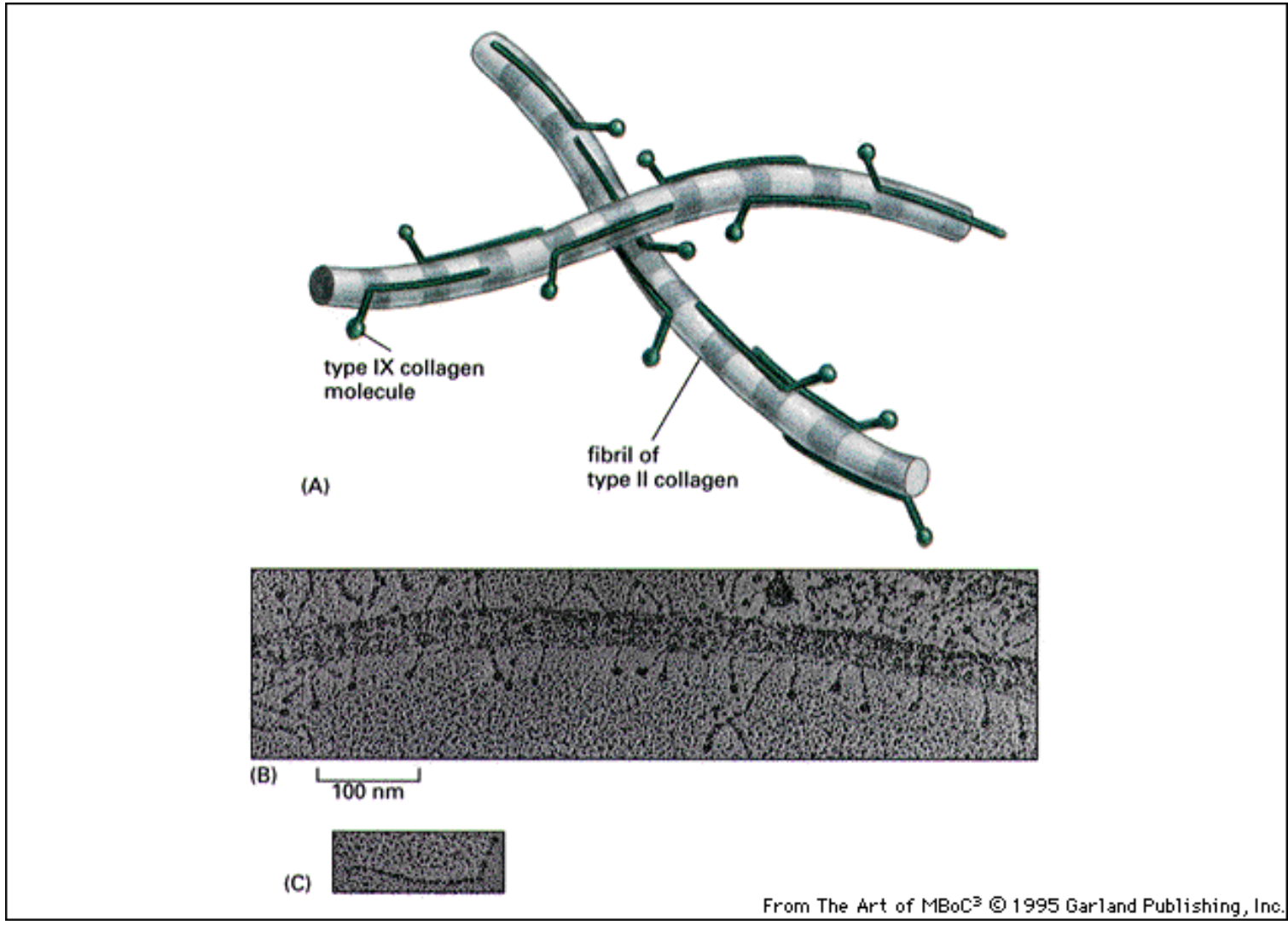
© 2000 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

TABLE 12.2 Representative Members of the Collagen Family

Collagen class	Types	Tissue distribution
Fibril-forming	I	Most connective tissues
	II	Cartilage and vitreous humor
	III	Extensible connective tissues (e.g., skin and lung)
	V	Tissues containing collagen I
	XI	Tissues containing collagen II
Fibril-associated	IX	Tissues containing collagen II
	XII	Tissues containing collagen I
	XIV	Tissues containing collagen I
	XVI	Many tissues
Network-forming	IV	Basal laminae
Anchoring filaments	VII	Attachments of basal laminae to underlying connective tissue

© 2000 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

Type IX Collagen, Fibril-Associated



From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

Цитокины

- Цитокины сгруппированы в 5 классов, объединенных по их доминирующему биологическому действию:
  - воспалительные,
  - антивоспалительные,
  - факторы, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов,
  - гемопоэтические колониестимулирующие факторы,
  - факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Ростовые факторы

- Ростовые факторы продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием.
- Различают эпидермальный, тромбоцитарный, нервный, гепаринсвязывающий и другие факторы роста.
- Контроль пролиферации клеток обеспечивается главным образом протоонкогенами.
- Совместная экспрессия онкогенов и антионкогенов, цитокинов и ростовых факторов, а также различных адгезивных молекул обусловливает поведение клеток в норме и патологии

Цитокины и факторы роста - это высокопотентные белки (активны в пикомолярных концентрациях), оказывающие широкий спектр биологических эффектов

- Формируют сеть коммуникационных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей.
- Обеспечивают развитие воспаления и иммунного ответа, но их секреция может быть в ответ на воздействие других стимулов (микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности).
- Помимо секреции, цитокины могут экспрессироваться на поверхности стимулированных клеток. Они связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. Подобно гормонам цитокины действуют на клетки-мишени опосредованно, изменяя их поведение с помощью вторичных мессенджеров
- Один цитокин часто вызывает секрецию второго цитокина клеткой-мишенью (цитокиновый каскад). Собственные цитокины клетки нередко изменяют характер взаимодействия других цитокинов на ту же самую клетку. **Такое взаимодействие может быть синергичным, дополнительным, ингибирующим или даже может приводить к формированию нового эффекта, неизвестного ни для одного отдельно взятого цитокина клетки.**

- Основными клетками-мишенями для цитокинов являются лейкоциты.
- С одной стороны, лейкоциты являются источниками цитокинов, с другой-мишенью для них.
- Эти цитокины получили название "интерлейкины".

Интерлейкин - 1 (ИЛ-1)

- **Интерлейкин - 1 (**ИЛ-1) продуцируется в первую очередь моноцитами крови и тканевыми макрофагами, но многие другие типы клеток, включая кератиноциты, также могут производить этот цитокин.
- Существует в виде соединения, прикрепленного к клеточной мембране. Это обеспечивает способность активированных макрофагов индуцировать пролиферацию Т-клеток посредством клеточных контактов при невозможности определить присутствие ИЛ-1 в циркулирующем русле.
- Действие ИЛ-1 на иммунную систему включает Т-клеточную пролиферацию путем стимулирования продукции ИЛ-2 и увеличения количества рецепторов ИЛ-2 с одновременным увеличением выхода из костного мозга нейтрофилов. На последнее событие действует также колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который образуется в ответ на действие ИЛ-1 на макрофаги.

Выявлены и метаболические воздействия ИЛ-1, которые включают:

- повышение температуры тела в результате действия образовавшихся простаноидов на центральную нервную систему;
- увеличение уровня ИЛ-6 и одновременно с этим увеличение продукции печенью острофазных белков;
- снижение плазменного железа и уровня цинка;
- усиление мышечного катаболизма, хотя аналогичное действие в большей степени может быть обусловлено ФНО;
- развитие анемии в результате того, что стволовые клетки начинают интенсивно расходоваться на формирование лейкоцитов;
- заживление ран и восстановление соединительной ткани.
- **К преимущественному действию ИЛ-1 следует отнести его способность повышать сосудистую проницаемость и увеличивать прокоагулянтную активность, особенно в присутствии увеличеной продукции ФНО.**

Интерлейкин-1 - плейотропный медиатор

- Связывание его с рецепторами вызывает:
  - повышение температуры тела,
  - нарушение сна,
  - анорексию,
  - генерализованную миалгию,
  - артралгию,
  - головную боль,
  - некоторые гастро-интестинальные нарушения

Фактор некроза опухоли (ФНО) и лимфотоксин (ФНОα, ФНОβ)

- **Фактор некроза опухоли (ФНО)** и лимфотоксин (ФНОα, ФНОβ) - два структурно родственных цитокина. Многие функции их идентичны функциям ИЛ-1, но для достижения биологического эффекта необходима их концентрация в 100 раз больше, чем ИЛ-1.
- Они способны убивать определенные чувствительные клеточные типы, чаще всего опухолевые, в условиях in vitro.
- ИЛ-1 и ФНО действуют синергично на фибробласты, усиливая продукцию простогландинов E_2 (PGE_2). Они вызывают агрегацию нейтрофилов и синтез тромбоксанов

Фактор некроза опухоли

- Фактор некроза опухоли (тумор-некротический фактор или кахектин) продуцируется в основном макрофагами, а также эндотелиальными клетками, нейтрофилами и лимфоцитами.
- Специфические рецепторы для ФНО имеет широкий спектр клеток, в частности, клетки ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС).
- Период полужизни ФНО в плазме составляет 15 мин.
- В нормальных условиях продукция ФНО очень мала, но при травмах, воспалении, ожогах, эндоинтоксикации в течение нескольких минут происходит массивное образование его всеми клетками, особенно макрофагами.
- Высокий уровень ФНО в циркулирующем русле сохраняется очень короткий промежуток времени, ответная реакция на это повышение остается продолжительной.
- Это обусловлено инициацией вторичных каскадов, таких как активация выхода из белых клеток крови оксидантов и протеаз и эти каскады могут быть теперь самозапускающимися.

ФНО имеет широкий спектр действий, которые могут быть отнесены прежде всего к стресс-ответу

- ФНО влияет и на формирование иммунологического ответа:
- выход нейтрофилов из костного мозга;
- маргинация и активация нейтрофилов, включая выход оксидантов и ферментов;
- активация макрофагов к выходу оксидантов и метаболитов арахидоновой кислоты, а также продукция других цитокинов, таких как ИЛ-1 и ИЛ-6.

ФНО обладает способностью влиять на метаболические процессы

- ↑ катаболизм, особенно скелетных мышц, путем воздействия в качестве медиатора на выход гормонов;
- Инициация продукции печенью острофазных белков;
- Усиление липолиза и липогенеза в печени.

- Если ФНО-индуцированный стресс-ответ продолжается длительное время, то развивается тяжелое мышечное истощение и потеря веса. ФНО оказывает влияние на развитие анемии.
- Он также увеличивает сосудистую проницаемость и прокоагулянтную активность, что потенциально выгодно для инициации воспалительных процессов в ране необходимых для заживления.
- Апликация ФНО на рану стимулирует ее заживление. Однако, длительное увеличение продукции или острое повышение его секреции обладают неблагоприятным действием. Последнее может привести к острой сердечно-сосудистой недостаточности, особенно, если оно связано с эндтоксином.
- Очевидна роль ФНО в развитии септической эндотоксемии, что подтверждается тем, что при введении больному антител к ФНО системный ответ не развивается.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2)

- - это цитокин, который продуцируется Т-лимфоцитами.
- Его основная роль заключается в стимуляции клеточного иммунитета и усилении цитотоксической функции Т-клеток.
- Продукция ИЛ-2 зависит от производства ИЛ-1 макрофагами.

Характер продукции и действие ИЛ-2 хорошо установлены

- Снижение уровня ИЛ-2 обусловлено действием комбинации сывороточных депрессивных факторов, в частности увеличенной продукцией PGE_2.
- Низкий уровень ИЛ-2 коррелирует с увеличением смертности при сепсисе у животных.
- Дефицит этого цитокина играет важную роль в снижении резистентности к инфекции ожоговых больных.
- С другой стороны, увеличение уровня ИЛ-2 может оказать отрицательное воздействие у больных с гиперметаболизмом и органной недостаточностью. Это действие обусловлено тем, что ИЛ-2 вызывает выход ФНО и γ-интерферона, которые способствуют усилению катаболизма

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

- ИЛ-6 - это представитель семейства различных фосфогликопротеинов и сначала назывался гепатоцитстимулирующим фактором.
- Эти цитокины продуцируются в различных тканях, кроме макрофагов, включая нейтрофилы и фибробласты. ИЛ-6 очень быстро выходит в кровоток в ответ на повреждение или инфекцию, в частности на циркулирующий эндотоксин.
- Они обладают иммунологическим и метаболическим действиями.
  - Иммунологическое действие включает увеличение В-клеточной пролиферации и продукции иммуноглобулинов.
  - Метаболический эффект заключается в стимуляции продукции острофазных белков в печени.
- IL-6 стимулирует продукцию антител (Т-клеточный фактор или фактор, освобождаемый Т-лимфоцитами). Он способствует созреванию В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки

Натуральный гамма-интерферон (IF-γ)

- это цитокин, продуцируемый человеческими Т-хелперными клетками и некоторыми популяциями макрофагов.
- является самым первым агентом в осуществлении макрофагальной функции.
- увеличивает активность других цитокинов, в частности ФНО

Колониестимулирующие факторы

- **Колониестимулирующие факторы** - это семейство гликопротеинов, вовлеченных в стимуляцию образования различных клеточных линий в костном мозге.
- Эта группа включает
  - эритропоэтин,
  - гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G-CSF)
  - макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)

Интерлейкин-4 (IL-4)

- IL-4 стимулирует пролиферацию Ig-активированных В-клеток, Т-лимфоцитов, тучных клеток и тимоцитов,
- регулирует продукцию IgE и IgG1 В-клетками,
- индуцирует экспрессию Ia и Fe-рецепторов на лимфоцитах и моноцитах,
- повышает антиген-представляющую способность моноцитов,
- регулирует колониеобразование из гемопоэтических предшественников в комбинации с колониестимулирующим фактором,
- тормозит образование лимфокинактивированных киллерных клеток,
- ингибирует продукцию ИЛ-1, ФНОα и ИЛ-6, являясь антагонистом цитокинов воспаления

Малые цитокины

- **-э**то суперсемейство секретируемых факторов с малой молекулярной массой отнесено к суперсемейству белков тромбоцитарного фактора-4 (ТФ4)
- регулируют иммунно-воспалительные реакции.
- Все полипептиды суперсемейства, в зависимости от позиции имеющихся в них 4-х цистеиновых остатков, делятся на 2 ветви: С-С и С-Х-С.
  - Ветвь С-Х-С включает в себя такие молекулы, как ТФ4 и ИЛ-8.
  - Ветвь С-С включает полипептиды, объединенные названием "RANTES/SIS". К ним относятся 6 различных молекул: RANTES, 1-309, моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), HC14, макрофагальные белки воспаления (HuMIP-1a и HuMIP-1в)
- Отличительной чертой этих молекул является их "индуцибельность", т.-е. они почти не секретируются (не экспрессируются) в нестимулированных клетках. Они играют важную роль в миграции различных популяций лейкоцитов в месте повреждения или внедрения инфекционного или другого "антигенного" агента. Другой важный компонент этого движения - хоминг циркулирующих лимфоцитов

- **В развитии воспаления ведущую роль имеют эндотелиальные клетки, так как именно они, после стимуляции цитокинами и бактериальными продуктами приобретают способность "направлять" лейкоциты к месту повреждения.**

Один из главных белков сыворотки крови альфа2-МГ взаимодействует с большим числом цитокинов

- На первом этапе нативная молекула превращается в "быструю" форму под влиянием эндогенных белков. Затем "быстрая" форма связывается с цитокином и образовавшийся комплекс взаимодействует с цитокиновыми рецепторами на поверхности клеток-мишеней или с рецепторами для "быстрой" формы альфа2-МГ на поверхности макрофагов, гепатоцитов или фибробластов.
- Молекулы альфа2-МГ служат для быстрой элиминации избытка цитокинов, не связанных с клеточными рецепторами, выполняя вместе с естественными антителами защитную функцию. А сами они могут быть удалены из крови в результате связывания с рецепторами на поверхности макрофагов, фибробластов и гепатоцитов.
- Кроме цитокинов, молекулы альфа2-МГ способны связывать эндопептидазы, митогены, различные ионы, включая катионы цинка и никеля.
- Взаимодействие нативной молекулы альфа2-МГ с протеолитическими ферментами вызывает важные конформационные изменения в ее структуре, сопровождающиеся изменениями электрофоретической подвижности: низкая у нативной формы и высокая у ее комплекса с протеазами. Образующаяся в результате гидрофобная область связывания с рецепторами на поверхности макрофагов, фибробластов и гепатоцитов способствует удалению молекул альфа2-МГ из крови.

Одновременно с молекулярными превращениями, обеспечивающими воспаление, начинаются процессы, направленные на восстановление поврежденных тканей и их заживление, которые связаны с активацией и регуляцией факторов роста

Факторы роста

- Факторы роста - полипептиды с молекулярной массой 5000-50000 являются группой трофических регуляторных субстанций.
- Подобно гормонам, они обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки,- стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку.
- В отличие от гормонов они продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным, аутокринным и интракринным действием и играют существенную роль в регуляции гипоталамической и гипофизарной функций

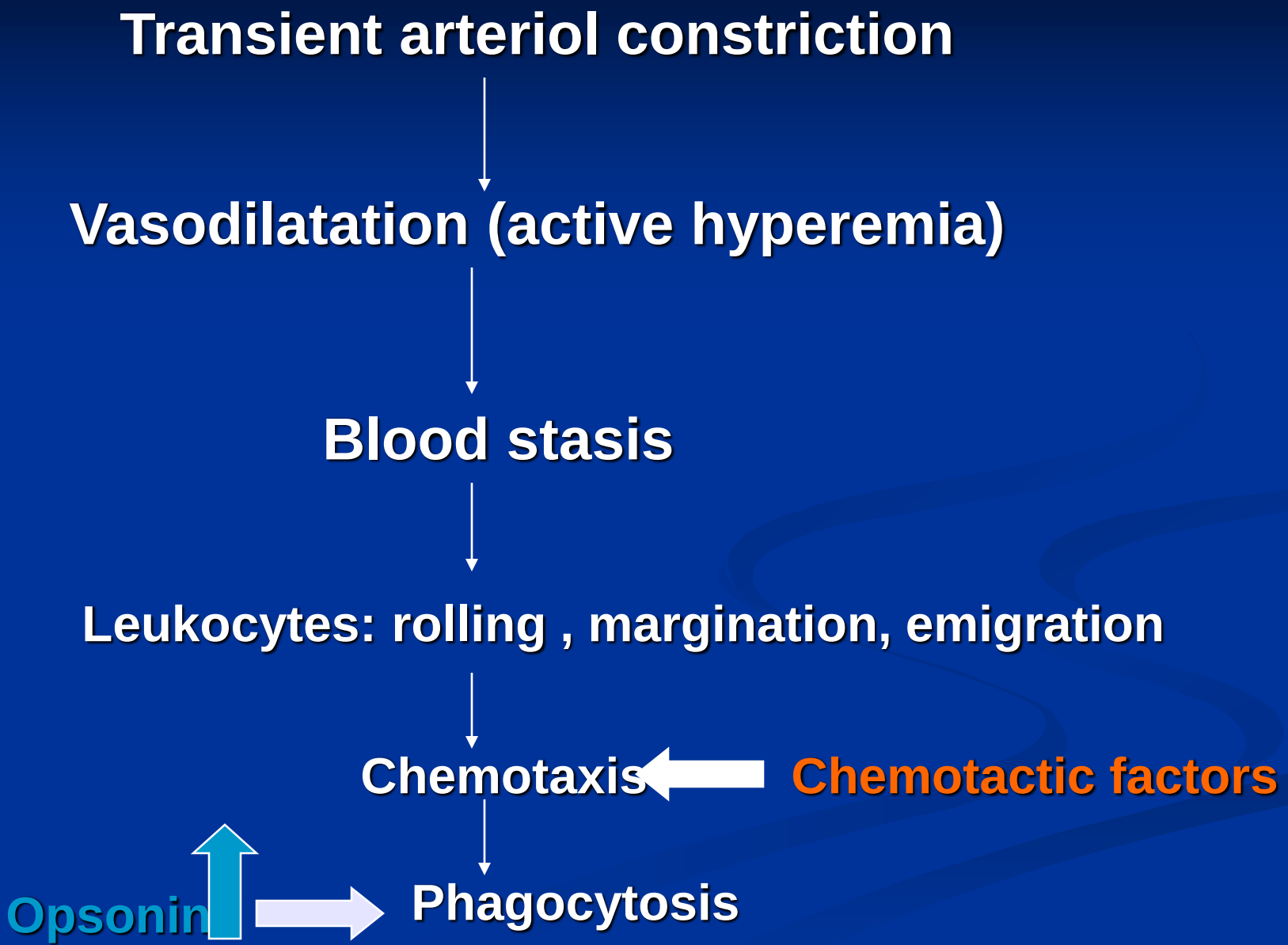
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

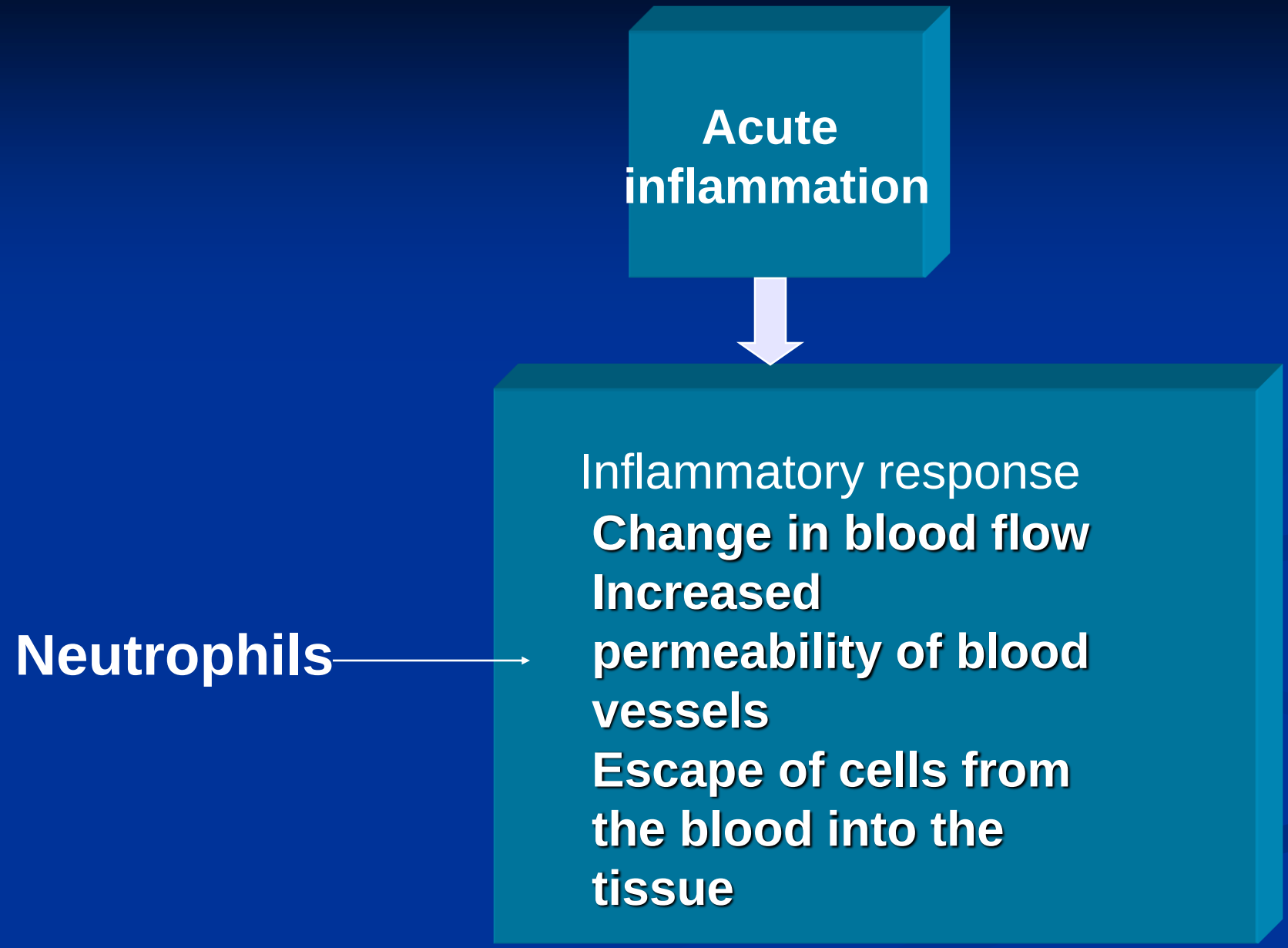
- основным источником ФАТ являются активированные тромбоциты.
- ФАТ способстует агрегации, хемотаксису, дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов, эозинофилов и моноцитов и образованию свободных кислородных радикалов.
- ФАТ стимулирует сокращение гладкомышечных клеток. In vivo ФАТ регулирует сосудистый тонус, в зависимости от концентрации оказывая сосудорасширяющее и сосудосуживающее действие, вызывает локальную инфильтрацию воспалительными клетками и отек.
- Простагландины и лейкотриены дейстуют синергично с ФАТ, то-есть ФАТ является медиатором острого воспаления.
- ФАТ выделяют и тучные клетки, что указывает на участие ФАТ в анафилактических реакциях

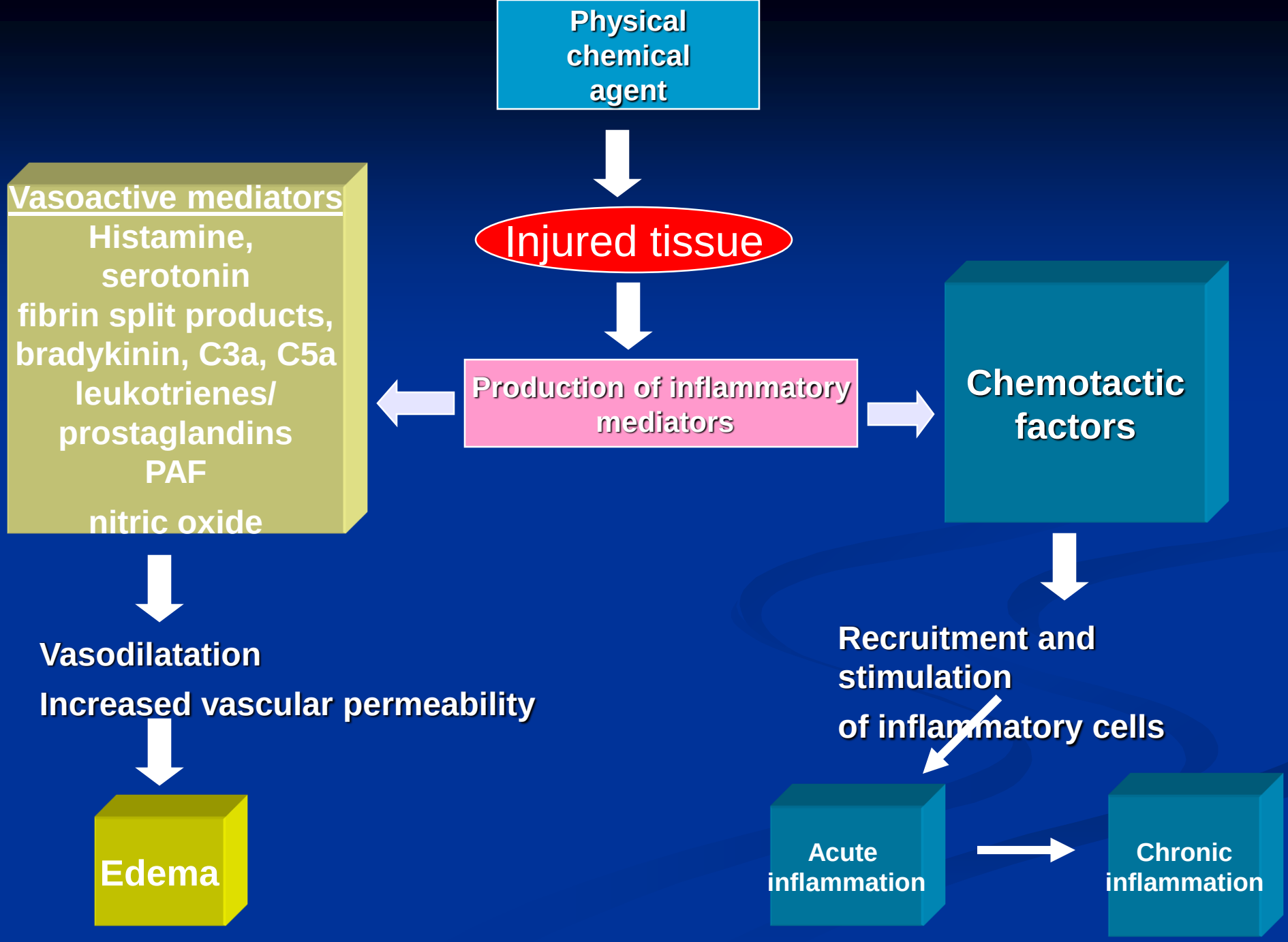
Протоонкогены

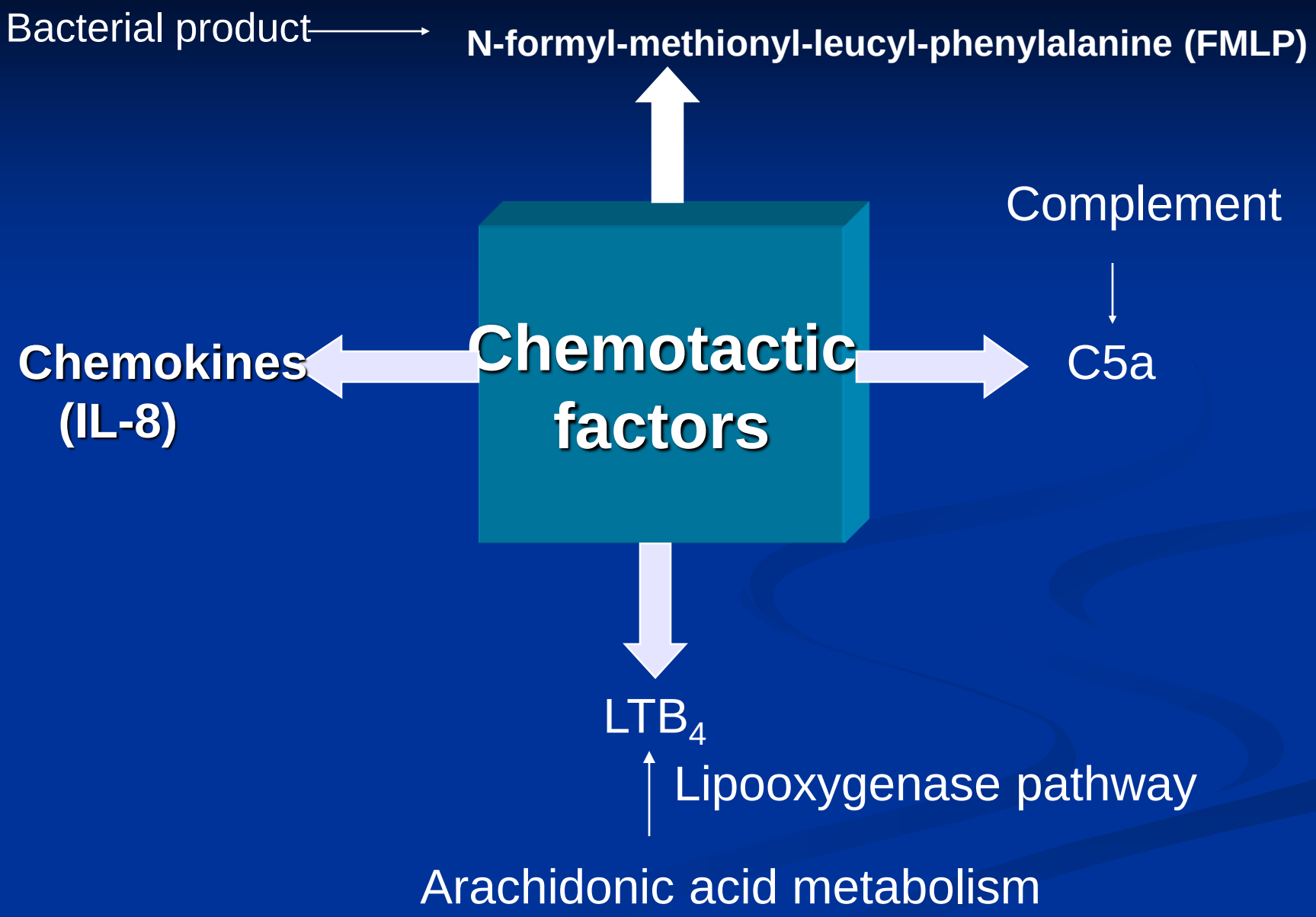
- Клеточная пролиферация контролируется главным образом **протоонкогенами**.
- Изменение их экспрессии или активности приводит к изменению клеточного роста.
- Существуют гены, которые действуют как супрессоры клеточной пролиферации.
- Они могут контролировать рост нормальных клеток и участвовать в процессе клеточной трансформации.
- Потеря этих генов является важным моментом в развитии различных опухолей

- Воспаление характеризуется локальным экстравазальным накоплением лейкоцитов кровяного русла и других мезенхимальных клеток, белков плазмы и жидкости в местах повреждения, инфицирования или антигенной стимуляции


Transient arteriol constriction
Vasodilatation (active hyperemia)
Blood stasis
Leukocytes: rolling , margination, emigration
Chemotaxis
Chemotactic factors
Opsonin
Phagocytosis


Acute inflammation
Inflammatory response
Change in blood flow
Increased permeability of blood vessels
Escape of cells from the blood into the tissue
Neutrophils


Physical chemical agent
Injured tissue
Production of inflammatory mediators
Vasoactive mediators
Histamine, serotonin
fibrin split products, bradykinin, C3a, C5a
leukotrienes/ prostaglandins
PAF
nitric oxide
Chemotactic factors
Vasodilatation
Increased vascular permeability
Edema
Recruitment and stimulation
of inflammatory cells
Acute inflammation
Chronic inflammation


Bacterial product
N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP)
Complement
Chemokines
(IL-8)
Chemotactic
factors
C5a
LTB4
Lipooxygenase pathway
Arachidonic acid metabolism

Первым видимым этапом острого воспаления является расширение сосудов в месте воспаления

- Там происходит замедление кровотока, стаз и выход лейкоцитов из кровяного русла в месте повреждения органа или ткани.
- Расширение сосудов обусловливают вазодилататоры. Однако, оказалось, что инъекция таких вазодилататоров не вызывает выраженного воспаления. Лишь сочетание хемоаттрактантов и вазодилататоров заметно усиливало проницаемость стенки сосудов и накопление лейкоцитов. В свою очередь, хемоаттрактанты без вазодилататоров не способны вызвать воспаление

Хемоаттрактантами нейтрофилов являются f-Met-Leu-Phe или C5a

- Большинство вазодилататоров действует опосредовано, стимулируя эндотелиальные клетки к выделению медиаторов, способных уменьшать тонус подлежащих гладко-мышечных клеток.
- В настоящее время описаны 2 эндотелиальных фактора, вызывающих выраженную вазодилатацию.
  - **простациклин (PGI_2),** который образуется из арахидоновой кислоты при стимуляции эндотелиальных клеток такими агонистами, как тромбин, гистамин и лейкотриен С4 (LTC4). Они вызывают подъем уровня свободного кальция в цитоплазме. Увеличение количества Са активирует фосфолипазу А2, которая способствует выделению арахидоновой кислоты из фосфолипидов плазматической мембраны. Уровень повышается при обработке эндотелиальных клеток ИЛ-1 или ФНОα
  - **эндотелиальный релаксирующий фактор (EDRF).** Ведущим компонентом EDRF является оксид азота (NO), который образуется так же , как его агонист простациклин, при подъеме уровня свободного цитоплазматического Са

Эндотелиальные клетки продуцируют вещества, которые способствуют сокращению гладкомышечных клеток

- Такими вазоконстрикторами являются эндотелин (ЭН-1) и ТцФР. ТцФР выделяется из эндотелиальных клеток (ЭК) под действием определенных стимулов, таких как тромбин.
- Синтез ТцФР усиливается при воздействии на ЭК ИЛ-1 и ФНОа.
- Стимулированные ЭК синтезируют также ФАТ - липидный медиатор, обладающий как релаксирующим, так и констрикторным действием в зависимости от эффекторной концентрации.
- Хотя эндотелиальные клетки способны продуцировать как релаксанты, так и констрикторы, в зоне воспаления преобладает вазодилататорный эффект, усиливаемый действием ИЛ-1 и ФНОа.
- Выделение медиаторов, которые запускают синтез эндотелиальных дилататоров, зависит от воспалительных стимулов. Инфильтрирующие зону повреждения базофилы или периваскулярные тучные клетки являются важными источниками гистамина. Нейроны способны стимулировать тучные клетки.
- Эндотоксины микроорганизмов могут активировать коагуляционную систему и систему комплемента, вызывая продукцию тромбина и белкового анафилаксина, например, С5а. В зоне воспаления замедляется кровоток и усиливается сосудистая проницаемость.

Наблюдается 4 вида изменений эндотелиальных клеток, связанных с усилением проницаемости сосудов:

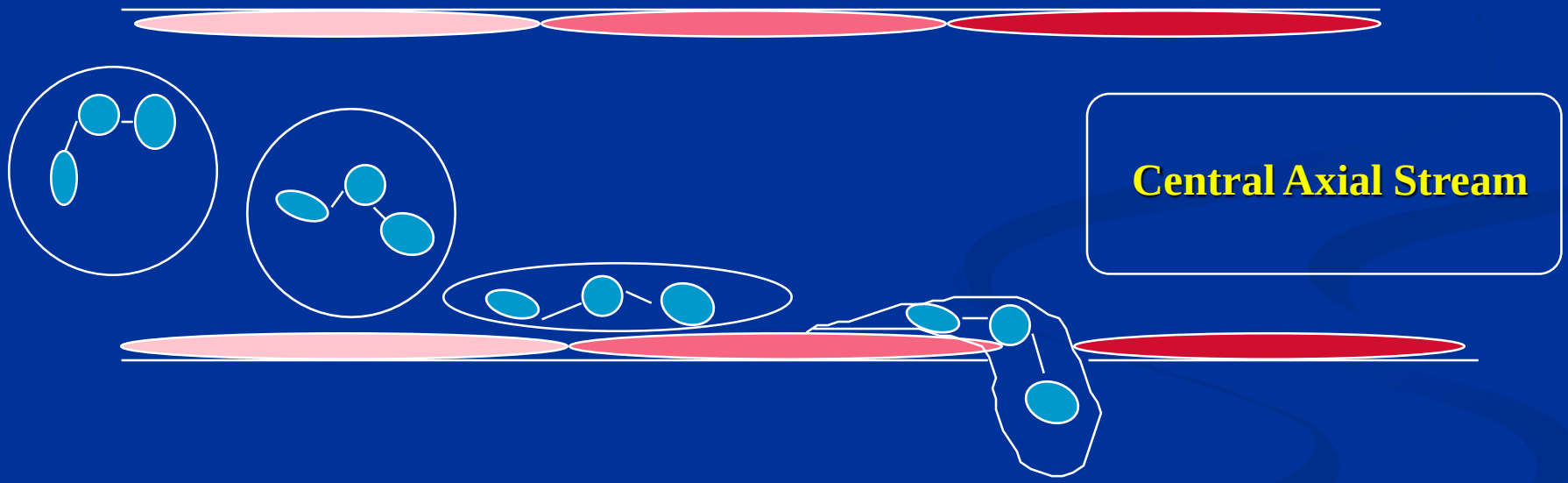
- сокращение клеток;
- реорганизация цитоскелета и контактов этих клеток;
- повреждение эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой;
- отслойка эндотелия без лизиса

эндотелиальная стимуляция

- Агонисты, действие которых приводит к увеличению количества свободного цитоплазматического Са, вызывают сокращение ЭК и их отделение друг от друга.
- Сокращение эндотелиальных клеток происходит очень быстро (минуты) и приводит к усилению проницаемости для жидкости и плазменных белков (но не клеток крови). Плазморрагия, сопровождающая дилатацию, способствует развитию стаза крови. Этот процесс получил название "маргинация" или "краевое стояние лейкоцитов". Агонисты имеют различный срок действия на эндотелий. Гистамин, например, вызывает эффект, продолжающийся не более 30 минут, то-есть время, равное периоду существования самого медиатора. В то же время эффект от действия других агонистов, например, LTB4, продолжается 1 час и более.
- Цитокины вызывают структурную реорганизацию цитоскелета эндотелиальных клеток, что повышает сосудистую проницаемость, сопровождающуюся долговременным эффектом.

Sequential involvement of adhesion molecules

Rolling → Adhesion → Transmigration



SELECTINS (E&P) | INTEGRINS & Ig-LIKE MOLECULES (ICAM, VCAM)

Qualitative and Quantitative Endothelial and PMN Changes

Лейкоциты, особенно нейтрофилы, могут повреждать эндотелиальные клетки

- Поврежденные эндотелиальные клетки могут сокращаться или лизироваться, в других случаях, отделяться от подлежащей базальной мембраны.
- Наконец, повреждение эндотелия может приводить к обнажению сосудистой стенки вследствие значительной отслойки эндотелия без лизиса клеток под действием факторов эндотелиально-матриксного взаимодействия

- изменения, возникающие в эндотелиальных клетках, сопровождаются усилением эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий.
- эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла вблизи зоны воспаления приобретают способность "ловить" близко проходящие лейкоциты.
- после остановки (захвата) в микроциркуляторном русле лейкоциты активируются, в результате чего контакт с эндотелием становится более тесным, а затем лейкоциты мигрируют сквозь сосудистую стенку. Такие мигрировавшие лейкоциты под действием хемоаттрактанта направляются к месту внедрения патогенного агента.
- Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием обеспечивают три суперсемейства адгезивных молекул: интегрины, иммуноглобулины и селектины.
- Интегрины и селектины лейкоцитов обеспечивают адгезию циркулирующих клеток к эндотелию,
- селектины и члены семейства иммуноглобулинов на эндотелии служат лигандами (контррецепторами) для лейкоцитарных рецепторов

Лейкоциты основные клетки, реализующие воспаление

- Адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам представляет собой наиболее ранний этап острого воспаления.
- Степень выраженности аккумуляции нейтрофилов и число адгезированных клеток зависят от природы воспалительного агента.
- Активация нейтрофилов в воспалении строго регулируется, но выделение протеаз, образование свободных радикалов кислорода и метаболитов арахидоновой кислоты все же способствуют повреждению сосудистой стенки.

Адгезия нейтрофилов

- Нейтрофилы постоянно экспрессируют на своей поверхности адгезивные молекулы, число и функциональный статус которых быстро изменяются в ответ на действие специфических стимулов.
- Среди этих молекул выделяют β_2 интегрины и L-селектин.
- В плазматической мембране лейкоцитов присутствуют 3 интегрина.
- После активации нейтрофилов хемотаксическими факторами, ионофорами или форболовым эфиром их адгезивная способность резко повышается. Эта адгезия транзиторна и опосредована интегринами CD11α\CD18 и CD11β\CD18. Последний присутствует в гранулах нейтрофилов и быстро транслоцируется после активации клеток на их поверхность, причем при этом происходит качественное изменение его структуры, в результате которой происходит быстрое возрастание его функциональной активности (авидности). Затем усиление адгезии достигается за счет появления новых копий CD11β\CD18. CD11α\CD18, также участвующий в адгезии нейтрофилов, в количественном отношении не прирастает. Кроме того, для адгезии нейтрофилов требуется функциональное повышение авидности β_2 интегринов.
- В адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам принимает участие и L-, P- и E-селектины. β_2 интегрины и L-селектин могут синергично взаимодействовать при миграции нейтрофилов в зону воспаления.

Эндотелиальные клетки

- Клетки активированного эндотелия синтезируют ряд биологически активных молекул, в частности, ФАТ, обеспечивающих адгезию гранулоцитов к эндотелиальным клеткам. ФАТ постоянно не присутствует в покоящихся эндотелиальных клетках, но синтезируется в течение нескольких минут после их стимуляции тромбином, гистамином, LTC4 и другими агонистами.
- В отличие от других клеток ФАТ не выделяется эндотелиальными клетками во внеклеточное пространство, а экспрессируется на их поверхности в виде мембрано-связанного медиатора. ФАТ, связанный с эндотелием, активирует нейтрофилы при взаимодействии с поверхностным рецептором нейтрофилов, который является членом семейства семи мембрано-связанных G-белков. Связывание этого рецептора с ФАТ усиливает экспрессию интегринов CD11α\CD18 и CD11β\CD18. Таким образом, ФАТ действует как сигнал, индуцирующий адгезивность нейтрофилов через β_2 интегриновую систему.

Эндотелиальные клетки

- Под влиянием другой группы агонистов, ИЛ-1, ФНОа и ЛПС, эндотелиальные клетки синтезируют другую сигнальную молекулу, ранее известную как **нейтрофилактивирующий фактор** (NAF, NAP-1) - ИЛ-8.
- После стимуляции эндотелиальных клеток синтез ИЛ-8 осуществляется в течение 4-24 часов. ИЛ-8 является потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов и может влиять на трансмиграцию лейкоцитов в случае синтеза его эндотелиальными клетками.
- В отличие от ФАТ он выделяется в жидкой фазе, но может быть связан с базальной поверхностью эндотелиальных клеток. ИЛ-8 активирует нейтрофилы, связываясь со специфическим рецептором, также принадлежащим к семейству G-белков.
- В результате действия ИЛ-8 повышается плотность β_2 интегринов, усиливается адгезия нейтрофилов к покоящимся эндотелиальным клеткам и субэндотелиальному ЭЦМ, но уменьшается адгезия к цитокинактивированному эндотелию, экспрессирующему Е-селектин.

Эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности ряд адгезивных молекул. Помимо лигандов для L-селектина и β_2 интегринов, на этих клетках идентифицированы P- и E-селектины

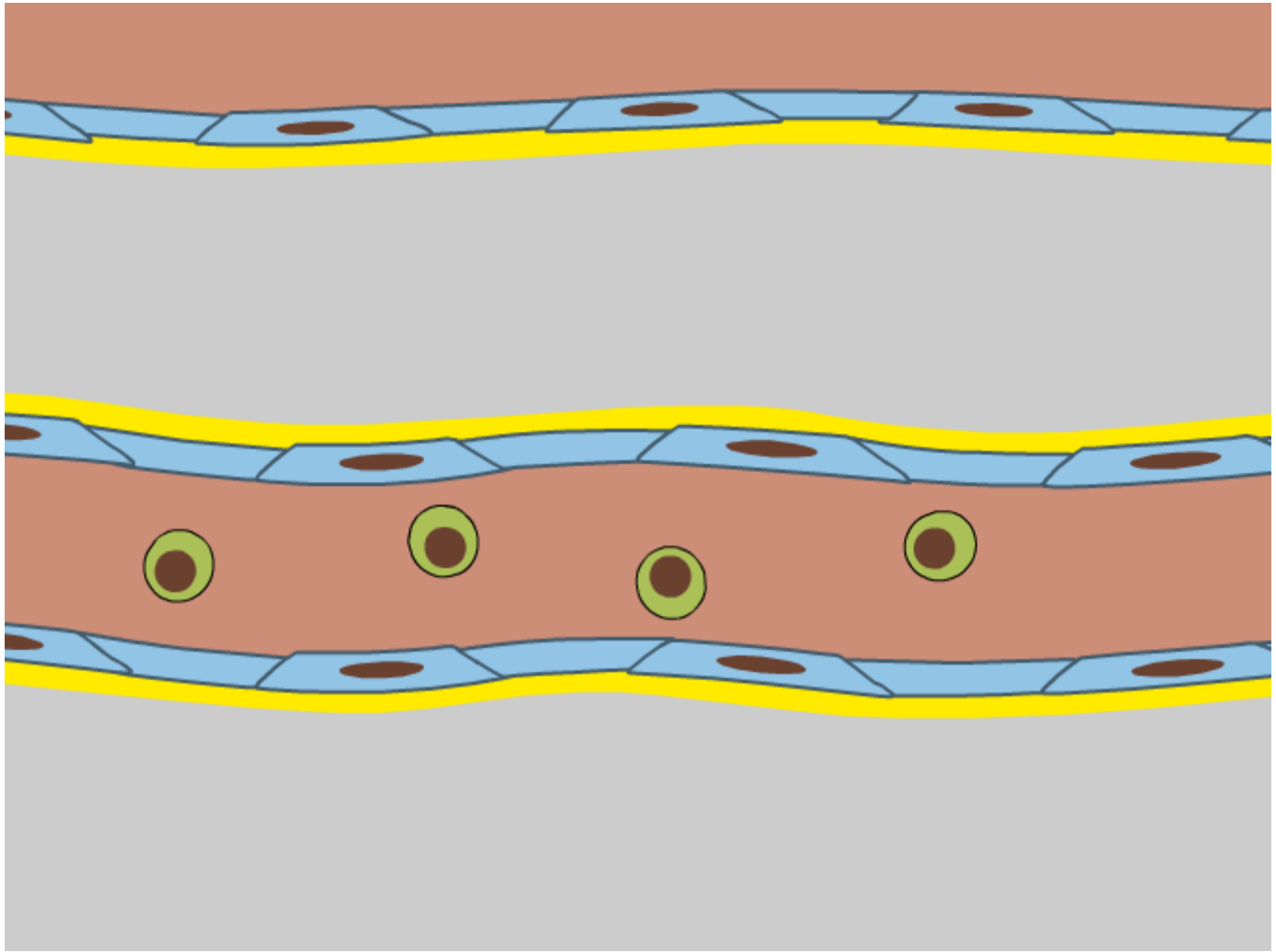
- P-селектин транслоцируется из эндотелиальных секреторных гранул и поверхности клетки после стимуляции ее тромбином или гистамином, затем происходит быстрая интернализация. Это происходит одновременно с адгезией нейтрофилов к активированному эндотелию. P-селектин может связываться с неактивированными нейтрофилами без участия β_2 интегринов. P-селектин опосредует транзиторную обратимую адгезию нейтрофилов к гистамин\тромбин активированному эндотелию в кооперации с ФАТ.
- Эндотелиальные клетки, стимулированные ИЛ-1, ФНОα и ЛПС, синтезируют E-селектин. Для поверхностной экспрессии E-селектина требуется около 1 часа. Адгезия нейтрофилов к эндотелию, обусловленная E-селектином, имеет важную особенность,- после исчезновения E-селектина наблюдается локальное усиление адгезии. E-селектиновая адгезия осуществляется без активации β-интегриновой системы.

Комбинация молекулярных систем может быть использована для специфической адгезии и других гранулоцитов

- Эозинофилы и базофилы, подобно нейтрофилам, при активации связываются с эндотелием с помощью β-интегриновой системы.
- Эозинофилы также связываются с VCAM-1, присутствующей только на цитокинактивированном эндотелии, с помощью VLA-4 (β-1 интегрина), которого нет на нейтрофилах

Адгезия и роллинг нейтрофилов

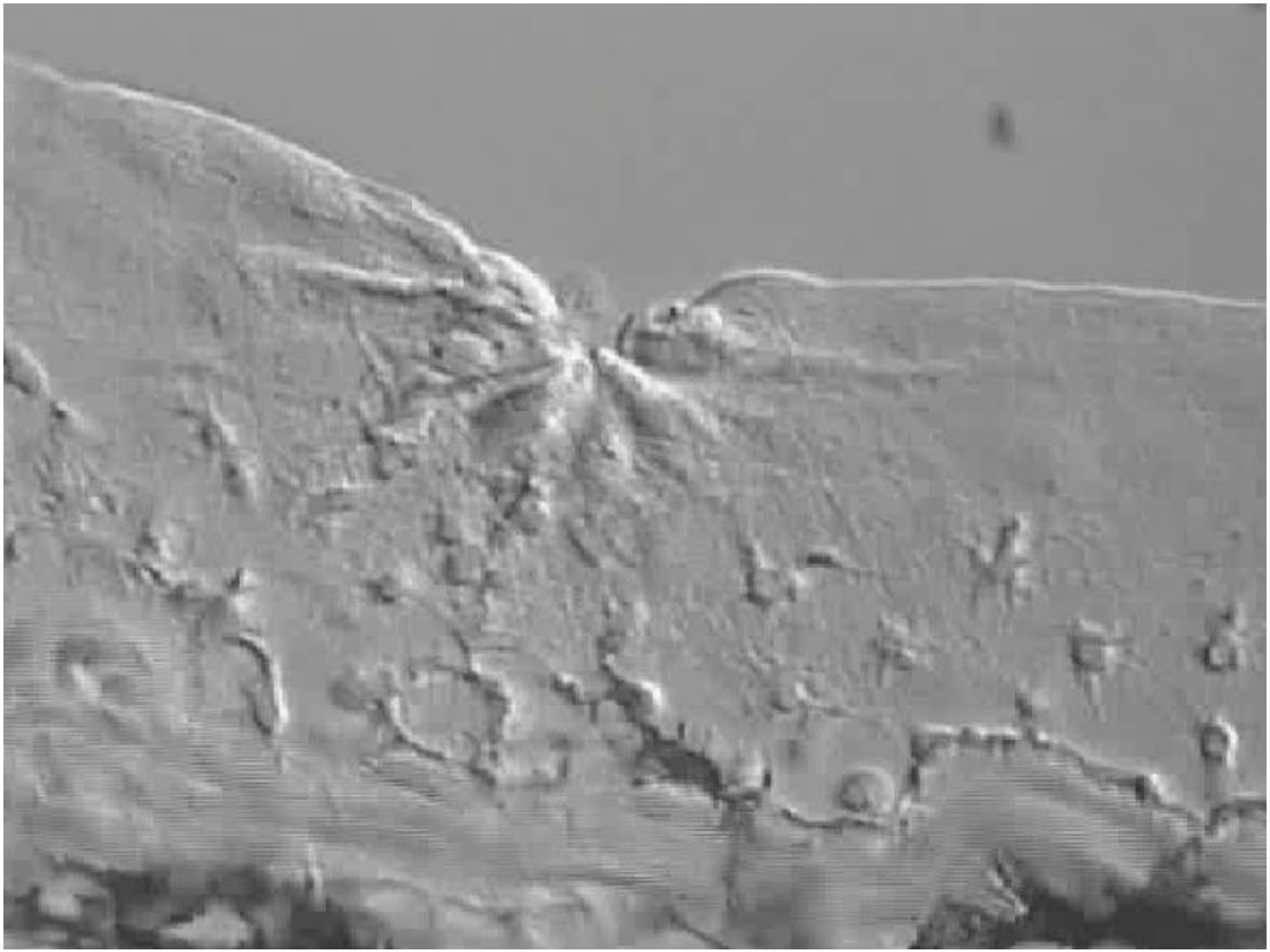
Адгезия и роллинг нейтрофилов



Хемотаксис лейкоцитов

Фагоцитоз

Хемотаксис нейтрофилов



Воспаление является очень динамичным процессом

- Уже спустя 4 часа в воспалительном инфильтрате и сосудистом русле начинаются изменения: уменьшается число нейтрофилов и возрастает число мононуклеарных дейкоцитов (моноцитов и лимфоцитов). Эти изменения коррелируют со сменой фенотипа адгезивных молекул, экспрессируемых эндотелиальными клетками.
- Через 6-8 часов после действия воспалительных цитокинов экспрессия Е-селектина (ELAM-1) начинает уменьшаться за счет как снижения его синтеза, так и усиления процессов интернализации и деградации.
- Синтез ICAM-1), наоборот, постоянно увеличивается и выходит на стабильный уровень экспрессии через 24 часа после начала воспаления. Параллельно с повышением экспрессии ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток появляется другая адгезивная молекула VCAM-1, относящаяся, как ICAM-1 и ICAM-2, к суперсемейству иммуноглобулинов.
- Лигандом для VCAM-1 служит молекула β-1 интегринового семейства - VLA-4, которая экспрессируется на мононуклеарных лейкоцитах, но не на нейтрофилах. Т-лимфоциты, мигрирующие в очаг воспаления, являются клетками памяти, то-есть клетками, предварительно стимулированными антигеном. Наряду с VLA-4, они экспрессируют другую адгезивную молекулу CD44, также обеспечивающую связь Т-клетки памяти с эндотелием. Подобно нейтрофилам, Т-клетки появляются в ответ на действие ИЛ-8, который усиливает взаимодействие CD11альфа\CD18 (LFA-1) с ICAM-1

- В отличие от лимфоцитов, моноциты в очаге воспаления появляются позднее. Моноциты нечувствительны к действию ИЛ-8, но реагируют на продукт гена JE человека или моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1).
- ИЛ-1 и ФНОα стимулируют эндотелиальные клетки к синтезу JE\MCP-1.
- Активированные моноциты экспрессируют на поверхности β-1 (VLA-4) и β-2 (LFA-1, Mac-1)-интегриновые молекулы, связывающиеся с ICAM-1 и VCAM-1. ИЛ-1 и ФНОα в этом процессе служат активаторами экспрессии адгезивных молекул как на лейкоцитах, так и эндотелиальных клетках. Помимо этих цитокинов, в очаге экспрессии образуется IF-γ. Он усиливает экспрессию ICAM-1, особенно, в поздние сроки воспаления (24-72 ч.), индуцирует продукцию JE\MCP-1 и повышает способность ФНОа индуцировать экспрессию ELAM-1 и ICAM-1 на эндотелиальных клетках

- В процессе миграции, как и в процессе адгезии, также наблюдается взаимодействие лейкоцитов с эндотелием. Несмотря на то, что лейкоциты способны синтезировать ферменты, разрушающие базальную мембрану, эндотелиальные клетки также способствуют усилению проницаемости барьера. Цитокины, такие как ИЛ-1, ФНОа, IF-γ, изменяют протеазно/антипротеазный баланс, что приводит к повреждению белков базальной мембраны ферментативной системой эндотелиальных клеток.

- Усиление или ослабление экспрессии различных цитокинов и адгезивных молекул имеет **временную** зависимость, регулирующую эволюцию воспалительного процесса. Изменение авидности одних адгезивных молекул, появление или исчезновение других, синтез и продукция различных медиаторов приводят к миграции определенных клеточных пулов в различные отрезки времени

Systemic signs of inflammation

- **Fever:** IL-1 and TNF
- **Shock: TNF✂**
- **leukocytosis & leukopenia**
- **Eosinophilia:**
- **Effects of Acute Phase Reactants: proteins produced early in inflammation usually by hepatocyte**
- **Erythrocyte sedimentation rate**

Острофазный ответ

- Среди факторов, обусловливающих изменения при воспалении, большое значение имеют так называемые реактанты острой фазы. Эти вещества появляются через 4 - 6 часов после разнообразных повреждений тканей. Их делят на позитивные и негативные.
- К позитивным относятся те, которые появляются в крови или содержание которых в тканях возрастает.
  - С-реактивный белок (CRP),
  - ИЛ-I, α-1-гликопротеид,
  - Т-кининоген,
  - апоферритин,
  - пептидогликаны.
- Негативными называют те вещества этой группы, содержание которых в тканях при их повреждении снижается
  - (альбумин и трансферрин).
- Большинство из реактантов острой фазы позитивной группы синтезируется макрофагами, гепатоцитами и другими клетками

- Смысл острофазового ответа заключается в том, чтобы помочь организму восстановить нарушенный гомеостаз путем контроля за кровопотерей, отграничения зоны повреждения и резорбции некротических тканей, связывания и удаления избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, создания условий для репарации.

- Ведущую роль в острофазовом ответе играют изменения в 4-х протеолитических медиаторных системах:
- в системе свертывания,
- в системе комплемента,
- в калликреин-кининовой
- плазминовой системах.
- При взаимодействии этих систем происходит активация молекул комплемента и кининов с последующей опсонизацией, хемотаксисом, дегрануляцией тучных клеток, увеличением проницаемости сосудистой стенки и расширением сосудистого просвета и, как следствие всего этого, активный фагоцитоз.

Система комплемента

- Фагоцитирующие макрофаги и нейтрофилы выделяют кислые и нейтральные лизосомальные протеазы, которые играют большую роль в повреждении посредством протеолитической активации медиаторов. Многообразие протеолитических ферментов нейтрофилов обеспечивает их действие на различные белковые субстраты. Сюда относятся, в частности, компоненты соединительной ткани (коллаген, эластин, пептидные элементы протеогликанов, фибрин, иммуноглобулины и др.). При этом известно, что на ранних стадиях повреждения ведущую роль в деполимеризации нативных белков играют сериновые протеазы - катепсин и эластаза; оба эти фермента характеризуются широкой субстратной специфичностью. Другой продукт лейкоцитов, так называемый лейкоцитарный катионный белок, может связывать С-реактивный белок и таким образом активировать комплемент. Перечисленные выше процессы контролируются рядом белков - ингибиторов острой фазы.

- Плазма крови человека содержит две важные группы протеазных ингибиторов, принимающих участие в процессах, происходящих при воспалительном, опухолевом, бактериальном и прочих повреждениях.
  - CI-ингибитор, факторы I и H, которые ингибируют комплементный каскад по классическому и альтернативному путям, антитромбин-III, инактивирующий тромбин, участвуя в системе свертывания крови
  - α-1-антитрипсин (α-1-AT), специфически связывает нейтральные протеазы из лизосом лейкоцитов, коллагеназу и эластазу, α-1-антихимотрипсин (α-1-ACT) активен в отношении катепсина G, а гаптоглобин (Hp) ингибируют лизосомальные тиольные протеазы, катепсины B, H, I.
- Вторая группа протеазных ингибиторов изначально связана с ингибицией продуктов фагоцитирующих клеток: Воздействие нейтральных и кислых протеаз на субстрат с активацией патологических процессов делает вышеназванную группу ингибиторов протеаз чрезвычайно важной не только в ограничении протеолитического повреждения тканей, но и в контроле положительной обратной связи.

Преимущественное выведение продуктов повреждения осуществляется транспортными белками плазмы крови:

- церулоплазмином (Ср),
- гаптоглобином (Нр),
- сывороточным амилоидом-А (SAA),
- CRP.

- Ср активен как в случае связывания супероксидных радикалов, освобождающихся во время фагоцитоза, так и в предупреждении аутоокисления липидов в разрушенных мембранах клеток.
- Hp играет важную роль в связывании гемоглобина (Hb), образующегося в результате разрушения эритроцитов при повреждении.
- SAA - аполипопротеин, присутствующий в большом количестве в HDL-3-фракции (третья фракция липопротеидов высокой плотности), по-видимому, является рецептором для выведения HI – связанного холестерина из циркуляции; количество последнего резко возрастает при повреждении, за счет накопления его в результате фагоцитоза макрофагами мембран разрушенных клеток.

- Другим белком, способствующим удалению фрагментов поврежденных клеток и продуктов их распада за счет связывания с липопротеидами низкой и относительно низкой плотности, является CRP.
- в последние годы обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток - моноцитов, Т-клеток, естественных киллеров, клеток супрессоров и нуль-клеток за счет связывания с Fc-рецептором на поверхности указанных клеток
- В эту же группу иммунорегуляторов входит α-1-кислый-гликопротеин–орозомукоид, характеризующийся иммуномодулирующей активностью. Проведенные исследования показали, что этот белок супрессирует ответ лимфоцитов на некоторые виды митогенов, антительный ответ и клеточно-опосредованную цитотоксичность. При этом следует подчеркнуть, что наиболее выраженными иммунорегуляторными свойствами обладают агалактоасиаловые формы орозомукоида, образующиеся, в частности, при опухолевой патологии

- Белки острой фазы (БОФ) являются прежде всего ингибиторами и дезактиваторами тех ферментов, которые освобождаются при деструкции клеток и могут приводить к вторичному повреждению ткани
- Среди белков острой фазы выделяют следующие группы: белки- медиаторы, белки-ингибиторы, транспортные, иммунорегуляторы, репараторы и резорбаторы.
- Один белок по своим функциональным свойствам может относиться сразу к нескольким группам.

- Во время острофазового ответа концентрация БОФ в крови резко повышается, причем, в зависимости от силы и времени ответа белки острой фазы подразделяются на:
  - очень сильные - "эффектные" (время ответа 6 - 10 часов, увеличение концентрации БОФ в 20 - 1000 раз), Это - С-реактивный белок и сывороточный амилоид-А
  - сильные (время ответа 10 - 24 часа, повышение концентрации БОФ в 2 - 5 раз). Это - α-1-антихимотрипсин, α-1-ингибитор протеаз
  - слабые (время ответа 49 - 72 часа, повышение концентрации БОФ на 30 - 60 %). Это - С-3, С-4, С-5-компоненты комплемента, инактиватор С-I-компонента комплемента

- Белки "острой фазы" представляют собой гетерогенную группу белков (фибриноген, ингибиторы протеаз и др.), которые синтезируются в печени в ответ на воспаление. Интерлейкин-6, является наиболее сильным медиатором, стимулирующим выработку в печени белков острой фазы.

Белки острой фазы в сыворотке крови:

- С-реактивный белок (СРБ)
- сывороточный амилоид А-протеин
- кислый альфа-1-гликопротеин (орозомукоид)
- альфа-1-антитрипсин
- церулоплазмин
- гаптоглобин
- фибриноген в плазме крови
- белки системы комплемента
- преальбумин

БОФ	Молекулярная масса (дальтоны)	Изоэлектрическая точка	Содержание углеводов (% от БОФ)	Период полужизни (дни)	Электрофоретическая подвижность
Орозомукоид	40000	2,7 – 3,5	40 - 44	3,5 – 5,2	α_1
α_1-Антитрипсин	54000	4,4 – 4,8	12	6	α_1
Гаптоглобин	132000	4,4	8	4	α
Тип 1 – 1	100000	4,1	16	4	-
Тип 1 – 2	200000	4,1	-	-	-
Тип 2 – 2	400000	-	-	-	-
Фибриноген	341000	5,8	3	3	β
СРБ	105000	6,3 – 8,6	0	-	α_2

С-реактивный белок (СРБ)

- - это белок, состоящий из пяти идентичных, нековалентно связанных друг с другом субъединиц, расположенных в одной плоскости по принципу кольцевой симметрии.
- Его функция заключается в связывании с элементами клеточной стенки, Clq-фракцией комплемента и рецепторами на нейтрофилах и моноцитах, что способствует запуску и поддержанию воспалительного ответа.
- Синтез СРБ как белка "острой фазы" происходит в печени под влиянием интерлейкина-6 и других цитокинов.
- Повышение его концентрации отмечается в течение первых 4 ч от момента тканевого повреждения и достигает максимума через 24-72 ч.
- Концентрация СРБ определяется методами ELISA, радиоиммунодиффузии или нефелометрии.
- В норме этот показатель обычно < 0,08 мг/дл. Концентрация 8-10 мг/дл свидетельствует о бактериальной инфекции или о системном васкулите. Его концентрация возрастает и снижается быстрее (снижается на 50 % за 24 ч), чем СОЭ, для которой характерны длительно сохраняющиеся высокие показатели (снижается на 50 % за 1 нед.) после затухания воспаления.

С-реактивный белок
и современная концепция атерогенеза

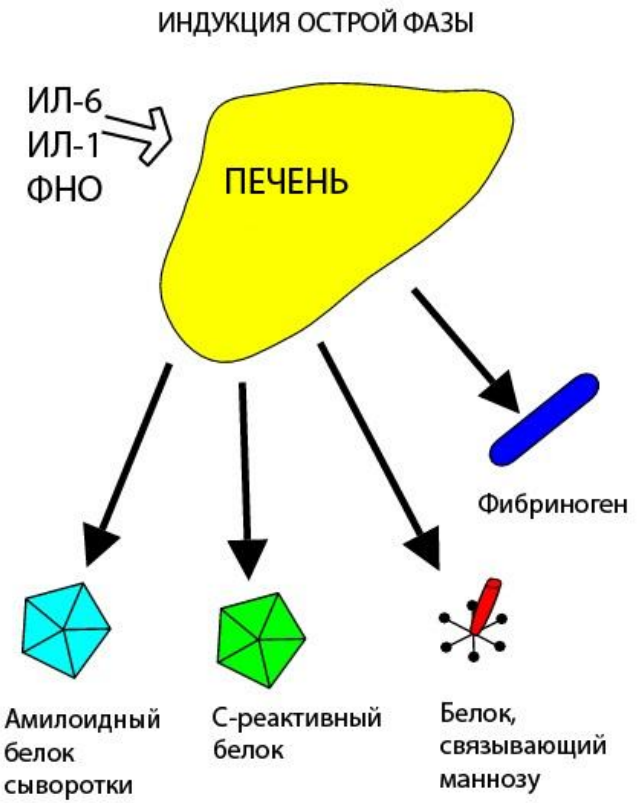
Белки острой фазы

Роль белков острой фазы

- ограничить очаг повреждения,
- удалить повреждающий фактор,
- восстановить нарушенную структуру

«Главные» белки ОФ **- I группа**
- СРБ
- Амилоидный А белок сыворотки крови.

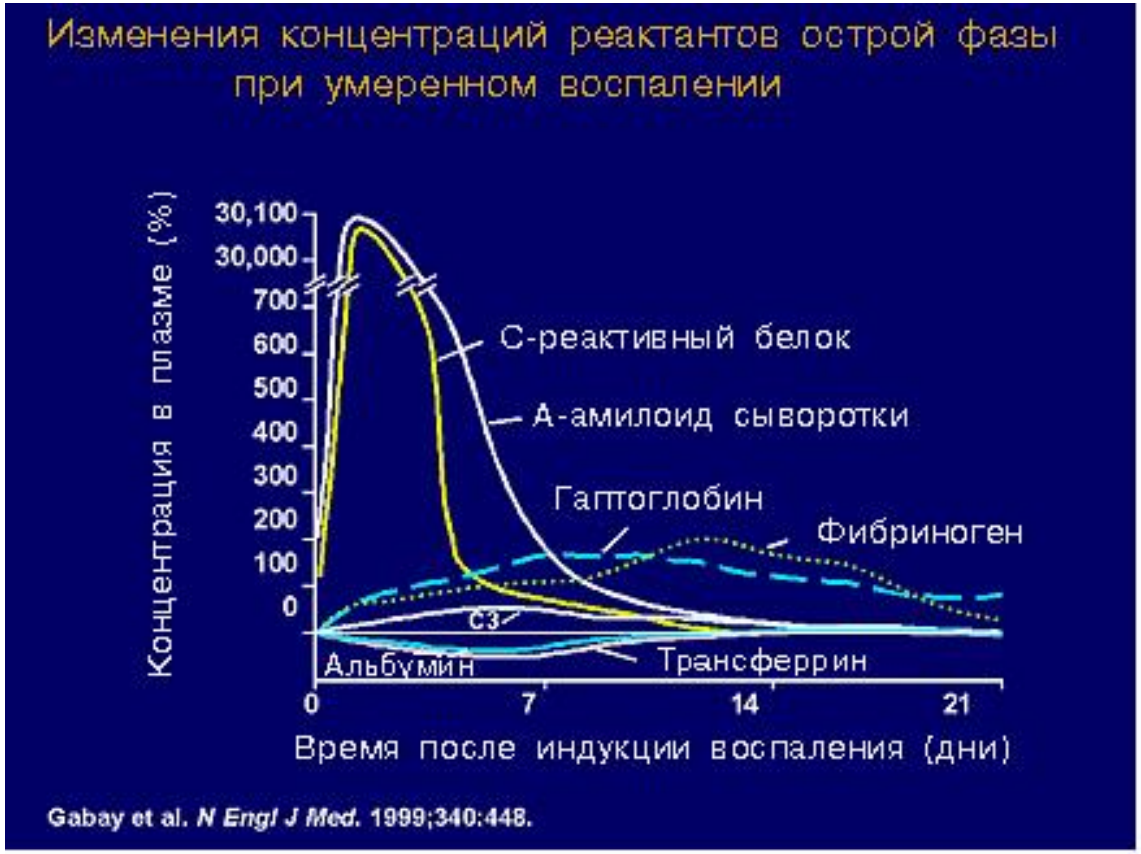
Их концентрации в норме (в г/л) < 0.005,
при повреждениях *возрастают*
очень быстро **(через 6-8 часов)**
и весьма значительно
(в 20-100 раз, а иногда и в 1000 раз).



Белки острой фазы

II группа **- концентрации**
увеличиваются существенно
орозомукоид
а1-антитрипсин
гаптоглобин
фибриноген.
Имеют диагностическое значение

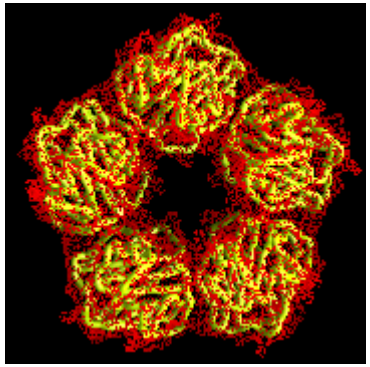
III группа **– концентрации за 48 ч** ***возрастают незначительно*** **(на 20 - 60%).**
церулоплазмин,
С3 – комплемент,
С4 – комплемент.



Белки острой фазы

IV группа **- нейтральные реактанты ОФ,**
их *концентрации* остаются *в пределах нормы*.
а1-макроглобулин,
гемопексин,
амилоидный Р белок сыворотки крови,
иммуноглобулины.

V группа **- «негативные» реактанты ОФ**
их *уровень может снижаться* на 30-60%.
Диагностически значимы
альбумин (37 – 53),
трансферрин, (2,3 - 4,3),
преальбумин (0,25 - 0,45).

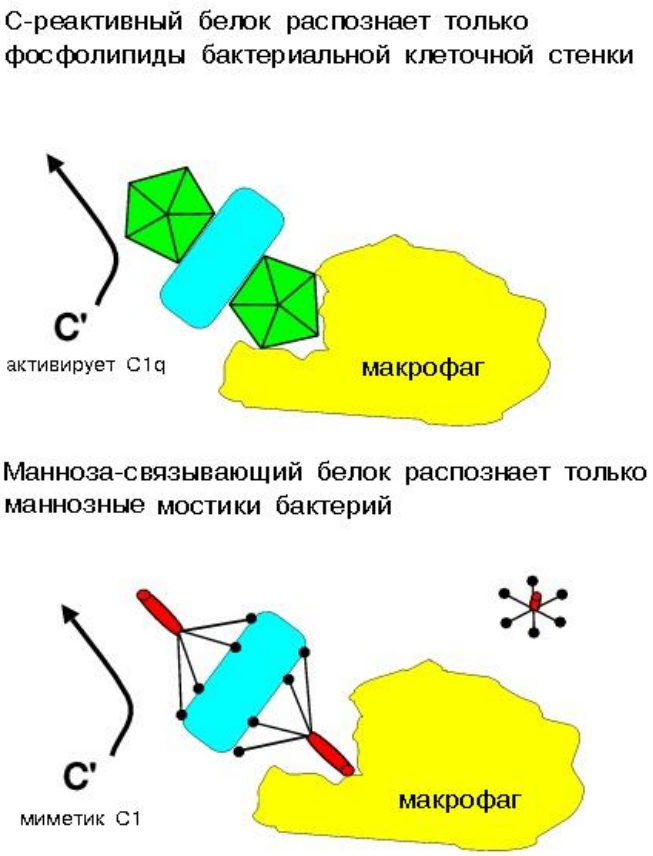


Как действует СРБ

СРБ связывает широкий спектр лигандов –
компонентов микроорганизмов, токсинов,
частиц поврежденных тканей.

Продукты такого взаимодействия
активируют комплемент
по классическому пути,
стимулируя процессы фагоцитоза
и удаления вредных соединений.

СРБ взаимодействует
с Т-лимфоцитами,
фагоцитами и тромбоцитами,
регулируя их функции
в условиях воспаления.



СРБ – «двуликий Янус»

Пять участков связывания с фосфохолином

расположены на одной поверхности пентамера СРБ -

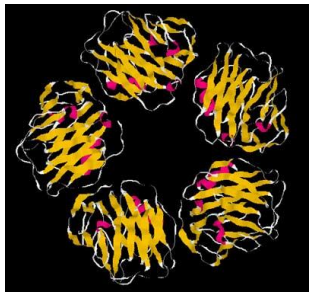
«B face».

На другой стороне пентамера расположены

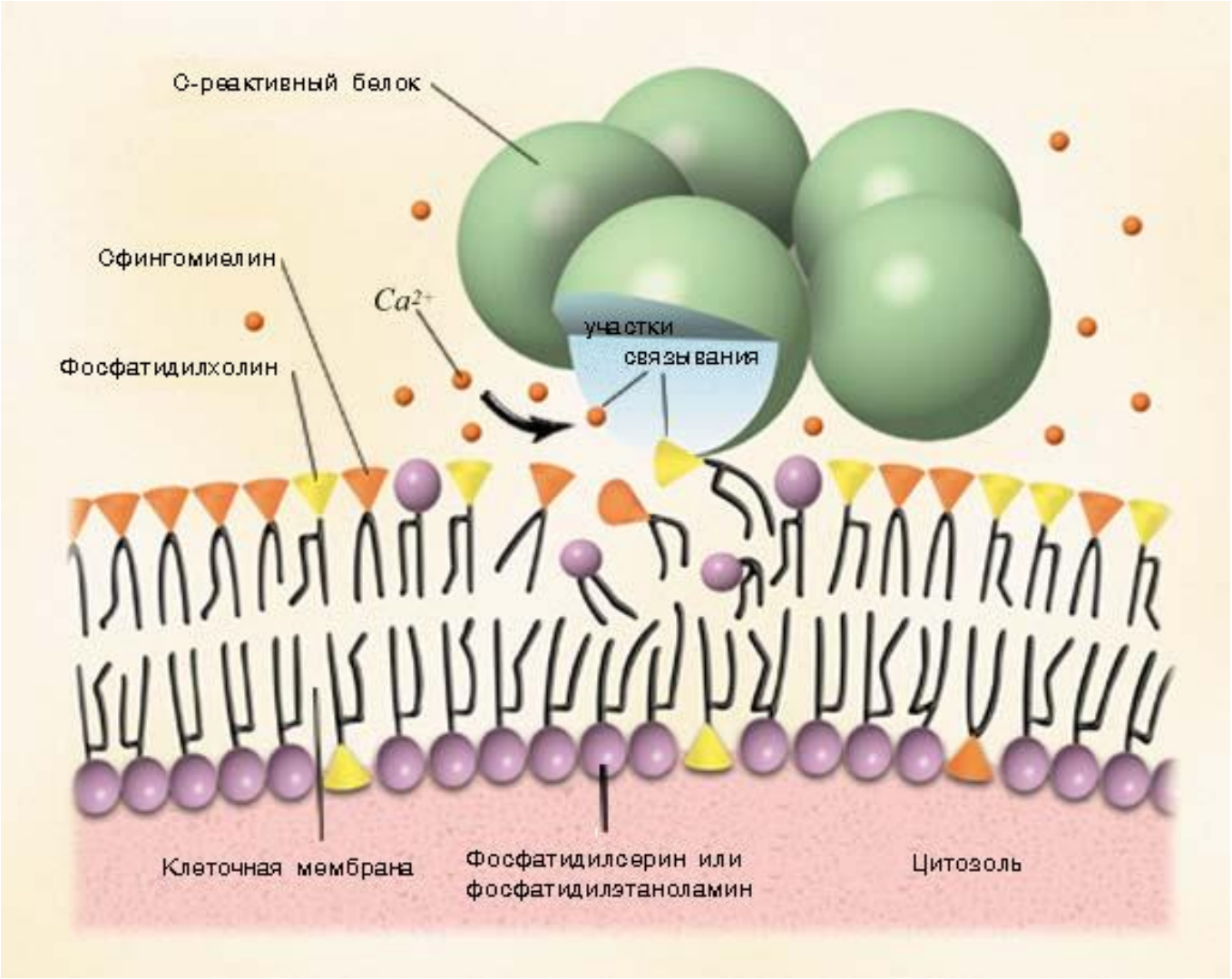
участки связывания

с лигандами C1q комплемента -

«A face»



СРБ


С-реактивный белок
Сфингомиелин
Ca^{2+}
участки
связывания
Фосфатидилхолин
Клеточная мембрана
Фосфатидилсерин или
фосфатидилэтаноламин
Цитозоль

О чем свидетельствует СРБ

Бактериальная инфекция.

При ней самые высокие уровни СРБ *(100 мг/л и выше*).

При терапии уровень СРБ снижается уже на следующий день,

если нет – необходимо более эффективное антибактериальное лечение.

Вирусная инфекция.

СРБ может повышаться незначительно (*меньше 20 мг/л*),

это позволяет отличить вирусные инфекции от бактериальных.

***Сепсис у новорожденных*.**

При подозрении на такой сепсис уровень СРБ более *12 мг/л* -

указание на немедленное начало противомикробной терапии.

(у части новорожденных бактериальная инфекция может и не повышать СРБ)

О чем свидетельствует СРБ

***Нейропения*.**

У взрослого пациента уровень СРБ *более 10 мг/л*
может быть единственным объективным указанием
на бактериальную инфекцию.

***Послеоперационные осложнения*.**

Если в течение 4-5 дней после операции
СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается),
это указание на развитие осложнений

(пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса)

О чем свидетельствует СРБ

Сопутствующие бактериальные инфекции.

При любых заболеваниях присоединение бактериальной инфекции повышает СРБ более 100 мг/л; при этом повышаются также а1-антитрипсин и орозомукоид

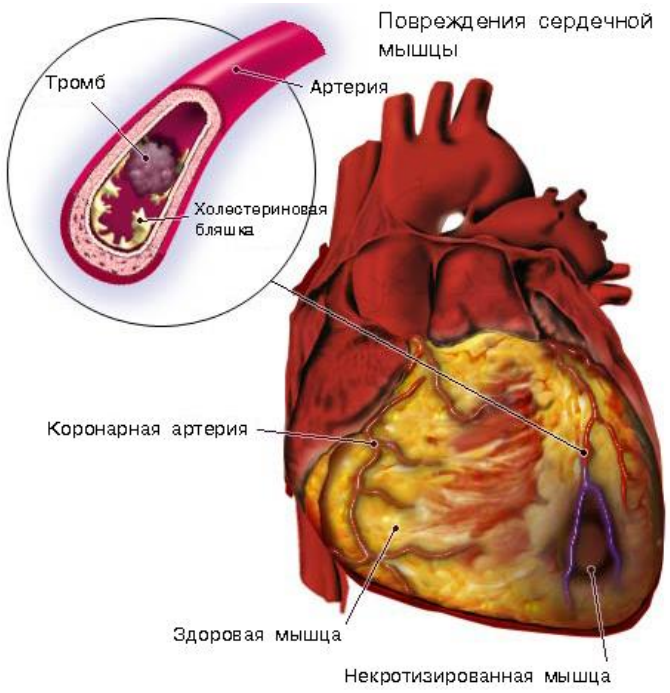
Некроз тканей.

Вызывает острофазный ответ, похожий на таковой при бактериальной инфекции.

Острофазный ответ возможен при:

инфаркте миокарда, при опухолевых некрозах тканей почки, легких, толстого кишечника.

Если при высоком уровне СРБ нет явных признаков воспаления, больного следует обследовать на онкозаболевания



СРБ при контроле онкозаболеваний

***Злокачественные опухоли*.**

Возможны различные изменения уровней белков ОФ,

это зависит от присоединения инфекции, некроза тканей,

нарушения функций органов из-за непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта,

влияния иммуносупрессии и химиотерапии.

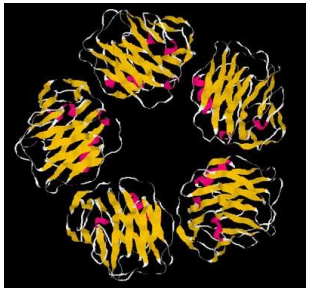
Сильная ОФ наблюдается

при некрозе солидных опухолей.

Лимфомы редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы.

При миеломе очень сильная ОФ -

плохой прогностический признак



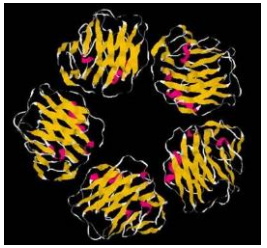
СРБ при контроле лечения хронических заболеваний

Измерение уровней белков ОФ быстро улавливает ответ организма на лечение

Системные ревматические заболевания.
Резко увеличиваются уровни белков ОФ, их уменьшение при *ревматоидном артрите* указывает на эффективность лечения.

При *системном васкулите* отслеживание СРБ позволяет минимизировать дозы стероидов.

***Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта*.**
Болезнь Крона вызывает сильную ОФ, при неспецифическом язвенном колите ОФ незначительна, при функциональных расстройствах белки ОФ обычно не повышены.



СРБ при контроле лечения хронических заболеваний

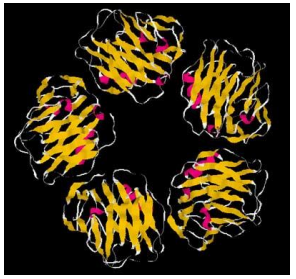
Вторичный амилоидоз.

Повышение уровня СРБ коррелирует
с развитием почечных осложнений.

Отторжение трансплантата.

При отторжении сердечного аллотрансплантата
высокий СРБ коррелирует с инфекционными осложнениями,
но не свидетельствует об отторжении как о таковом.

При отторжении почечного трансплантата
сильный острофазный ответ –
один из ранних индикаторов отторжения



СРБ Латекс-тест CRP Direct Latex

VEDA . LAB . . .

Экспресс-тест

для полуколичественного определения СРБ
в сыворотке и плазме крови
при воспалительных процессах

Агглютинация
на сенсибилизированных
полистироловых частицах.

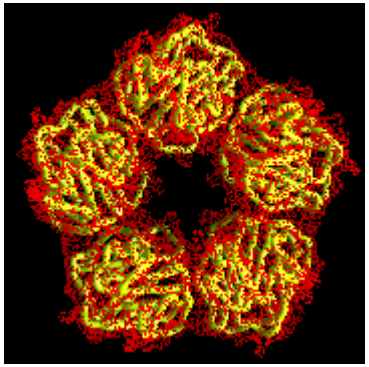
Чувствительность >6 мкг/мл.
Контроли положительный
и отрицательный.
Время анализа не более 3 мин.

C- реактивный белок СРБ ФС CRP FS

С-реактивный белок
Основной белок острой фазы

Резко возрастает в крови
в начале воспалительных процессов;
Анализ СРБ более чувствителен,
чем определение СОЭ

Количественный иммунотурбидиметрический тест
Конечная точка
Пределы определения 2 - 250 мг/л
Биреактив готов к употреблению,
стабилен до конца срока годности при 2-8 °C



α1-антитрипсин – белок острой фазы

- синонимы:
- **α1-3,4 гликопротеин,**
- **α1-гликопротеин,**
- **α1-серомукоид Schultze,**
- **α1a-глобулин,**
- **α1b-глобулин; зона С; PS-2c,**
- **α1-трипсин ингибитор.**

Гаптоглобин (Hp) – синонимы:

- **серомукоид α2,**
- **PS-2A,**
- **часть M-2.**

α1-Макроглобулин (БОФ)

- синонимы:
  - **кристаллический α2-гликопротеин,**
  - **термолабильный α2-гликопротеин,**
  - **серомукоид α2-макроглобулина Schultze,**
  - **часть α2-глобулина.**

БОФ	Повышение концентрации	Снижение концентрации
Орозомукоид (серомукоид)	Острые и хронические воспалительные процессы	Нефротический синдром
	Системная красная волчанка	Алиментарная дистрофия
	Ревматоидный артрит	Тяжелые гастроэнтериты
	Опухоли	Беременность
	Травмы	
	Инфаркт миокарда	
Ингибиторы протеаз	Острые и хронические воспалительные процессы	Нефротический синдром
	Острый гепатит и цирроз печени в активной фазе	Тяжелые гастроэнтериты
	Системная красная волчанка	Эмфизема легких
	Некротические процессы	Криптогенный гепатит
	Ишемический инсульт	
	Постоперационные состояния	
	Опухоли	
	Лимфогранулематоз	
	Беременность	

Гаптоглобин	Злокачественные опухоли	Гемолитические состояния
	Лимфогранулематоз	Тяжелые поражения почек
	Ревматоидный артрит	
	Системная красная волчанка	
	Некроз тканей (инфаркт миокарда)	
	Гепатит	
	Острые ожоги	
	Пиелонефрит	
Фибриноген	Гепатит	Заболевания печени
	Миеломная болезнь	ДВС-синдром
	Уремия	
	Злокачественные опухоли	
	ДВС-синдром (компенсированный)	
	Воспалительные заболевания	
	Ожоги	
	Беременность	
СРБ	Инфекции	Наследственный ангионевротический отек
	Острые воспалительные процессы	Системная красная волчанка
	Опухоли	Тяжелые гастроэнтеропатии
		Термические ожоги

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

- Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - это непрямой показатель изменений в содержании белков "острой фазы" и концентрации иммуноглобулинов.
- Любые состояния, сопровождающиеся повышением концентрации белков острой фазы или гипергаммаглобулинемией (поли- или моноклональной), вызывают увеличение СОЭ за счет повышения диэлектрической константы плазмы. В результате происходит уменьшение межэритроцитарных сил отталкивания, что способствует агрегации эритроцитов и ускоряет их оседание.
- Увеличение СОЭ, не связанное с воспалением, может наблюдаться у пациентов пожилого возраста, женщин и при беременности. СОЭ измеряется по высоте (в миллиметрах) столбика, образовавшегося при осаждении эритроцитов в специальном капилляре за 1 ч.

- Значительно повышенная СОЭ (до 100 мм/час) наблюдается при:
  - бактериальных инфекциях (35 %),
  - болезнях соединительной ткани: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, СКВ, прочие васкулиты (25 %),
  - опухолях: лимфомы, миеломная болезнь, прочие (15%),
  - других причинах (22 %),
  - причина неизвестна в 3 % случаев.
- Значительно пониженная СОЭ (до 0 мм/ч) наблюдается при: афибриногенемии (дисфибриногенемия),
  - агаммаглобулинемии,
  - крайней степени полицитемии (гематокритное число 65 %),
  - повышенной вязкости плазмы.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

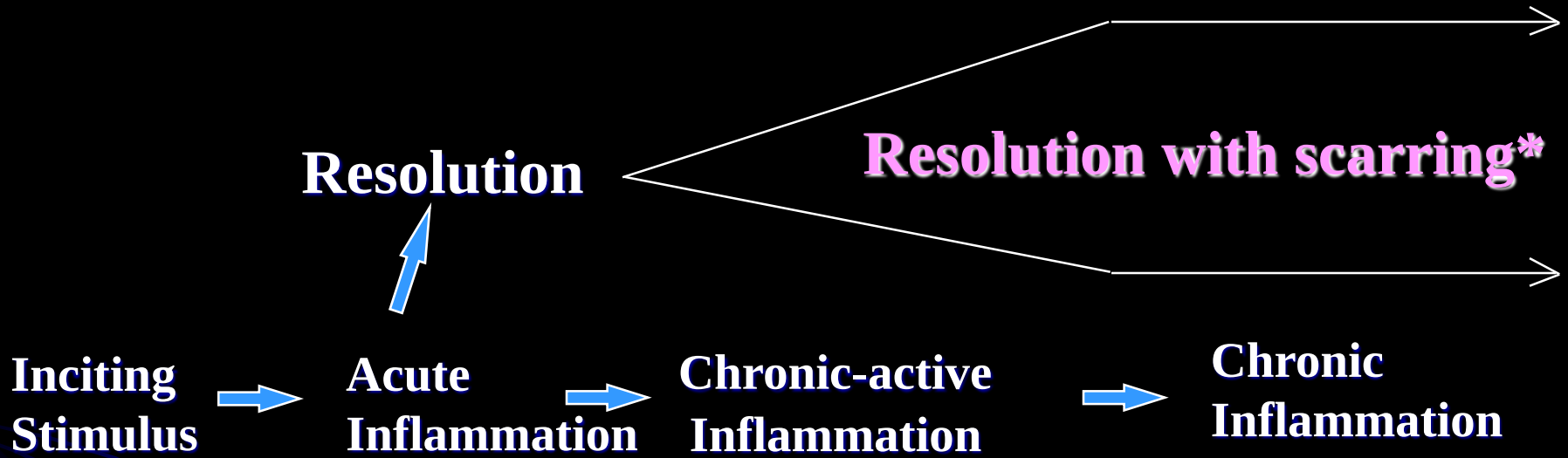
- когда в силу различных причин патогенный раздражитель не подвергается уничтожению либо возникает полом в механизмах самой воспалительной реакции. В этом случае воспаление приобретает хроническое течение.
- По существу ХВ является проявлением возникшего дефекта в системе защиты и приспособления организма к меняющимся условиям существования.

Inflammation

- **Acute**
- **Vasodilation & increased permeability**
- **Neutrophils**
- **Minimal stromal changes**

- **Chronic**
- minimal vascular changes
- Mononuclear leukocytes, macrophages
- Fibrosis, cellular proliferation and scarring

INFLAMMATION: A DYNAMIC AND EVOLVING PROCESS



**The longer the stimulus persists, the greater the*