

Медиаторы аллергической реакции

21

11-дегидро-тромбоксан B2 (11-d-TXB2) / 15-деохи-D12,14-простагландин J2 / 6-кето-простагландин F1a (простациклин в крови) / 9α11β-простагландин F2α (9α11β-PGF2α) / Брадикинин / Гистамин(без экстракции) / Лейкотриен B4 (LTB4) / Лейкотриен C4 (LTC4) / Лейкотриен E4 (LTE4) / Лейкотриены C, D и E / Простагландин F2α (PGF2α) / Простагландин E1 (PGE1) / Простагландин E2 (PGE2) (без экстракции) / Простациклин в моче (6k-PGF1α и 2,3d-6k-PGF1α) / Растворимый CD23 / Секреторная фосфолипаза A2 (sPLA2) / Тромбоксан B2 (TXB2) / Циклооксигеназа-2, COX-II / Цистеинил-лейкотриены C, D и E / Эозинофильный нейротоксин (EDN) / 12(S)-HETE / 15(S)-HETE / TARC/CCL17

**МАРКЕРЫ,
ОПИСАННЫЕ
В I ТОМЕ
КАТАЛОГА**

сокращения раздела:

АО – ангионевротический отек

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

НАО – наследственный ангионевротический отек

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ССС – сердечно-сосудистая система

C1-ИНГ – ингибитор C1 компонента комплемента

IL – интерлейкин

Th – Т-хелпер

TNF – фактор некроза опухолей

Брадикинин (БК)

БК – полипептид группы кининов, состоящий из девяти аминокислот, компонент калликреин-кининовой системы. Другими важнейшими кининами плазмы крови являются каллидин и метионил-лизил-брадикинин. Они образуют кининовую систему, обеспечивающую регуляцию местного и общего кровотока и проницаемость сосудистой стенки. Субстрат, из которого высвобождаются кинины, называется кининогеном. Кининогены – это белки, связанные в плазме крови с гамма-глобулиновой фракцией. Сначала в процесс вступает фактор Хагемана (важный компонент системы свертывания крови), который, проходя ряд последовательных изменений,

в конечном итоге превращает прекалликреин в калликреин, последний и отщепляет от высокомолекулярного кининогена биологически активный пептид БК.

Местом синтеза кининогенов является печень. Образование кининов из кининогенов в крови и тканевой жидкости происходит при участии специфических ферментов кининогеназ – калликреинов.

Установлена тесная связь кининовой системы с патогенезом воспаления. Известно, что БК появляется в крови в течение нескольких секунд после повреждения капилляров, под его влиянием увеличивается их проницаемость за счет «размыкания» краев эндотелия и, тем самым, открывается путь плазме крови в очаг воспаления,

что приводит к отеку. БК является медиатором аллергических реакций немедленного типа. Он осуществляет свое действие через β_2 -рецептор, который широко распространен и экспрессируется конститутивно. При избыточном образовании БК обуславливает возникновение боли – раздражает болевые рецепторы.

В последнее время кининам отводится особая роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, БК обладает рядом благоприятных кардиоваскулярных эффектов. В первую очередь следует отметить его прямое вазодилатирующее действие, опосредованное через активацию β_2 -рецепторов и увеличение продукции NO. Как стимулятор синтеза простагландина, NO и тканевого активатора плазминогена, БК играет важную роль в поддержании фибринолитического равновесия крови и торможении агрегации тромбоцитов. БК способен тормозить процесс гипертрофии кардиомиоцитов и вызывать регресс кардиофиброза, повышать натрий и диурез, оказывая за счет этого положительное влияние на тканевое ремоделирование в СССР.

Вследствие его сосудорасширяющего эффекта понижается тонус артериол и снижается артериальное давление. БК повышает ударный объем желудочков сердца, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, длительный бронхоспазм, стимулирует образование слизи в дыхательных путях и ЖКТ, участвует в патогенезе острого панкреатита. Сосудистые нарушения, характерные для шока, также, вероятно, связаны со сдвигами в кининовой системе.

Было обнаружено, что для инактивации БК необходимо участие ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Именно способность влиять на метаболизм калликреин-кининовой системы, наряду с модуляцией синтеза ангиотензина II, рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма действия препаратов – ингибиторов АПФ (иАПФ). Влияние иАПФ на цитоархитектонику стенки сердца и кровеносных сосудов реализуется через накопление БК, который как непосредственно, так и через повышение продукции простагландинов и NO проявляет антипролиферативную активность. При приеме иАПФ редко имеют место аллергические реакции, в том числе отек Квинке, кожная сыпь, зуд,

набухание слизистой оболочки носа. Но иАПФ могут вызывать ангионевротический отек (АО) с частотой 0,1-1% с возникновением угрожающих жизни состояний. АО, вызванный иАПФ, может быть связан с накоплением БК и его метаболитов, и угнетением ингибитора C1 компонента комплекса (C1-ИНГ). Так, концентрация БК в плазме у больных с АО на фоне лечения иАПФ составляет 8,9-62,0 пкмоль/л, в момент отека – 47,0 пкмоль/л, после отмены иАПФ и улучшения состояния уровень БК снижается на 93% до 3,2 пкмоль/л.

Кроме АО, связанного с приемом иАПФ, БК вовлечен в развитие наследственного АО (НАО). При этом он освобождается из-за нарушения контактной системы, контролируемой C1-ИНГ. Во время обострения уровень БК растет с нормального (0,2-7,1 пкмоль/л) до высокого (18,0-90,0 пкмоль/л).

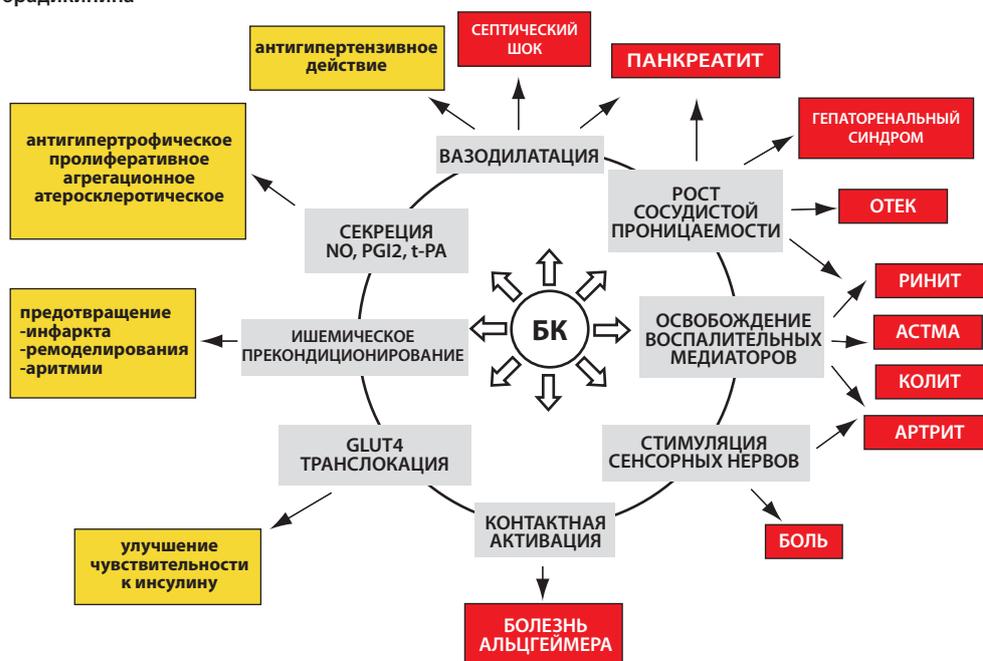
При НАО действие БК является терапевтической мишенью: 1) ингибирование калликреина для предотвращения продукции БК (препарат Ecallantide), 2) антагонист B2-рецептора БК (препарат Icatibant) и 3) рекомбинантный C1-INH. Эти препараты в настоящий момент разрешены к применению или проходят клиническую апробацию.

БК также участвует в развитии идиопатического АО, не связанного с аллергическим/псевдоаллергическим АО, чувствительным к антигистаминным средствам. Интересно, что у 80% пациентов с идиопатическим АО в венозной крови в руке на стороне отека уровень БК повышен (20,0 пкмоль/л), а в крови из другой руки остается в пределах нормы (6,6 пкмоль/л).

Изучение плазменного БК используется в подборе гормонозаместительной терапии (ГЗТ) у постменопаузальных женщин с нормотензией. Трансдермальная форма ГЗТ в течение 12 месяцев значительно снижала систолическое и среднее давление, а также и уровень БК ($P < 0,05$), уровень активности ренина плазмы (АРП), АПФ, ангиотензина I и II не менялся. При оральной ГЗТ уровень БК, АРП и ангиотензинов I и II и показателей РАС значительно росли, активность АПФ снижалась, но давление оставалось неизменным ($P < 0,05$). Отсюда сделан вывод, что с учетом показателей давления крови трансдермальная ГЗТ имеет преимущества по сравнению с оральной.

Во время кардиологических операций с использованием легочно-сердечного шунтиро-

Функции брадикинина



вания уровень БК растет за счет снижения его катаболизма в легких, что может вносить вклад в падение давления во время проведения оперативного вмешательства.

Установлена связь БК с некоторыми анафилактикоидными реакциями, индуцированными определенными типами используемых в гемодиализе мембран (AN69): уровень БК поднимался до 2340-2440 пкмоль/л против 5-47 пкмоль/л при диализе с использованием мембран другого типа (гистамин и маркеры активации системы комплемента оставались в норме) даже без использования иАПФ. Отсюда следует, что БК можно использовать в качестве маркера биосовместимости в экстракорпоральных методах лечения.

Таким образом, БК представляет собой объект исследования и терапевтическую мишень связанных с воспалением процессов, таких как отек, боль, астма, сепсис, риниты, а также диабет и рак (см. рисунок).

С1-ингибитор (функциональная активность)

С1-ингибитор (С1-ИНГ), имеет первостепенную диагностическую важность для дифференциации аллергического АО от отеков другого происхождения (НАО, приобретенного АО, идиопатиче-

ского АО, индуцированного иАПФ). Основными функциями С1-ИНГ являются:

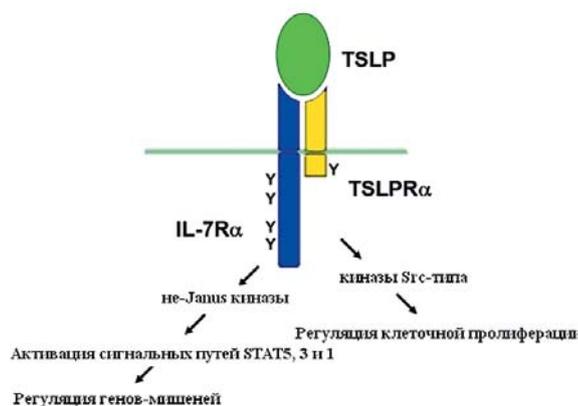
- предотвращение спонтанной активации классического каскада комплемента;
- регулирование активации каскада свертывания крови при ингибировании факторов свертывания крови XIa и XIIa;
- ингибирование превращения плазминогена в плазмин в процессе фибринолиза;
- ингибирование действия калликреина (см. рисунок).

НАО – тяжелое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодическими АО различной локализации. Часто НАО проявляется отеком лица и конечностей, отеком гортани и острой болью в животе из-за отека слизистой кишечника. НАО ассоциирован с несистемной красной волчанкой (НКВ), гломерулонефритом, а также эпизодическими подкожными и слизистыми отеками. У пациентов с НКВ прогноз неблагоприятный. Через 8-20 лет после постановки диагноза отмечается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность. Другое проявление НКВ с мембранопролиферативным компонентом – развитие макроскопической гематурии, азотемии и васкулита. Причиной заболевания является снижение функции С1-ИНГ, что

TSLP вначале был идентифицирован как ростовой фактор стромальных клеток тимуса, который поддерживает пролиферацию и выживание NAG8/7 пре-B-клеточной линии. Белок имеет структуру, близкую IL-7 (другой стромальный фактор) и передает сигналы через связывание с α -субъединицей рецептора этого интерлейкина (IL-7R α). Однако вместо γ -субъединицы (IL-7R γ) в составе рецептора TSLP находится своя специфическая структура – TSLPR.

TSLPR содержит общий для семейства рецепторов цитокинов типа I регион Вох-1, необходимый для связывания с тирозинкиназами Janus-семейства (JAKs). Но, предполагается, что TSLP не удается активировать какую-либо JAK и что TSLP опосредует Stat5-активацию, для которой необходим Вох-1-регион обоих рецепторов: и TSLPR, и IL-7R α . Вероятно, что дополнительно к Stat5-пути TSLP может активировать и другие сигнальные пути, такие как PI 3-К/Akt, MAPK и/или киназный путь Src-семейства (см. рисунок).

Структура и сигнальная трансдукция гетеродимерного комплекса TSLP-рецептор



Участие TSLP в аллергических процессах.

В норме TSLP синтезируется эпителиальными клетками, кератиноцитами и стромальными клетками. Недавно обнаружено, что активированные аллергеном базофилы тоже способны синтезировать TSLP, что он необходим для инициации Th2-ответа.

Респираторно-синцитиальный вирус и риновирусы усиливают продукцию TSLP эпителиальными клетками. Хотя не доказано, что риновирусы индуцируют астму, но известно, что они способны вызывать гиперреактивное состояние дыхатель-

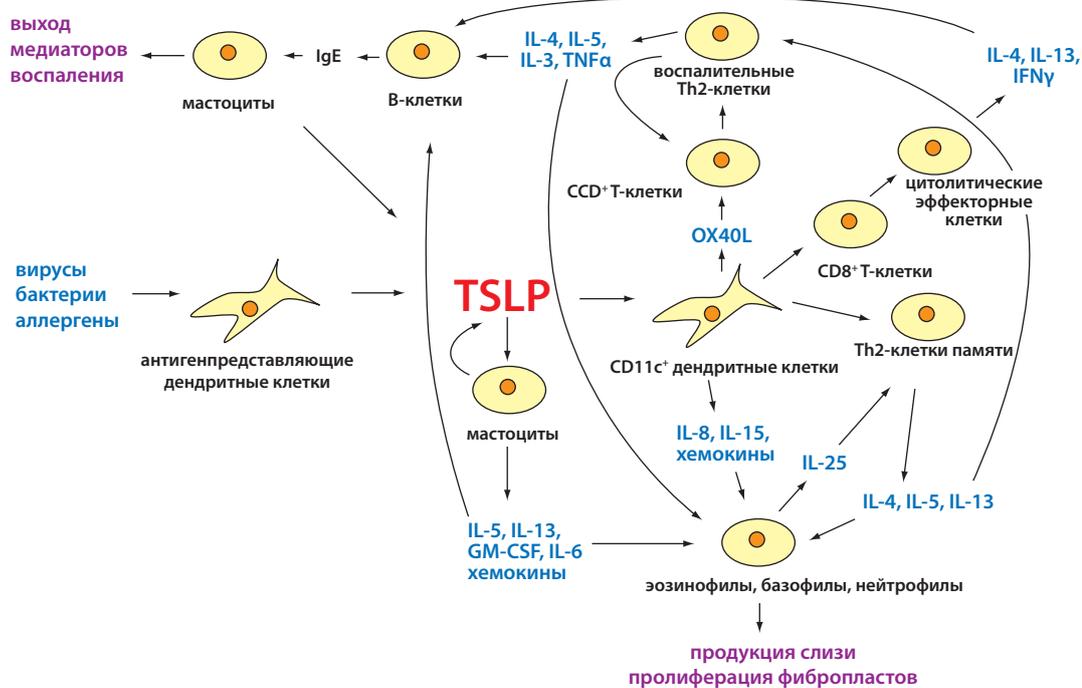
ных путей и усиливать ответ на экспозицию аллергена. Предполагают, что к аналогичному ответу приводят сигналы с Toll-подобных рецепторов (TLR) 2, 8 и 9, а TLR4, хотя и не действует на экспрессию TSLP в дыхательных путях, увеличивает его экспрессию под действием бактериальных липополисахаридов. Экспрессию TSLP увеличивают также бактериальные пептидогликаны, тейхоевые кислоты, вирусная двуспиральная РНК, экстракт сигаретного дыма, физическое повреждение кожи и некоторые провоспалительные цитокины (TNF α и IL-1, которые действуют синергично с Th2-цитокинами IL-4 и -13). Все эти данные позволяют сделать вывод, что TSLP очень важен в развитии аллергического воспаления дыхательных путей и атопического дерматита.

TSLP оказывает эффекты на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, мастоциты. Дендритные клетки отвечают на TSLP секрецией ряда молекул: HLA класса II, sCD40, sCD80, sCD86, OX40L, TARC и др. После TSLP-стимуляции они направляют дифференцировку CD4⁺ T-клеток в проаллергические Th2.

CD3-несущие естественные киллеры (NKT) являются субпопуляцией T-клеток, дифференцирующихся из тимоцитов-предшественников, и мигрируют в те же органы, что и T-клетки. В ответ на стимуляцию они очень быстро синтезируют IL-4 и IFN- γ . Функции NKT включают противоопухолевую защиту, регуляцию ответа на инфекцию, участие в аутоиммунных реакциях. Этими клетками богат бронхоальвеолярный лаваж пациентов, страдающих астмой. Они вовлечены в развитие аллерген-индуцированного гиперчувствительного ответа за счет продукции IL-4 и -13. Хотя NKT не требуются для развития Th2, дефицит секреции ими IL-4 и/или IL-13 может потенциально предотвратить гиперчувствительность дыхательных путей. TSLP стимулирует продукцию IL-13 активированными NKT. При стимуляции экспрессии TSLP уровень сывороточного IgE и эозинофилов намного выше.

Инфильтрация мастоцитами стромы слизистых желез и гладкомышечного слоя дыхательных путей при астме приводит к гипертрофии этих желез, гиперсекреции слизи и дисфункции гладкомышечного слоя – признакам астмы. Они не только способны наряду с другими медиаторами

Центральная роль TSLP в воспалительном аллергическом ответе дыхательных путей при астме



Внутриклеточные взаимодействия среди различных типов клеток осуществляются через цитокины, активирующие естественную (в нижней части схемы) и адаптивную (в верхней части схемы) иммунные системы.

воспаления синтезировать TSLP, но и могут отвечать на TSLP сигналы. Стимуляция мастоцитов IL-1β и TNF-α в присутствии TSLP сильно увеличивает синтез ими Th2-цитокинов, включая IL-5, -6, -10 и -13, а также хемокинов, участвующих в развитии аллергических заболеваний. Блокировка эндогенного TSLP, высвобождаемого активированным эпителием, полностью ингибирует синтез IL-13 мастоцитами. Отсюда предполагают, что TSLP содействует взаимодействию эпителиальных клеток и мастоцитов (см. рисунок).

Сегодня общий подход к лечению астмы включает использование бронходилататоров и кортикостероидов, которые предотвращают и снижают отек дыхательных путей и образование слизи в легких. Однако эти препараты имеют много побочных эффектов, к тому же к ним может со временем развиваться толерантность. Новый подход заключается в замене этих групп препаратов на более селективные иммуномодуляторы. Анти-IgE-антитела (Omalizumab) относятся к препаратам такого типа. Но, так как IgE-антитела связываются с рецепторами FcεRI мастоцитов, лечения одним только препаратом анти-IgE-антител недостаточно для предот-

ращения гиперчувствительного ответа. Другой инновационный подход – блокировка действия Th2-цитокинов или их рецепторов. Например, лечение моноклональными антителами к IL-5 снижает уровень эозинофилов у астматиков. Ингаляция растворимыми формами α-цепи рецептора IL-4 (sIL4-4Rα) смягчает симптомы астмы и гиперчувствительного ответа. На мышинных моделях введение Fc-фрагмента TSLPR (TSLPR-Fc) предотвращало аллергическое воспаление в легких.

Таким образом, TSLP – это цитокин, вызывающий огромный интерес в связи с его физиологической ролью в развитии аллергического воспаления при астме и атопическом дерматите, и в связи с возлагаемыми на него надеждами использования в качестве терапевтической мишени при астме. Показано, что пептидилпропилизомераза (PIN1), важнейший регулятор выживания Т-клеток и синтеза провоспалительных цитокинов Т-клетками, блокирует TSLP на посттрансляционном уровне. Другой подход опирается на факт, что взаимодействие между OX40 (мембранный белок, маркер активации Т-клеток) на Th2 и его лиганда OX40L на ДК, активированных TSLP, блокируется моноклональ-

ными антителами к OX40L. При этом ингибируется опосредованный Th2 иммунный ответ.[•]

15-дезоксид- Δ 12,14-простагландин J2 (15d-PGJ2)

15d-PGJ2 – метаболит и один из продуктов конечной дегидратации основного простаноида PGD2 (в водной среде PGD2 самопроизвольно трансформируется в PGJ2), который, в свою очередь, образуется из простагландина H2 (PGH2), образующегося из арахидоновой кислоты под действием простагландинсинтазы. PGD2 синтезируется в основном мастоцитами. Оба, и PGD2, и 15d-PGJ2, могут ингибировать синтез IL-12, цитокина, вовлеченного в Th1 дифференцировку. Альбумин или другие белки плазмы крови конвертируют PGJ2 в изомер Δ 12-PGJ2. У мужчин около 150 нг Δ 12-PGJ2 выделяется с мочой ежедневно, а у женщин – половина от этого количества. 15-d-PGJ2 индуцирует адипогенез и является активатором PPAR γ – γ изоформы рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом. Вместе с другим синтетическим агонистом PPAR γ циглитазоном 15-d-PGJ2 ингибирует активацию фактора транскрипции NF- κ B. 15-d-PGJ2 реализует свои эффекты также и через CRTH2 (CRTH2 – хемоаттрактантный рецептор, гомологичный молекуле, экспрессирующейся на Th2; это рецептор PGD2, представленный на базофилах и Th2-лимфоцитах). Оба этих рецептора экспрессируются на эозинофилах, где 15d-PGJ2 участвует в регуляции иммунного ответа при аллергическом воспалении. 15d-PGJ2 снижает TNF α -опосредованную дифференцировку остеокластов через супрессию действия MCP-1. Отсюда, 15-d-PGJ2 в качестве агониста PPAR γ является многообещающим терапевтическим средством в лечении ревматоидного артрита и заболеваний, связанных с костной резорбцией. При введении внутрикожно он усиливает болевую чувствительность. 15-d-PGJ2 вовлечен в метаболизм железа в клетках рака молочной железы. 15d-PGJ2 стимулирует экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1) в макрофагах.

8-изо-простагландин F $_{2\alpha}$ (8-изопростан, 8-изо-PGF $_{2\alpha}$)

Чувствительным методом определения интенсивности окислительного стресса является

определение в биологических образцах 8-изо-простана (8-ИП). Его относят к эйкозаноидам-изопростанам; образование 8-ИП происходит при неферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных мембран. 8-ИП является патофизиологическим медиатором, отражающим изменение целостности и текучести мембран под действием окислительного стресса. Уровень 8-ИП повышается при многих патологиях: нейродегенеративных заболеваниях, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии.

8-ИП – сильный вазоконстриктор, стимулятор пролиферации сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клеток, гиперпродукции коллагена в модели печеночного фиброза и ингибитор агрегации тромбоцитов. Увеличение содержания 8-ИП в сыворотке крови отмечается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, коррелируя с функциональным классом нарушений.

В конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с астмой содержится гораздо больше 8-ИП по сравнению со здоровыми лицами (16,2 [11,7-19,1] против 3,5 [2,6-7,9] пг/мл, P<0,05). Чем тяжелее течение заболевания, тем выше уровень 8-ИП.

У детей с мягкой формой астмы без использования стероидных ингаляторов уровень 8-ИП составил 9,3 против 3,8 пг/мл, P<0,01; у детей, получающих ингаляционные стероиды, его уровень был 6,7 против 3,8 пг/мл, P<0,01. Уровень 8-ИП не коррелировал с длительностью заболевания и дозой стероидов. Отсюда следует, что стероидная терапия не корректирует окислительный стресс у детей с бронхиальной астмой, и, возможно, антиоксидантная терапия будет полезна для таких пациентов. Повышение концентрации 8-ИП отмечено также и в мокроте пациентов с астмой. Пациенты, больные астмой с сопутствующим гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), имели более высокий уровень 8-ИП, чем без ГЭР, а после лечения ингибиторами протонной помпы вместе с улучшением состояния снижался и уровень этого маркера.

Возможно, что измерение 8-ИП можно использовать в качестве маркера оценки тяжести окислительного стресса у больных астмой.^{••}

• см. главы «Цитокины» стр. 837 и «Маркеры патологии кожи» стр. 794

•• см. главу «Воспаление и окислительный стресс» стр. 809

13-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13(S)-HODE)

Важнейшая пищевая полиненасыщенная линолевая кислота метаболизируется либо в 13-гидроксиоктадекадиеновую кислоту [13(S)-HODE] через липоксигеназу, либо через цитохром P450 в 13(R)-HODE, а также через циклооксигеназный путь в 15-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту [15(S)-HETE]. Изменения во внутриклеточном соотношении 13(S)-HODE и 15(S)-HETE связаны с заболеваниями ССС и опухолями. 13(S)-HODE опосредует клеточную адгезию и избыточную пролиферацию клеток, что является принципиальным фактором в формировании атерогенных бляшек, росте опухолей и метастазировании. Постоянно синтезируясь в нестимулированном сосудистом эндотелии, 13(S)-HODE связывается с витронектиновым рецептором, понижая тем самым экспрессию последнего на плазматической мембране. При стимуляции эндотелиальных клеток комплексы 13(S)-HODE-витронектиновые рецепторы диссоциируют с появлением активных интегринов на апикальной поверхности эндотелиоцитов, что повышает восприимчивость последних к взаимодействию с тромбоцитами и другими циркулирующими клетками (усиление тромбогенности).

Синтез 13(S)-HODE снижается под действием тромбина, эндотоксина, IL-1 и некоторых других цитокинов. 13(S)-HODE экспрессируется не только на апикальной поверхности эндотелиоцитов, но и на базальной, обеспечивая, таким образом, тромборезистентность субэндотелиальных структур. Такая локализация 13(S)-HODE важна в тромбообразовании, так как известно, что при стимуляции сосудистой стенки наибольшая активность тканевого фактора (одного из основных компонентов тромбогенеза) связана именно с базальной поверхностью эндотелиальных клеток.

11 β -Простагландин F2 α (11 β -PGF2 α)

Простагландин D2 (PGD2) – основной эйкозаноид стимулированных мастоцитов и эозинофилов. Это нестабильный компонент, который быстро метаболизируется и элиминируется из циркуляции. 11 β -PGF2 α – первичный метаболит PGD2 *in vivo*, уровень которого растет от 6 пг/мл

у здоровых лиц до 490 нг/мл у пациентов с мастоцитозом. Нормальная экскреция с мочой 11 β -PGF2 α составляет около 11 нг/моль креатинина (~400 нг/24 ч), которая растет в 3 раза у астматиков с аллерген-индуцированной бронхоконстрикцией. 11 β -PGF2 α , как и PGF2 α , индуцирует сокращение гладкой мускулатуры в бронхах и кишечнике и ингибирует дифференцировку адипоцитов. 11 β -PGF2 α ингибирует АДФ- или тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов в концентрации 0,14-2,8 мкмоль/л.

13,14-дигидро-15-кето простагландин F2 α

Простагландин F2 α (PGF2 α) – один из 5 первичных простагландинов, образующихся ферментативным путем из эндоперекисей PGH2. PGF2 α в начале был обнаружен в сперме, он вовлечен в такие процессы, как беременность и роды, используется как препарат, индуцирующий овуляцию у крупного рогатого скота. Он стимулирует сокращение миометрия при родах. PGF2 α быстро метаболизируется в 13,14-дигидро-15-кето PGF2 α *in vivo* ферментом 15-гидропростагландин дегидрогеназой и Δ 13-редуктазой. Измерение 13,14-дигидро-15-кето PGF2 α в плазме может использоваться как маркер продукции *in vivo* PGF2 α .

2,3-динор-6-кето-простагландин F1 α

Простаглицин (простагландин I2; PGI2) формируется из арахидоновой кислоты в сосудистом эндотелии и почечной коре ферментами циклооксигеназой и PGI2 синтазой. Он является важным дилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. PGI2 неферментативным путем гидролизуется в 6-кето-PGF1 α , и затем быстро превращается в основной мочевой 2,3-динор-6-кето-PGF1 α . Определение системной продукции PGI2 часто оценивается по маркеру 6-кето-PGF1 α или в комбинации с 2,3-динор-6-кето-PGF1 α . Однако, большая часть 6-кето-PGF1 α в моче почечного происхождения и только 14% – из плазмы. Этот метод определения 2,3-динор-6-кето-PGF1 α не имеет перекрестной реактивности с 6-кето-PGF1 α , что обеспечивает точное измерение системной продукции PGI2. Метод высоко востребован в исследованиях ССС, особенно в связи с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта за счет использования селективных ингибиторов циклооксигеназы-2.

2,3-динор-тромбоксан В2 (ТХВ2)

Тромбоксан А2 (ТХА2) синтезируется из арахидоновой кислоты и вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов, а также сокращение стенок кровеносных сосудов и бронхов. ТХА2 быстро гидролизуется неферментативным путем в ТХВ2. Хотя широко распространен подход оценивать уровень ТХА2 по измерению ТХВ2, большая часть измеряемого ТХВ2 отражает *ex vivo* активацию тромбоцитов или внутриренальную продукцию. Ошибки измерения возникают за счет того, что в норме концентрация ТХВ2 в циркуляции крайне низкая (1-2 пг/мл), а время его полужизни составляет 5-7 минут. Чтобы решить эту аналитическую проблему, необходимо измерять метаболит, который не образуется в тромбоцитах или почках. ТХВ2 может метаболизироваться 11-гидрокси-тромбоксан дегидрогеназой в 11-дегидро-ТХВ2 или путем β-окисления в 2,3-динор-ТХВ2. Показано, что оба метаболита ТХВ2 образуются эквимолярно, но время полужизни 2,3-динор-ТХВ2 короче (15 мин.). Так как уровень 2,3-динор-ТХВ2 в образцах плазмы и мочи очень низкий, а концентрация искусственно завышенного ТХВ2 может быть очень высокой, образцы необходимо очищать и концентрировать.

Набор для скрининга простагландинов

Набор предназначен для определения продукции относительного количества простагландинов клеточными культурами. Антисыворотка, используемая в этом анализе, обладает высокой кросс-реактивностью к большинству простагландинов и позволяет определять количественно все простагландины в одном образце. Большой диапазон стандартов снижает необходимость разбавления образца. Так как этот анализ также распознает

тромбоксан В2 (ТХВ2), культуральная среда не должна содержать телячью фетальную сыворотку. По этой же причине (высокая концентрация ТХВ2 в сыворотке – около 400 нг/мл будет полностью блокировать реакцию) определение простагландинов в сыворотке этим методом невозможно.

Интерлейкин 19 (IL-19)

IL-19 принадлежит к семейству IL-10, классу II α-спиральных цитокинов. В нормальных условиях экспрессия IL-19 происходит в моноцитах, при воспалении – также в кератиноцитах, гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей. IL-19 вызывает высвобождение воспалительных медиаторов, модулирует дифференцировку Th. Повышенный уровень IL-19 в сыворотке наблюдается при астме, уремии и септическом шоке. Он продуцируется в местах воспаления, таких как эпителий дыхательных путей при астме, базальных и надбазальных кератиноцитах при псориазе и гладкомышечных клетках при патологии сосудов.*

Интерлейкин-21 (IL-21)

IL-21 является членом семейства IL-1. По структуре он гомологичен IL-2, -4 и -15. Белок продуцируется активированными Т-клетками (Th17), способен регулировать врожденный и приобретенный иммунные ответы и обладает плейотропным действием. Он увеличивает пролиферацию Т-клеток, участвует в регуляции дифференцировки В-клеток в клетки памяти, а также усиливает активность естественных киллеров. Способность IL-21 избирательно подавлять синтез IgE делает его потенциальным кандидатом для терапии аллергических заболеваний.*

* см. главу «Цитокины» стр. 837

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование
5345003	Technoclone	C1-ингибитор, 60 (детекция на 405 нм)
S-1135	BCM Diagnostics	Брадикинин, 96
DTSLP0	BCM Diagnostics	Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), 96

Кат.№	Производитель	Наименование
900-023	BCM Diagnostics	15-деокси- Δ 12,14-простагландин J2 (15d-PGJ2), 96
900-010	Assay Designs	8-изопростан / 8-изопростагландин F2 α (моча и супернатант), 96
900-091	Assay Designs	8-изопростан / 8-изопростагландин F2 α (сыворотка и плазма), 96
516351	BCM Diagnostics	8-изопростан / 8-изопростагландин F2 α (плазма), 96
900-108	Assay Designs	13-гидроксиоктадекадиеновая кислота [13(S)-HODE], 96
516521	BCM Diagnostics	11 β -Простагландин-F2 α , 96
516671	BCM Diagnostics	13,14-дигидро-15-кето-простагландин-F2 α , 96
515121	BCM Diagnostics	2,3-динор-6-кетопростагландин-F1 α , 96
519051	BCM Diagnostics	2,3-динор-тромбоксан-B2, 96
514012	BCM Diagnostics	Скрининг на простагландины, 96
D1900	BCM Diagnostics	Интерлейкин-19, 96
BMS2043	BenderMedsystems	Интерлейкин-21, 96
406110	BCM Diagnostics	Лейкотриен B4 (LTB4), 96
406210	BCM Diagnostics	Лейкотриен C4 (LTC4), 96
406410	BCM Diagnostics	Лейкотриен C4/D4/E4, 96
900-005	BCM Diagnostics	Простагландин E1 (PGE1), 96
KGEO04B	BCM Diagnostics	Простагландин E2 (PGE2) (без экстракции), 96
900-004	BCM Diagnostics	6-кето-простагландин F1 α (простаглицин в крови), 96
930-069	BCM Diagnostics	Простагландин F2 α (PGF2 α), 96
900-025	BCM Diagnostics	Простаглицин в моче, 96
900-002	BCM Diagnostics	Тромбоксан B2 (TXB2), 96
900-092	BCM Diagnostics	11-d-Тромбоксан B2, 96
585000	BCM Diagnostics	Секреторная фосфолипаза A2 (sPLA2), 96
900-094	BCM Diagnostics	Циклооксигеназа-2, COX-II, 96 (в лизате клеток)
900-051	BCM Diagnostics	15(S)-HETE, 96
900-070	BCM Diagnostics	Цистеинил-лейкотриены C, D и E, 96
DDN00	BCM Diagnostics	TARC/CCL17, 96
K 6811	Immundiagnostik	Эозинофильный нейротоксин (EDN), 96
KAS0251	BCM Diagnostics	Растворимый CD23, 96
RE59221	IBL	Гистамин, 96 (без экстракции)
RE59121	IBL	Серотонин, 96 (без экстракции)
900-068	Assay Designs	Лейкотриен B4, 96
534721	BCM Diagnostics	15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 96