

Гистамин	334	Секреторная фосфолипаза А2	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

**И**звестны 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-

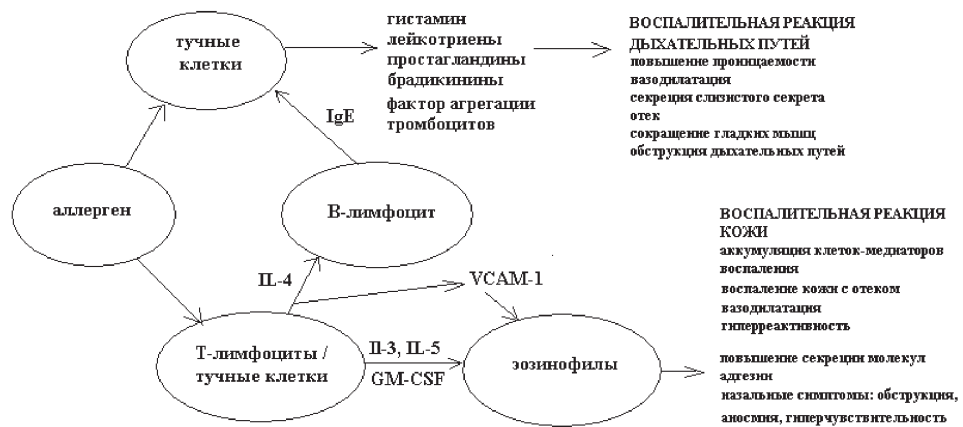
ды, рентгеноконтрастные средства, анафилатоксины (C3a, C4a, C5a), нейропептиды (например, субстанция Р), АТФ, ИЛ-1 и -3.\* Активация может произойти и под действием физических факторов: холода, механического раздражения, солнечного света, тепла и физической нагрузки. В результате действия этих факторов 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 экзоглукозидазы. 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.

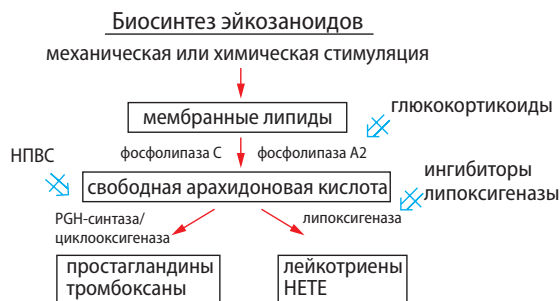
### Гистамин

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 A2 (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 Ca<sup>2+</sup> 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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ ) и моче (6к-PGF1 $\alpha$  и 2,3d-6к-PGF1 $\alpha$ ).** 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 $\alpha$  (6к-PGF1 $\alpha$ ) путем неэнзиматической гидратации. 6к-ПГФ1 $\alpha$ , в свою очередь, метаболизируется в моче до 2,3-динор-6-кето-ПГФ1 $\alpha$  (2,3d-6к-PGF1 $\alpha$ ). Продукция ПГ12 обычно мониторируется по измерению концентрации стабильного производного 6-кето-ПГФ1 $\alpha$  (6к-PGF1 $\alpha$ ) в крови и по 6к-ПГФ1 $\alpha$  и 2,3d-6к-ПГФ1 $\alpha$  в моче.

**ПГФ2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ )** 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<sup>12,14</sup>-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 Δ<sup>12</sup>-ПГJ2. У мужчин с мочой секретируется около 152 нг Δ<sup>12</sup>-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 Ca<sup>2+</sup> 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 ЛТА<sub>4</sub>, из которого затем образуется ЛТВ<sub>4</sub>. При конъюгации ЛТВ<sub>4</sub> с глутатионом образуется ЛТС<sub>4</sub>. в дальнейшем ЛТС<sub>4</sub> превращается в ЛТД<sub>4</sub>, из которого, в свою очередь, образуется ЛТЕ<sub>4</sub>. ЛТВ<sub>4</sub> – 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. ЛТС<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> раньше объединяли под названием «медленно реагирующая субстанция анафилаксии», поскольку их высвобождение приводит к медленно нарастающему стойкому сокращению гладких мышц бронхов и ЖКТ. Ингаляция ЛТС<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, 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, ЛТС<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> 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 В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>)** синтезируется лейкоцитами и макрофагами. Важнейшее хемотаксическое вещество для этих клеток, параллельно стимулирующее повышенную проницаемость сосудов и вовлеченное в воспалительный ответ. ЛТВ<sub>4</sub> 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. ЛТВ<sub>4</sub> вызывает заметную обратимую адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул.

**Лейкотриен С<sub>4</sub> (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТС<sub>4</sub>)** синтезируется как Тк, так и полиморфоядерными лейкоцитами. Он превалирует среди продуктов легочных Тк, активированных комплексом «аллерген-IgE». ЛТС<sub>4</sub> 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. ЛТС<sub>4</sub> присутствует в среде 3-5 мин., в течение которых он превращается в ЛТД<sub>4</sub>; последний преобладает в последующие 15 мин., медленно превращаясь в ЛТЕ<sub>4</sub>. ЛТС<sub>4</sub> 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 D<sub>4</sub> (ЛТД<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub>)** вызывает сильное сокращение гладких мышц бронхов, особенно мелких. Максимальный эффект наблюдается в период от 2 до 7 мин. после образования. ЛТД<sub>4</sub> в 5900 раз сильнее гистамина в отношении способности сужать воздухоносные пути. ЛТД<sub>4</sub> 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.

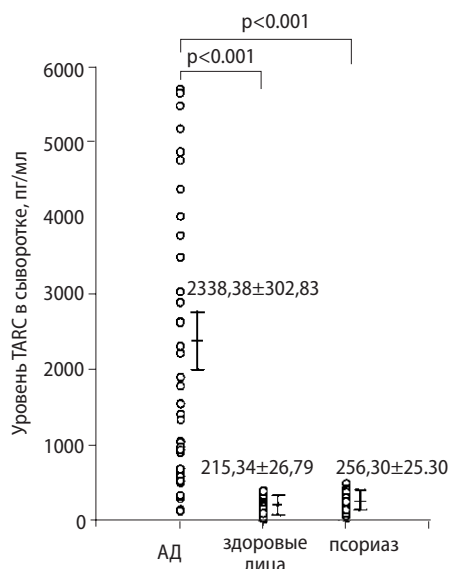
### Брадикинин

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<sub>ε</sub>, 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-деоху-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