

Гистамин	334	Секреторная фосфолипаза A2	335	Циклооксигеназа-2	335
Простагландины	336	12(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (12(S)-HETE)	337		
15(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (15(S)-HETE)	337	Лейкотриены	338		
Брадикинин	338	TARC/CCL17	339	Эозинофильные катионные белки	339
				Растворимая форма CD23	339

сокращения раздела:

АД – атопический дерматит
АрК – арахидоновая кислота
ГНТ – гиперчувствительность
немедленного типа
ИЛ – интерлейкин

ЛОГ – липоксигеназа
ЛТ – лейкотриены
НПВП – нестероидные противовоспа-
лительные препараты
ПГ – простагландины

ТК – тучные клетки
ТКС – тромбоксаны
ФЛ – фосфолипаза
ЦОГ – циклооксигеназа

Известны два основных класса химических медиаторов, ответственных за реакции ГНТ. Первичные медиаторы являются молекулами, которые уже накоплены в гранулах ТК и базофилов, и начинают секретироваться сразу после контакта клетки с антигеном. Гистамин среди этих субстанций играет наиболее важную роль. Вторичные медиаторы являются молекулами, синтезируемыми *de novo* после контакта клеток с антигеном. В основном вторичные медиаторы представляют собой метаболиты арахидоновой кислоты (АрК) – эйкозаноиды.

Аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) немедленного типа (ГНТ) определяют как процессы, протекающие с активацией базофилов и тучных клеток (ТК) и последующим повреждением тканей в несколько стадий:

1. контакт клетки с антигеном
2. синтез IgE
3. фиксация IgE на поверхности базофилов/ТК
4. повторный контакт с тем же антигеном
5. связывание антигена с IgE на поверхности ТК
6. высвобождение медиаторов из ТК
7. действие ТК-медиаторов на органы и ткани: вазодилатация/вазоконстрикция, повышение проницаемости, секреция ферментов, цитолиз, усиление хемотаксиса.

Следует отметить, что для не-IgE-опосредованных реакций немедленного типа (псевдоаллергические реакции) стадии 2-5 отсутствуют. К IgE-независимым активаторам ТК относятся миорелаксанты, опиои-

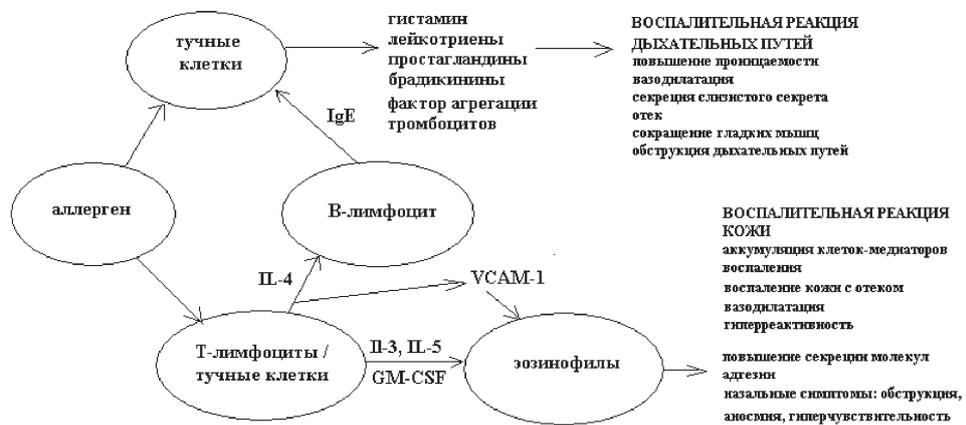
ды, рентгеноконтрастные средства, анафилатоксины (C3a, C4a, C5a), нейропептиды (например, субстанция Р), АТФ, ИЛ-1 и -3.* Активация может произойти и под действием физических факторов: холода, механического раздражения, солнечного света, тепла и физической нагрузки. В результате действия этих факторов происходит высвобождение медиаторов, которые опосредуют множество реакций – сосудистые, иммунологические, клеточные, ферментативные, суммарно проявляющихся как признаки воспаления: отек, боль, функциональная недостаточность органов. Помимо медиаторов воспаления в ТК образуются радикалы кислорода, которые также играют роль в патогенезе аллергических реакций.

В связи с тем, что ТК с фиксированными на их поверхности IgE локализованы во всех тканях, контакт с антигеном в любой точке тела может привести к анафилактической реакции. Активация ТК не зависит от количества молекул IgE, связанных с поверхностью клетки.

• см. также:

разделы
«Система
комплемента»,
стр. 375;
«Нейропептиды»,
стр. 88;
«Цитокины»,
стр. 401

АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ



I. Первичные медиаторы гранул тучных клеток

Образование комплекса между антигеном и несколькими молекулами IgE на поверхности базофила активирует мембраносвязанные ферменты, в том числе фосфолипазу C (ФЛС), метилтрансферазы и аденилатциклазу. ФЛС катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) и 1,2-диацилглицерина (ДАГ). ИТФ вызывает накопление кальция внутри клеток, а ДАГ в присутствии ионов кальция активирует протеинкиназу C. Ионы кальция активируют ФЛА2, под действием которой из фосфатидилхолина образуются АрК и лизофосфатидилхолин. При повышении концентрации ДАГ активируется липопротеидлипаза, которая расщепляет его с образованием моноацилглицерина и лизофосфатидиловой кислоты. Моноацилглицерин, ДАГ, лизофосфатидилхолин и лизофосфатидиловая кислота способствуют слиянию метахроматических гранул базофила с цитоплазматической мембраной и последующей дегрануляции.

При дегрануляции базофилов высвобождаются гистамин и ферменты – химаза, триптаза, арилсульфатаза, калликреин, супероксиддисмутаза и экзоглюкозидазы. Высвобождение протеаз из гранул Тк вызывает повреждение базальной мембраны сосудов, повышение проницаемости сосудов и выход клеток крови в ткани, а также активацию факторов роста, участвующих в заживлении ран. Гранулы базофилов содержат также гепарин и хондроитинсульфаты – протеогликаны с сильным отрицательным зарядом. Они связывают положительно заряженные молекулы гистамина и нейтральных протеаз, ограничивая их диффузию и инактивацию

после высвобождения из гранул. При ГНТ из Тк высвобождаются и другие медиаторы, вызывающие направленную миграцию клеток, вовлеченных в развитие воспаления, например, высокомолекулярный фактор хемотаксиса нейтрофилов. Привлеченные в очаг воспаления нейтрофилы вырабатывают свободные радикалы кислорода, которые вызывают повреждение тканей.

Гистамин

Гистамин образуется при декарбоксилировании гистидина. Поскольку процесс дегрануляции Тк происходит быстро, гистамин и сопутствующие факторы очень рано появляются в очаге аллергического воспаления, причем сразу в достаточно больших концентрациях, чтобы вызвать ранние проявления ГНТ. Они столь же быстро метаболизируются (95% за 1 мин.), уступая место эйкозаноидам. Действие гистамина опосредовано H1- и H2-рецепторами. Гистамин действует преимущественно на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, связываясь с H1-рецепторами. Стимуляция H1-рецепторов вызывает сужение бронхов, коронарных и легочных сосудов, а также повышение проницаемости капилляров, усиление секреторной активности желез слизистой носа, расширение сосудов кожи и зуд. Через H2-рецепторы гистамин действует на сердце, сокращение гладких мышц пищевода, секреторные клетки желудка, что приводит к усилению секреции желудочного сока и повышению его кислотности, подавляет пролиферацию и цитотоксическую активность лимфоцитов, секрецию ими цитокинов. Гистамин стимулирует гладкие мышцы кишечника. Это проявляется диареей и часто наблюдается при анафилактических реакциях и системном мастоцитозе.

Определяя концентрацию гистамина после инкубации лейкоцитов с подозреваемыми аллергенами можно выявить причинно-значимые аллергены. Тест высвобождения гистамина считается положительным, если уровень гистамина значительно повышается в сравнении с контролем.

II. Вторичные медиаторы, синтезируемые Тк/базофилами *de novo*: маркеры метаболизма арахидоновой кислоты

АрК образуется из фосфолипидов мембраны клеток (лейкоциты, тромбоциты) под действием ФЛ. Существует два основных пути метаболизма АрК – циклооксигеназный и липоксигеназный. Конечными продуктами циклооксигеназного пути являются простагландины (ПГ) и тромбоксаны (Ткс), а липоксигеназного – гидроксизйкозатетраеновая кислота и лейкотриены (ЛТ). Помимо циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ), выявлен третий фермент – эпоксигеназа, которая окисляет АрК в эпоксизйкозатриеновую кислоту и дигидроксиэйкозатриеновую кислоту.



Все метаболиты АрК называются эйкозаноидами. Роль эйкозаноидов в организме велика. Они участвуют в механизмах секреции инсулина, в регуляции образования глюкозы печенью, в процессах липолиза, метаболизма в костной ткани в норме и при метастазах, в репродуктивной функции (регуляция лютеолиза, сокращение мышц матки при родах), в регуляции функции аденогипофиза, гормональной функции желудочно-кишечного тракта, почек, легких, в процессах воспаления, свертывания крови и механизмах развития атеросклероза, в регуляции опухолевого роста, являются эффективными лигандами болевых рецепторов. Эйкозаноиды быстро разрушаются (инактивируются в течение нескольких секунд в результате восстановления двойных связей и окисления гидроксигрупп), поэтому действуют как локальные биорегуляторы путем связывания с близко расположенными мембранными рецепторами своей (ауток-

ринное действие) или соседних клеток (паракринное действие). Биосинтез эйкозаноидов и ферменты метаболизма АрК являются стратегически важными мишенями для терапии заболеваний. Применение глюкокортикоидов препятствует образованию АрК за счет подавления активности ФЛА2.

Секреторная фосфолипаза А2 (ФЛА2, sPLA2)

NEW

ФЛА2 – группа близких по действию ферментов, которые после активации катализируют гидролиз сложноэфирной связи в положении 2 глицерофосфолипидов, при этом образуются свободная жирная кислота и лизофосфолипид. ФЛА2 секретируется в виде профермента, и для ее активации требуется гидролиз специфических пептидных связей. Для проявления каталитической активности ФЛА2 необходим Ca²⁺ в миллимолярных концентрациях. ФЛА2 имеют ключевое значение в продукции провоспалительных медиаторов – АрК и эйкозаноидов. Высвобождение АрК происходит преимущественно через активацию ФЛА2, а фосфатидилхолин является первичным субстратом. ФЛА2 принимает участие в многочисленных физиологических процессах, включая иммунные реакции, воспаление, пролиферацию, вазо- и бронхоконстрикцию.

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2, COX-II)•

NEW

ЦОГ (COX), также известная как ПГ-G/H-синтаза – мембраносвязанный фермент, ответственный за окисление АрК в ПГG2 и последующее восстановление ПГG2 в ПГH2. Эти реакции – первый шаг в формировании различных простаноидов. в настоящее время известно, что существует три разновидности ЦОГ. ЦОГ-1 (COX-I) образуется в условиях нормы, продукция ЦОГ-2 (COX-II) индуцируется в процессе воспаления, а ЦОГ-3 (COX-III) экспрессируется только в мозге. ЦОГ-1 вовлечена в такие процессы, как гемостаз, почечный кровоток, поддержание почечной функции. Воспалительные медиаторы (ростовые факторы, цитокины и эндотоксин) индуцируют экспрессию ЦОГ-2 различными типами клеток. Повышение активности ЦОГ-2 ведет к синтезу и накоплению ПГ (в первую очередь ПГЕ2), ответственных за развитие воспаления, отека и боли. Активации калликреин-кининовой системы предшествует активация ПГ, что позволяет рассматривать активацию биосинтеза ПГ как регулятор брадикининового ответа. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), являясь ингибиторами ЦОГ, препятствуют образованию циклических эндопероксидов, в частности, ПГ. Поэтому, большинство НПВП

• Циклооксигеназный путь метаболизма АрК

в той или иной степени обладают противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим эффектом. в настоящее время разработка эффективных НПВП направлена на создание избирательных ингибиторов ЦОГ-2, которые в отличие от неселективных ингибиторов, обладают значительно менее выраженным побочным действием.

Синтез остальных продуктов циклоксигеназного пути – ПГФ2 α , E2, I2 и ТКсA2 – осуществляется ферментами, специфичными для разных типов клеток.

Простагландины

NEW

ПГЕ1 (PGE1) синтезируется из дигомогаммаиноленовой кислоты. Влияет на вазодилатацию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и имеет инсулин-подобное действие. В желудке ПГЕ1 увеличивает резистентность клеток к кислоте, секрецию слизи, снижает секрецию кислоты. ПГЕ1 усиливает сокращение матки, регулирует образование гормонов в лютеиновую фазу менструального цикла, снижает сократимость миокарда, влияет на регуляцию температуры гипоталамусом, снижает резистентность легочной артерии и увеличивает легочный кровоток. Его эффекты индуцируются рецептор-зависимым повышением цАМФ. ПГЕ1 обладает иммуномодулирующим и прямым антивирусным действием, а также улучшает тканевую перфузию.

ПГЕ2 (PGE2) синтезируется из ПГН2 (нестабильного производного АрК) множеством различных клеток, включая бронхиоларные, гастроинтестинальные, сосудов, матки, гладких мышц мочевого пузыря, эмбрионального артериального протока, плаценты, мозга, плотного пятна (*macula densa*) почки, тестикулярные клетки Лейдига, мезенхимные стволовые клетки, моноциты и макрофаги. ПГЕ2 обладает широким спектром функций, включая дилатацию, анти- и провоспалительное действие, модуляцию циклов сон/бодрствование. Он действует через повышение уровня цАМФ, стимулирует костную резорбцию, имеет эффекты терморегуляции, модулирует экскрецию натрия и ренальную гемодинамику (индуцирует высвобождение ренина). ПГЕ2 тормозит митогенез, выработку лимфокинов, цитотоксичность, продукцию антител и стимулирует дифференцировку лимфоцитов, активируя ненаправленную миграцию полиморфоядерных лейкоцитов. Он вызывает лихорадку, эритему и повышает проницаемость сосудов, подавляет вызванное антигеном высвобождение гистамина ТК. Он важен как при нормальных физиологических процессах, так и в качестве медиатора воспалительного ответа на повреждение ткани. Повышенные количества ПГЕ2 продуцируются при различных патологических

состояниях, включая воспалительные процессы, артриты, лихорадку, повреждение ткани, эндометриоз и многие злокачественные опухоли. ПГЕ2 стимулирует дифференцировку и пролиферацию опухолевых клеток, опухоле-ассоциированную неоваскуляризацию. Синтез ПГЕ2 может быть блокирован кортикостероидами, которые ингибируют ФЛ или НПВС, ингибирующими ЦОГ.

Простациклин в крови (6к-PGF1 α) и моче (6к-PGF1 α и 2,3d-6к-PGF1 α). Простациклин (PGI2) является метаболитом АрК и образуется преимущественно в эндотелии, а также в купферовых клетках печени (его количество составляет 95% всех простаноидов, образующихся в печени). Синтез ПГ12 происходит постоянно, но он не депонируется, а секретируется в кровь. в отличие от других ПГ, ПГ12 не разрушается полностью, проходя через легкие и, поэтому, в случае локального увеличения его синтеза могут наблюдаться системные эффекты. Главным механизмом, регулирующим его образование, является активность ЦОГ. Основная локализация рецепторов ПГ12 – гладкомышечные клетки артериальных сосудов, в венозных сосудах эти рецепторы не обнаружены. При стимуляции ПГ12 рецепторов в гладкомышечных клетках сосудов повышается активность аденилатциклазы и увеличивается образование цАМФ. Снижение продукции ПГ12 отмечено при печеночной недостаточности, увеличение – при повреждении эндотелия, гипоксии, под влиянием вазоактивных веществ (адреналин, гистамин, брадикинин, ангиотензин II, эндотелин-1), цитокинов, тромбина, гемодинамических факторов. Внутривенное введение ПГ12 приводит к вазодилатации и системному снижению артериального давления, причем в сосудах не только большого, но и малого кругов кровообращения. ПГ12 ингибирует свертывание крови и является самым мощным антикоагулянтом из всех известных в настоящее время. Он применяется в различных клинических ситуациях, включая предотвращение тромбообразования в аппаратах искусственного кровообращения во время операций на открытом сердце, и при защите миокарда от повреждения во время приступов стенокардии и при легочной гипертензии.

ПГ12 имеет время полужизни 60 мин. в плазме и только 2-3 мин. в растворе. ПГ12 превращается в 6-кето-ПГФ1 α (6к-PGF1 α) путем неэнзиматической гидратации. 6к-ПГФ1 α , в свою очередь, метаболизируется в моче до 2,3-динор-6-кето-ПГФ1 α (2,3d-6к-PGF1 α). Продукция ПГ12 обычно мониторируется по измерению концентрации стабильного производного 6-кето-ПГФ1 α (6к-PGF1 α) в крови и по 6к-ПГФ1 α и 2,3d-6к-ПГФ1 α в моче.

ПГФ2 α (PGF2 α) синтезируется макрофагами и ТК из ПГН2. Как правило, в одном типе клеток синтезируется один тип ПГ, а в органе или ткани проявляется

действие пары ПГ-антагонистов, от соотношения концентраций которых зависит нормальное или патологическое состояние. Так, в тканях дыхательных путей образуются ПГФ2 и E2, причем первый из них синтезируется в легочной ткани и способен вызывать сокращение бронхов, а второй – в бронхах, но оказывает прямо противоположное действие, т.е. расслабляет их. Усиление синтеза ПГФ2 и понижение концентрации ПГЕ2 приводят к возникновению разных форм бронхиальной астмы. Изменение уровня этих ПГ зафиксировано и у больных пневмонией и бронхитом.*

Помимо воздействия на дыхательную систему, ПГФ2 вызывает сужение сосудов и незначительное сужение микрососудов, регулирует функцию желтого тела, сокращение матки (используется для стимуляции родовой деятельности) и подвижность сперматозоидов, вовлечен в реализацию гепато-ренального синдрома, атеросклероза; высокий уровень ПГФ2 ассоциирован с преэклампсией.

NEW

9α11β-ПГФ2α (9α11β-PGF2α) продуцируется из ПГD2 энзиматическим путем при участии фермента 11-кеторедуктазы. 9α11β-ПГФ2α обладает вазо- и бронхоконстрикторным действием, а также антиагрегантными свойствами, регулирует экскрецию воды и электролитов. Измерение в моче может быть маркером системного мастоцитоза.

NEW

15-deoxy-Δ^{12,14}-ПГJ2 (15-d-PGJ2) – один из конечных продуктов дегидратации ПГD2. ПГD2 формируется из ПГH2. В водных растворах из ПГD2 образуется ПГJ2. В присутствии альбумина или других сывороточных белков ПГD2 превращается в изомер Δ¹²-ПГJ2. У мужчин с мочой секретируется около 152 нг Δ¹²-ПГJ2 в день, а у женщин – половина от этого количества. 15-d-ПГJ2 индуцирует адипогенез и является активатором γ-изоформы рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARγ) (PPAR ингибирует активацию генов воспалительного ответа, в частности, генов провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8, ФНО-α и матриксных металлопротеиназ, подавляя сигнальные пути NFκB, STAT и AP-1).

Тромбоксан В2 (ТКсВ2, ТХВ2). Неактивный стабильный ТКсВ2 образуется в результате неферментной гидратации из ТКсА2 (ТХА2), являющегося С20-жирной кислотой. ТКсА2 – очень нестойкая молекула (период полураспада 37 сек), которая высвобождается из тромбоцитов в ответ на различные стимулы (например, на тромбин, коллаген и аденозиндифосфат) и, в свою очередь, вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов с выбросом ферментов и других активных факторов. ТКсА2 вызывает сужение сосудов и бронхов, способствует митогенезу лимфоцитов. Его действие антагонистично действию простаглицина, который расширяет сосуды и тормозит агрегацию тромбоцитов. Проста-

глицин повышает содержание цАМФ, который удерживает Ca²⁺ в связанном состоянии, что и приводит к угнетению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также к уменьшению высвобождения ими ТКс. Под влиянием ТКс, наоборот, уровень цАМФ в тромбоцитах падает. Концентрация ТКсА2 часто мониторируется по ТКсВ2.

NEW

11-dehydro-ТКсВ2 (11-d-ТХВ2) – основной метаболит ТКсВ2 в моче и плазме, образуемый при дегидрировании в позиции С11 ТКсВ2 ферментом 11-ОН-дегидрогеназой 3. Определение 11-d-ТКсВ2 часто используется для оценки продукции ТКс *in vivo*. Контроль уровня этого метаболита полезен при изучении таких болезней, как цирроз печени, муковисцидоз, мастоцитоз, СКВ, тромботические и другие заболевания с активацией тромбоцитов. 11-d-ТКсВ2 также используют в диагностике диабета и астмы.

••Основной фермент липоксигеназного пути метаболизма АрК в базофилах и Тк – 5-ЛОГ; 12- и 15-ЛОГ играют меньшую роль. Однако образующиеся в незначительном количестве 12- и 15-гидропероксиэкозотетраеновые кислоты играют важную роль в воспалении.

12(S)-гидроксиэкозотетраеновая кислота (12(S)-HETE)

NEW

12(S)-HETE – стереоспецифический продукт восстановления 12(S)-гидроксипероксиэкозотетраеновой кислоты (12(S)-HpETE), образующейся из АрК под действием 12-ЛОГ. 12(S)-HETE обладает свойствами хемотаксиса для полиморфнонуклеарных лейкоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Она также действует как вторичный мессенджер для ангиотензин-II-индуцированной секреции альдостерона. Доказано, что 12(S)-HETE участвует в супрессии синтеза ренина, стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, индуцирует сокращение гладкомышечного слоя сосудов и адгезию опухолевых клеток; вместе с ЛТВ4 является важным фактором, вызывающим воспалительные процессы в пораженной ткани, при этом ее концентрация в этой ткани увеличивается.

15(S)-гидроксиэкозотетраеновая кислота (15(S)-HETE)

NEW

15(S)-HETE – основное гидроксипроизводное АрК при действии фермента 15-ЛОГ. Она также синтезируется ЦОГ-1 за счет её липоксигеназной активности. Высокие уровни 15(S)-HETE ассоциируются с астмой, ринитами, хроническими параназальными синуситами и ревматоидным артритом. Количество 15(S)-HETE в лейкоцитах периферической крови больных астмой, чувствительных к

• ПГФ2 сильный бронхоконстриктор, играющий важную роль в патогенезе atopической бронхиальной астмы

•• см. также: Липоксигеназный путь метаболизма АрК

аспирину, увеличено более чем в 4 раза по сравнению с контролем. в связи с этим определение 15(S)-HETE является тестом для выявления или исключения чувствительности к аспирину у больных астмой *in vitro*. Чувствительность метода составляет 83%, специфичность – 82%.

Лейкотриены (ЛТ)

Синтез ЛТ Тк человека в основном происходит при ГНТ и начинается после связывания антигена с IgE, фиксированными на поверхности этих клеток. Синтез ЛТ осуществляется следующим образом: свободная АрК под действием 5-ЛОГ превращается в ЛТА₄, из которого затем образуется ЛТВ₄. При конъюгации ЛТВ₄ с глутатионом образуется ЛТС₄. в дальнейшем ЛТС₄ превращается в ЛТД₄, из которого, в свою очередь, образуется ЛТЕ₄. ЛТВ₄ – первый стабильный продукт липоксигеназного пути метаболизма АрК. Он вырабатывается Тк, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами. Это основной фактор активации и хемотаксиса лейкоцитов в аллергических реакциях немедленного типа. ЛТС₄, D₄ и E₄ раньше объединяли под названием «медленно реагирующая субстанция анафилаксии», поскольку их высвобождение приводит к медленно нарастающему стойкому сокращению гладких мышц бронхов и ЖКТ. Ингаляция ЛТС₄, D₄ и E₄, как и вдыхание гистамина, приводит к бронхоспазму. Однако ЛТ вызывают этот эффект в 1000 раз меньшей концентрации. В отличие от гистамина, который действует преимущественно на мелкие бронхи, ЛТ действуют и на крупные бронхи. Кроме того, ЛТС₄, D₄ и E₄ стимулируют секрецию слизи и повышают проницаемость сосудов. У больных атопическими заболеваниями эти ЛТ можно обнаружить в слизистой носа. Разработаны и с успехом применяются для лечения бронхиальной астмы блокаторы ЛТ рецепторов.

Лейкотриен В₄ (ЛТВ₄, ЛТВ₄) синтезируется лейкоцитами и макрофагами. Важнейшее хемотаксическое вещество для этих клеток, параллельно стимулирующее повышенную проницаемость сосудов и вовлеченное в воспалительный ответ. ЛТВ₄ оказывает слабое влияние на гладкую мускулатуру, его синтез из АрК сопряжен с образованием ТКс в воздухоносных путях, что приводит к длительному бронхоспазму вследствие развития там отека, увеличения секреции слизи и притока нейтрофилов. ЛТВ₄ вызывает заметную обратимую адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул.

Лейкотриен С₄ (ЛТС₄, ЛТС₄) синтезируется как Тк, так и полиморфоядерными лейкоцитами. Он превалирует среди продуктов легочных Тк, активированных комплексом «аллерген-IgE». ЛТС₄ является мощным медиатором ГНТ, бронхоконстриктором, влияя пре-

имущественно на мелкие воздухоносные пути, увеличивая секрецию слизи эпителием, снижает в 600-9500 раз, по сравнению с гистамином, максимальную скорость выдоха. ЛТС₄ присутствует в среде 3-5 мин., в течение которых он превращается в ЛТД₄; последний преобладает в последующие 15 мин., медленно превращаясь в ЛТЕ₄. ЛТС₄ повышает проницаемость капилляров и посткапиллярных венул, снижает растяжимость легких, вызывает преходящую легочную и системную гипертензию с последующим длительным периодом гипотензии, снижением сердечного выброса, гемоконцентрацией и лейкопенией.

Лейкотриен D₄ (ЛТД₄, ЛТД₄) вызывает сильное сокращение гладких мышц бронхов, особенно мелких. Максимальный эффект наблюдается в период от 2 до 7 мин. после образования. ЛТД₄ в 5900 раз сильнее гистамина в отношении способности сужать воздухоносные пути. ЛТД₄ также вызывает сужение сосудов легких, снижение растяжимости легких, повышение микроваскулярной проницаемости и сужение коронарных сосудов.

NEW

Цистеинил-лейкотриены С, D и E. Медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРС-А) была открыта английским ученым W. Brocklehurst в начале 60-х годов. в настоящее время МРС-А обозначается как ЛТС, D и E. МРС-А вызывает бронхоконстрикцию, мишенью ее физиологической активности являются бронхи мелкого диаметра. Под действием МРС-А также наступает вазодилатация. Высвобождение МРС-А из Тк, как и других медиаторов аллергической реакции, происходит под влиянием реакции антиген-антитело и других неспецифических факторов. Эта реакция используется для выявления причинно-значимых аллергенов в реакциях ГНТ. Ингибиторами МРС-А являются липоксидаза и арилсульфатаза. Привлекает внимание исследование хемотаксических свойств МРС-А.

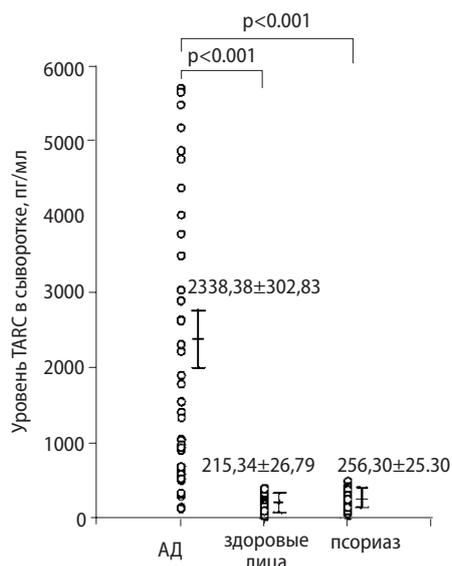
Брадикинин

Брадикинин – это компонент калликреин-кининовой системы; Тк не вырабатывается. Эффекты брадикинина многообразны: он расширяет сосуды и повышает их проницаемость, вызывает длительный бронхоспазм, раздражает болевые рецепторы, стимулирует образование слизи в дыхательных путях и ЖКТ. Брадикинин участвует в выработке диацил глицерола и активирует протеинкиназу С, что, в свою очередь, усиливает сенситизацию нервных клеток. Медиатор быстро образуется при повреждении ткани и вызывает многие эффекты, наблюдаемые при воспалении: вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, экстравазацию плазмы, миграцию клеток, боль и гипералгезию.

TARC/CCL17

NEW

Хемокин TARC (CCL17, thymus and activation regulated chemokine) секретируется в повышенных концентрациях дендритными клетками кожи у пациентов с буллезным пемфигоидом, грибковым микозом и в очень высокой концентрации у пациентов с atopическим дерматитом (АД).



TARC в дифференциальной диагностике atopического дерматита и псориаза

При псориазе уровень TARC находится в норме. АД – рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, с высоким уровнем в крови IgE и цитокинов Th2-типа: ИЛ-4, ИЛ-5 или ИЛ-13, некоторых хемокинов, которые привлекают лейкоциты в пораженный участок. Доказано, что TARC и его рецептор CCR4 вовлечены в патогенез АД, поэтому их предлагают в качестве возможных мишеней для создания новых лекарственных препаратов. TARC оказался полезен в дифференциальной диагностике АД и псориаза; его уровень зависит от активности АД, особенно в случаях умеренной и тяжелой формы; концентрация TARC также отражает эффективность лечения АД.

Эозинофильные катионные белки

NEW

Человеческий эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильный катионный белок (ECP) – члены уникального субсемейства рибонуклеаз. Гены этих белков идентичны на 85%, а структура и каталитические участки аналогичны другим членам этого семейства. EDN и ECP

– катионные белки больших специфических гранул эозинофилов. ECP обладает свойствами цитотоксина, гельминтотоксина и бактериального токсина. Точный механизм антибактериальной активности ECP неизвестен, но, предполагают, что его катионные участки разрушают фосфолипидный бислой мембраны подобно белку пчелиного яда меллитину с формированием пор. EDN обладает свойствами нейротоксина. Концентрация этих белков повышена в крови при аллергических заболеваниях. Измерение в сыворотке используется для подтверждения аллергического воспаления, измерение в кале – для неинвазивной оценки активности эозинофилов гастро-интестинального тракта, диагностики пищевой ГНТ, оценки эффективности элиминационной диеты и повреждения целостности слизистой оболочки кишечника, вызванной инвазивными заболеваниями, а также для подтверждения диагностики кишечных паразитозов. **Ограничения:** лечение глюкокортикоидами снижает количество эозинофилов и может быть причиной ложноотрицательных результатов, лечение ингибиторами АПФ может привести к ложнозавышенным результатам.

Растворимая форма CD23 (sCD23)

Важное место в контроле секреции IgE занимает растворимая форма молекулы CD23. Находясь на поверхности клеток, она выполняет роль низкоаффинного рецептора для IgE. Этот С-лектиновый рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов, 1% Т-клеток и моноцитов (у больных с аллергией этот процент существенно повышается). Под влиянием ИЛ-4 CD23 начинает продуцироваться В-клетками и моноцитами в растворимой форме. sCD23 взаимодействует с рецепторным комплексом В-клеток, содержащим CD19 и CD21. При этом запускается сигнал к переключению изотипов иммуноглобулинов на С_ε, к усилению пролиферации IgE+ В-клеток и секреции ими IgE. sCD23 также стимулирует широкий спектр биологических эффектов в других типах клеток. Высокие уровни sCD23 в сыворотке крови обнаружены при хроническом В-лимфолейкозе, после пересадки костного мозга и при гипер-IgE синдроме. Очень высокие уровни sCD23 в синовиальной жидкости наблюдаются при ревматоидном артрите.

• **См. также:** раздел «Цитокины», стр. 401

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование
RE59221	IBL	Гистамин (без экстракции), 96
585000	BCM Diagnostics	Секреторная фосфолипаза A2 (sPLA2), 96
900-094	BCM Diagnostics	Циклооксигеназа-2, COX-II, 96
900-005	BCM Diagnostics	Простагландин E1 (PGE1), 96
KGE004	R&D (Англия)	Простагландин E2 (PGE2) (без экстракции), 96
900-004	BCM Diagnostics	6-кето-простагландин F1α (простаглицлин в крови), 96
900-025	BCM Diagnostics	Простаглицлин в моче (6k-PGF1α и 2,3d-6k-PGF1α), 96
900-069	BCM Diagnostics	Простагландин F2α (PGF2α), 96
900-012	BCM Diagnostics	9α11β-простагландин F2α (9α11β-PGF2α)
900-023	BCM Diagnostics	15-deoxy-Δ12,14-простагландин J2, 96
900-002	BCM Diagnostics	Тромбоксан B2 (TXB2), 96
900-092	BCM Diagnostics	11-дегидро-тромбоксан B2 (11-d-TXB2), 96
405210	Neogen	11-дегидро-тромбоксан B2 (11-d-TXB2), 96
900-050	BCM Diagnostics	12(S)-HETE, 96
900-051	BCM Diagnostics	15(S)-HETE, 96
406110	Neogen	Лейкотриен B4 (LTB4), 96
406210	Neogen	Лейкотриен C4 (LTC4), 96
406410	Neogen	Лейкотриены C, D и E, 96
900-070	BCM Diagnostics	Цистеинил-лейкотриены C, D и E, 96
S-1135	Peninsula	Брадикинин, 96
DDN00	BCM Diagnostics	TARC/CCL17, 96
473-6810	ImmunoDiagnostics	Эозинофильный нейротоксин (EDN), 96
A2000	BCM Diagnostics	Эозинофильный катионный белок, 96
KAS0251	Biosource	Растворимый CD23, 96