



# 2

## ***Острое и хроническое воспаление***

**Общее представление о воспалении 48**

**Исторический аспект 48**

**Острое воспаление 49**

Инициаторы острого воспаления 49

Сосудистые изменения при остром  
воспалении 50

Реакции лейкоцитов при воспалении 52

Терминальная фаза острого воспаления 62

Медиаторы воспаления 62

Исходы острого воспаления 72

Морфология острого воспаления 73

**Хроническое воспаление 76**

Причины хронического воспаления 77

Морфология хронического воспаления 77

Роль макрофагов в развитии хронического  
воспаления 77

Роль других клеток в развитии хронического  
воспаления 79

Гранулематозное воспаление 80

**Системные эффекты воспаления 81**

**Последствия недостаточной или избыточной  
воспалительной реакции 83**

## Общее представление о воспалении

Существенное значение для выживания организмов имеет их способность избавляться от поврежденных или некротических клеток и внешних повреждающих агентов, например микробов. Ответ организма, призванный выполнять эту функцию, называют *воспалением*. Это основная защитная реакция, созданная для освобождения организма и от повреждающих агентов (например, микробов или токсинов), и от последствий повреждения (например, некротических клеток или тканей). Без воспаления инфекции протекали бы скрыто, раны никогда не заживали, а поврежденные ткани превращались бы в вечно гноящиеся раны. В клинической практике воспаление как общепатологический процесс является причиной развития многих заболеваний.

*Воспаление — местная комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение.* 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. Поскольку повреждающие агенты, например микробы и некротические клетки, локализуются в тканях, лейкоциты и белки плазмы крови должны быть быстро доставлены в эти внесосудистые очаги. Воспалительный ответ координирует сосудистую реакцию и доставку лейкоцитов и белков плазмы крови в очаг воспаления.

Сосудистый и клеточный воспалительные ответы запускаются гуморальными стимулами, продуцируемыми различными клетками и производными белков плазмы крови в ответ на действие инициаторов — *медиаторов воспаления*. Выработку медиаторов воспаления может вызвать микробная инфекция, некроз тканей (независимо от его причины) и даже гипоксия. Медиаторы запускают и усиливают воспалительный ответ и определяют его тип, тяжесть и клинико-морфологические проявления.

Воспаление может быть *острым* или *хроническим* в зависимости от природы повреждающего агента и эффективности реакции организма, заключающейся либо в элиминации агента, либо в повреждении тканей. Острое воспаление имеет быстрое начало (несколько минут) и короткую продолжительность (несколько часов или дней). Его основными чертами являются экссудация жидкости и белков плазмы крови (отек) и миграция лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов (*полиморфно-ядерных лейкоцитов*). Если при остром воспалении организму удается успешно уничтожить агент, его вызвавший, реакция затухает, в противном случае повреждающий агент персистирует в тканях, и воспаление переходит в хроническую фазу. Хроническое воспаление может следовать за острым или протекать без симптомов. Хроническое воспаление характеризуется более длительным течением и сопровожда-

ется лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, неоангиогенезом (образованием кровеносных сосудов), фиброзом и разрушением ткани.

При элиминации повреждающего агента воспалительная реакция разрешается быстро, что связано с прекращением продукции медиаторов воспаления, а также с коротким периодом жизни лейкоцитов в тканях. Кроме того, активируются противовоспалительные механизмы, которые контролируют реакцию и не ограничивают повреждение тканей.

Воспалительная реакция тесно связана с процессом репарации. Одновременно с уничтожением повреждающего агента и ограничением его от окружающих тканей запускаются реакции, призванные восстановить поврежденную ткань. Репарация обычно начинается вместе с воспалением и завершается после нейтрализации повреждающего агента. Поврежденная ткань может заместиться собственными паренхиматозными клетками; этот процесс называют *регенерацией (полным восстановлением, реституцией)*. Поврежденная ткань может заместиться фиброзной тканью, заполняющей дефекты; этот процесс называют *репарацией (образованием рубца, субституцией)*. Но чаще всего эти два процесса комбинируются (см. главу 3).

В некоторых случаях воспаление может стать опасным. Механизмы, созданные для разрушения повреждающих агентов и некротических тканей, обладают способностью повреждать нормальные ткани. Если воспаление недостаточно регулируется макроорганизмом, то оно становится причиной повреждения собственных тканей и развития заболеваний, например ревматоидного артрита, атеросклероза и фиброза легких, а также смертельно опасных реакций гиперчувствительности в ответ на укусы насекомых, лекарственные средства и токсины. В клинической практике большое внимание уделяется нежелательным последствиям воспаления. Существует большое количество противовоспалительных препаратов, контролирующими неблагоприятные последствия воспаления, не препятствуя его полезному воздействию.

Воспаление может лежать в основе развития различных заболеваний, которые, как предполагают, не являются наследственными. Например, хроническое воспаление развивается при атеросклерозе, сахарном диабете типа II, дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, и может предшествовать развитию злокачественных опухолей. Изучив широкий спектр неблагоприятных последствий воспаления, его можно назвать «молчаливым убийцей».

## 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) [1]. 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 [2]. В 1880-х гг. русский биолог Илья Мечников открыл процесс фагоцитоза. Вонзая в прозрачное тело личинки морской звезды шип был окутан слоем «подвижных клеток» [3]. Ученый пришел к выводу, что целью воспаления является транспортировка фагоцитов к месту повреждения для поглощения поражающих бактерий. Эта концепция подверглась сатирическим нападкам со стороны Дж. Б. Шоу в его пьесе «Дилемма доктора», в которой панацея от болезней должна заключаться в «стимулировании фагоцитов». Сэр Томас Льюис, изучавший воспалительный ответ в коже, выдвинул гипотезу, что такие химические вещества, как гистамин (образующиеся локально в ответ на повреждение), опосредуют сосудистые изменения при воспалении. Его гипотеза легла в основу открытий химических медиаторов воспаления и использования противовоспалительных препаратов в клинической практике.

## Острое воспаление

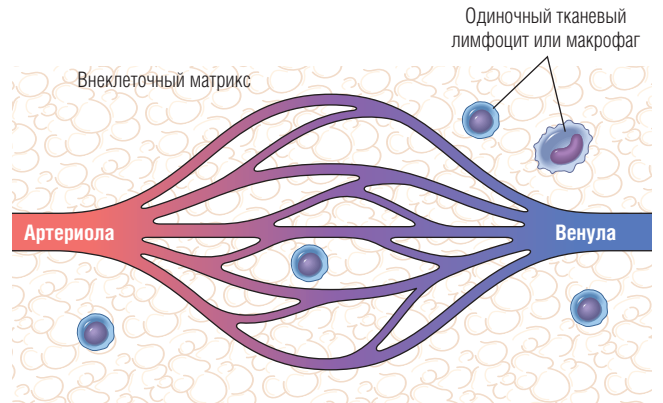
Острое воспаление — быстрая реакция организма, заключающаяся в доставке лейкоцитов и таких белков плазмы крови, как антитела, в очаг инфекции или повреждения ткани. Острая воспалительная реакция состоит из трех важных компонентов: (1) дилатации сосудов (увеличения диаметра сосудов), что приводит к усилению притока крови (эритеме); (2) выхода белков плазмы крови и лейкоцитов из кровотока вследствие структурной перестройки микроциркуляторного русла; (3) миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла, их накопления в очаге повреждения и активации для уничтожения повреждающего агента (рис. 2.1).

### ИНИЦИАТОРЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Острое воспаление могут спровоцировать различные факторы:

- *инфекционные* (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) и *микробные токсины*. Являются наиболее распространенными и значимыми причинами развития воспаления. Организм млекопитающих обладает многими механизмами распознавания присутствия микробов. Наиболее важные рецепторы микробных продуктов — *Toll*-подобные рецепторы (TLR), именуемые так по названию *Toll*-белка *Drosophila*, и несколько цитоплазматических рецепторов, которые могут определять бактерии, вирусы и грибы (см. главу 6). Активация этих рецепторов запускает сигнальные пути, стимулирующие продукцию различных медиаторов;
- *некроз ткани* независимо от причины, его вызвавшей, включая ишемию (как при инфаркте

### Норма



### Воспаление

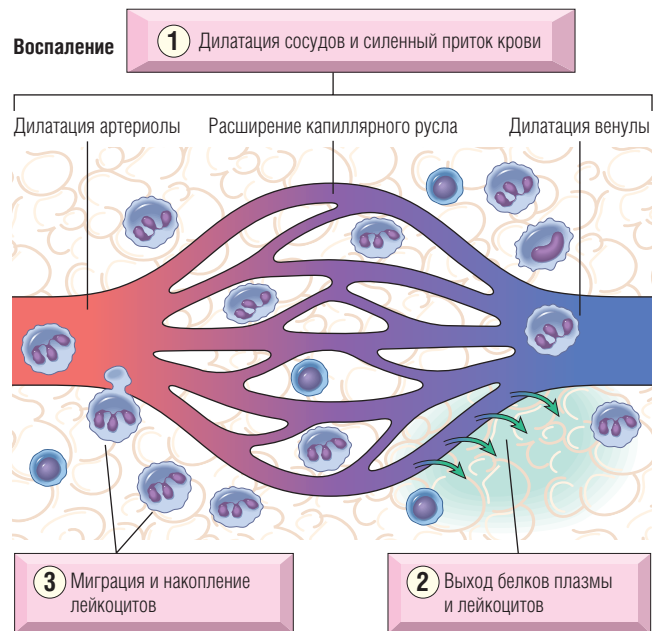


РИС. 2.1 Основные проявления острой воспалительной реакции в сравнении с нормой.

миокарда), травму, физическое и химическое повреждение (например, термическое при ожогах или обморожениях, облучение, воздействие некоторых химических веществ окружающей среды). Известно, что некоторые молекулы, высвобождаемые из некротических клеток, вызывают воспаление. Это относится к мочевой кислоте (метаболиту пуринового обмена), аденозинтрифосфату (фактору энергетического депо в норме), ДНК-связанному белку из высокомолекулярной группы 1 (HMGB1) с неизвестной функцией и даже к ДНК, если она выходит в цитоплазму, а не располагается изолированно в ядре, как должно быть в норме [4]. *Гипоксия*, часто лежащая в основе повреждения клетки, тоже является индуктором воспалительного ответа. Этот ответ в большей степени опосредован гипоксия-индуцибельным фактором 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), который продуцируется клетками при кислородном голодании и активирует транскрипцию множества

генов, вовлеченных в воспаление, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, который увеличивает сосудистую проницаемость [5];

- *инородные тела*. Вызывают травматическое повреждение ткани или ее заселение микробами, что влечет воспаление;
- *иммунопатологические реакции* (также называемые реакциями гиперчувствительности). При этих реакциях ткани организма повреждает иммунная система, в норме выполняющая защитную функцию. Повреждающие иммунные реакции направляются против собственных антигенов, вызывая аутоиммунные заболевания, или могут быть излишне сильными реакциями в ответ на попадание в организм веществ из внешней среды или микробов. При таких заболеваниях воспаление является основной причиной повреждения ткани (см. главу 6). Поскольку в такой ситуации невозможно удалить активатор воспалительных ответов, аутоиммунные реакции становятся персистирующими и плохо контролируемыми, что приводит к хроническому воспалению, которое является важным компонентом многих заболеваний. Говоря об этой группе нарушений, часто используют термин «иммуноопосредованные воспалительные заболевания». Воспаление индуцируется цитокинами, продуцируемыми Т-лимфоцитами и другими клетками иммунной системы (см. главу 6).

Все воспалительные реакции имеют одни и те же основные признаки, однако различные повреждающие агенты могут вызывать совершенно разные реакции.

## СОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

При воспалении кровеносные сосуды претерпевают ряд изменений, направленных на максимальный выход белков плазмы и клеток крови из кровотока в очаг инфекции или повреждения. Выход жидкой части крови, белков плазмы и клеток крови из сосудистой системы в интерстициальную ткань или полости тела называют *экссудацией*. *Экссудат* — жидкость, которая скапливается вне сосудов в полостях тела, имеет высокую концентрацию белка и содержит клетки и клеточный детрит. Экссудат высокоспецифичен для определения тяжести процесса. Само его присутствие подразумевает повышение проницаемости мелких кровеносных сосудов в области повреждения и наличие воспалительной реакции (рис. 2.2).

Экссудат следует отличать от трансудата. *Трансудат* — жидкость с низким содержанием белка (в основном это альбумин), в которой мало или практически отсутствует клеточный материал и которая имеет низкую специфичность для определения тяжести процесса. Это, по существу, ультрафильтрат плазмы крови, являющийся результатом осмотического и гидростатического дисбаланса при ее выходе через стенку сосуда без увеличения сосудистой проницаемости (см. главу 4). *Отек* указывает на избыток жидкости в

интерстициальной ткани или серозных полостях; эта жидкость является трансудатом. *Гной* — воспалительный экссудат, насыщенный лейкоцитами (преимущественно нейтрофилами), детритом мертвых клеток и во многих случаях микробами.

Сосудистая реакция при остром воспалении заключается в изменении кровотока и сосудистой проницаемости. При репарации и хроническом воспалении заметна пролиферация кровеносных сосудов (*ангиогенез*) (см. главу 3).

## Изменение кровотока и диаметра сосудов

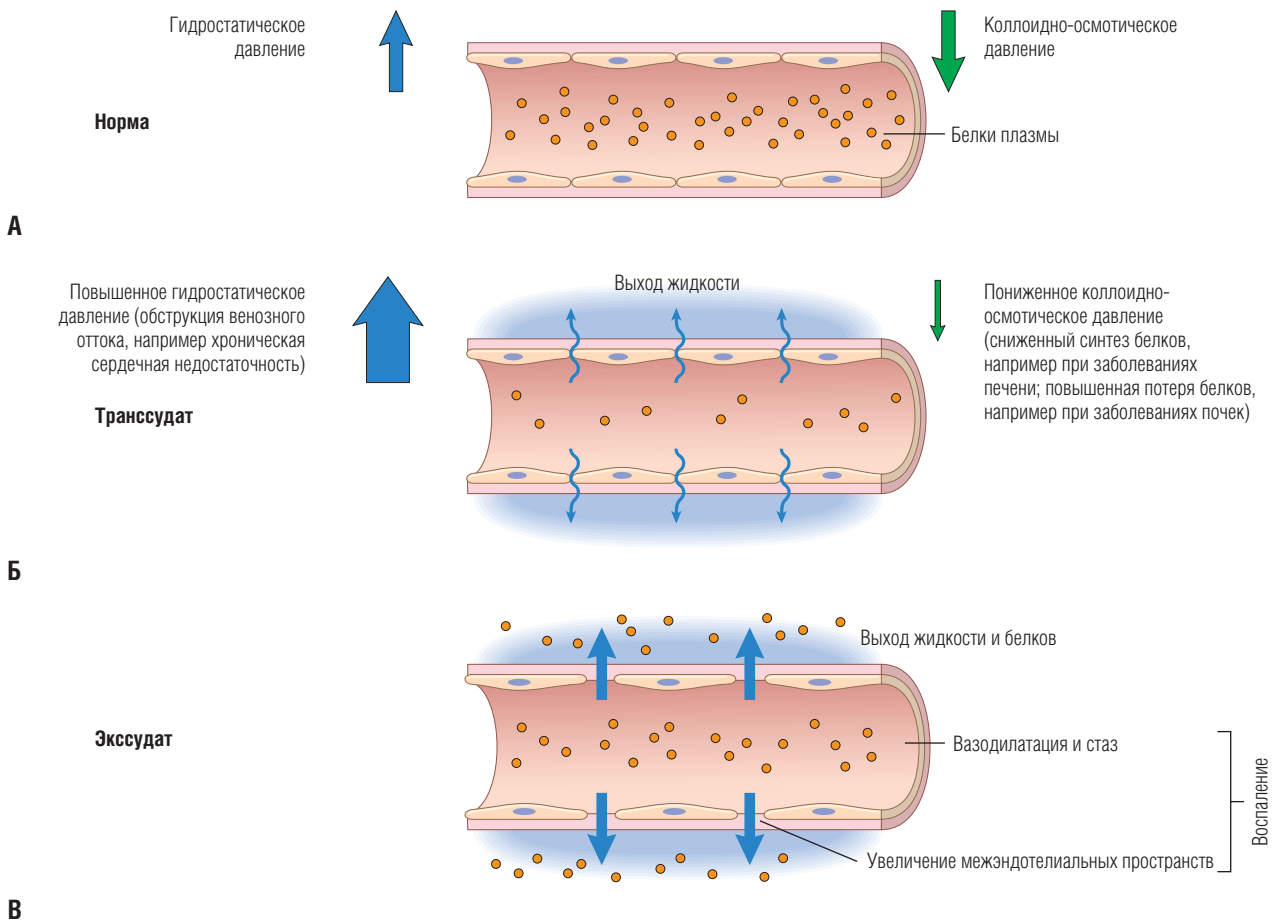
Изменение кровотока и диаметра сосудов начинается сразу после повреждения и состоит из следующих процессов:

- вазодилатация — один из ранних симптомов острого воспаления, иногда она следует за транзитной констрикцией артериол, длящейся несколько секунд. Сначала вазодилатация распространяется на артериолы, а потом и капилляры, что ведет к усилению капиллярного кровотока этой области. В результате повышается приток крови, являющийся причиной повышения температуры и покраснения кожи (*эритемы*) в очаге воспаления. Вазодилатация индуцирована действием на сосуды гладких мышц нескольких медиаторов, особенно гистамином и оксидом азота;
- вазодилатация быстро сменяется повышенной сосудистой проницаемостью микроциркуляторного русла с выходом насыщенной белками жидкости во внесосудистые ткани (см. далее);
- потеря жидкости и увеличение диаметра сосудов приводят к замедлению кровотока, концентрации эритроцитов в мелких сосудах и повышению вязкости крови. Эти изменения вызывают дилатацию мелких сосудов, наполненных медленно двигающимися эритроцитами. Такое состояние, называемое *стазом*, проявляется *гиперемией* (местным покраснением) вовлеченной ткани;
- по мере развития стаза в сосудистой эндотелии накапливаются лейкоциты крови, преимущественно нейтрофилы. В это же время эндотелиальные клетки активируются медиаторами, образованными в участках инфекционного и тканевого повреждения, и экспрессируют увеличенное количество адгезивных молекул. Затем лейкоциты прилипают к эндотелию. Вскоре после этого они мигрируют через сосудистую стенку в интерстициальную ткань (последовательность событий см. далее).

## Повышение сосудистой проницаемости

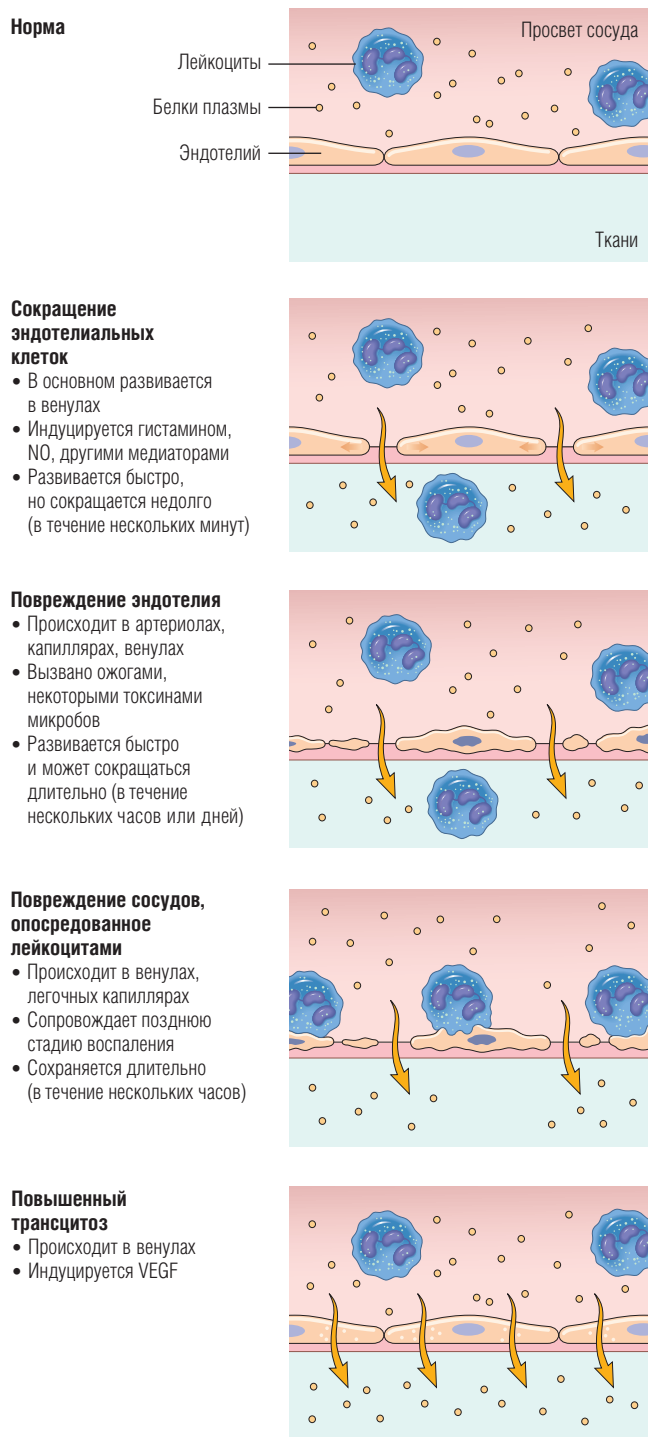
Основной маркер острого воспаления — повышенная сосудистая проницаемость, ведущая к выходу насыщенной белками экссудата во внесосудистое пространство, что приводит к воспалительному отеку.

Механизмы повышения сосудистой проницаемости (рис. 2.3):



**РИС. 2.2** Формирование транссудата и экссудата. **(А)** Нормальное гидростатическое давление (голубые стрелки)  $\approx 32$  мм рт. ст. в артериальном конце капиллярного русла и 12 мм рт. ст. — в венозном конце; среднее коллоидно-осмотическое давление в тканях  $\approx 25$  мм рт. ст. (зеленые стрелки), что равно среднему давлению в капиллярах. **(Б)** Транссудат формируется при выходе жидкости за пределы сосуда из-за повышенного гидростатического давления или сниженного коллоидно-осмотического давления. **(В)** Экссудат формируется при воспалении из-за повышения сосудистой проницаемости в результате увеличения межэндотелиальных пространств.

- *сокращение эндотелиальных клеток, приводящее к увеличению межэндотелиальных пространств (образованию межклеточных щелей). Это наиболее распространенный механизм повышения сосудистой проницаемости, который активируется гистамином, брадикинином, лейкотриеном, субстанцией P нейропептида и многими другими химическими медиаторами [6, 7]. Такие изменения называют *немедленной транзиторной реакцией*, т.к. они после действия медиатора развиваются быстро и длятся недолго (15–30 мин). В некоторых случаях (например, после ожогов, рентгеновского или ультрафиолетового облучения либо действия определенных бактериальных токсинов) повышение сосудистой проницаемости «запаздывает» на 2–12 час и длится от нескольких часов до нескольких дней. Такое отсроченное пролонгированное повышение сосудистой проницаемости может быть вызвано сокращением эндотелиальных клеток или повреждением средней тяжести. Ярким примером этого состояния могут служить проявления солнечного ожога;*
- *повреждение эндотелия, приводящее к некрозу и отщеплению эндотелиальных клеток [8]. Прямое повреждение эндотелия происходит при тяжелых повреждениях, например при ожогах или действии микробов, тропных к эндотелиальным клеткам [9]. Нейтрофилы, прилипающие к эндотелию во время воспаления, также могут повредить его и таким образом усилить реакцию. В большинстве случаев стенки сосудов становятся проницаемыми сразу после повреждения. Это состояние сохраняется несколько часов, до тех пор пока поврежденные сосуды не тромбируются или не репарируются;*
- *увеличение транспорта жидкостей и белков через эндотелиальную клетку (транцитоз). В данный процесс могут вовлекаться канальцевые структуры, состоящие из безболочечных везикул и вакуолей — везикуло-вакуолярные органеллы, которые располагаются преимущественно вблизи межклеточных контактов [10]. Такие стимулы, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (см. главу 3), вероятно, запускают процесс экссудации через сосудистую стенку частично путем*



**РИС. 2.3** Основные механизмы повышения сосудистой проницаемости при воспалении, их свойства и основные причины развития. NO — оксид азота; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

увеличения количества и размера таких канальцевых структур.

Перечисленные механизмы увеличения сосудистой проницаемости в большей или меньшей степени участвуют в реакции на действие большинства провоспалительных активаторов. Например, на разных ста-

диях гипертермии подтекание является результатом химически опосредованного эндотелиального сокращения и прямого лейкоцит-зависимого эндотелиального повреждения. Экссудация через стенку сосуда, вызванная всеми этими механизмами, может привести к жизнеугрожающей потере жидкости у сильно обогранных пациентов.

### Реакции лимфатических сосудов

Кроме кровеносных сосудов в воспалительном процессе участвуют лимфатические сосуды. Система лимфатических сосудов и лимфоузлов фильтрует и контролирует тканевые жидкости. Лимфатические сосуды дренируют лишь малое количество внесосудистой жидкости, просочившейся из капилляров. При воспалении ток лимфы увеличивается, что помогает организму дренировать воспалительную отечную жидкость, накапливающуюся из-за увеличенной сосудистой проницаемости. Помимо жидкости в лимфу могут попасть лейкоциты, мертвые клетки и микробы. Подобно кровеносным сосудам, лимфатические сосуды пролиферируют во время воспалительных реакций, чтобы справиться с увеличенной нагрузкой [11, 12]. Лимфатические сосуды и дренирующие лимфоузлы могут вторично воспаляться (в первом случае воспаление носит название *лимфангит*, во втором — *лимфаденит*). Воспаленные лимфоузлы часто увеличены в результате гиперплазии лимфоидных фолликулов и увеличения количества лимфоцитов и макрофагов. Это проявление патологических изменений называют *реактивным* или *воспалительным лимфаденитом* (см. главу 13). Для клиницистов появление рядом с кожной раной красных тяжей — признак раневой инфекции. Эти тяжи располагаются по ходу лимфатических каналов и являются диагностическим признаком лимфангита, который может сопровождаться болезненным увеличением регионарных лимфатических узлов — лимфаденитом.

### РЕАКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Важная функция воспалительной реакции заключается в накоплении в очаге повреждения лейкоцитов и их активации для элиминации повреждающих агентов (см. ранее). Лейкоциты при типичных воспалительных реакциях отвечают за фагоцитоз и представлены нейтрофилами и макрофагами, которые поглощают бактерии и другие микробы и элиминируют некротическую ткань и инородные субстанции. Цена этого защитного потенциала лейкоцитов высока. При излишней активации лейкоциты, разрушающие бактерии и некротические ткани, могут повредить и нормальную ткань, вызвать ее вторичное повреждение и продлить воспаление.

Участие лейкоцитов в воспалительном процессе осуществляется в следующей последовательности: (1) выход из кровотока через стенку сосуда в окружающую ткань; (2) распознавание микробов и некротической ткани; (3) фагоцитоз и удаление повреждающего агента.

### Мобилизация лейкоцитов в очаги инфекции и повреждения

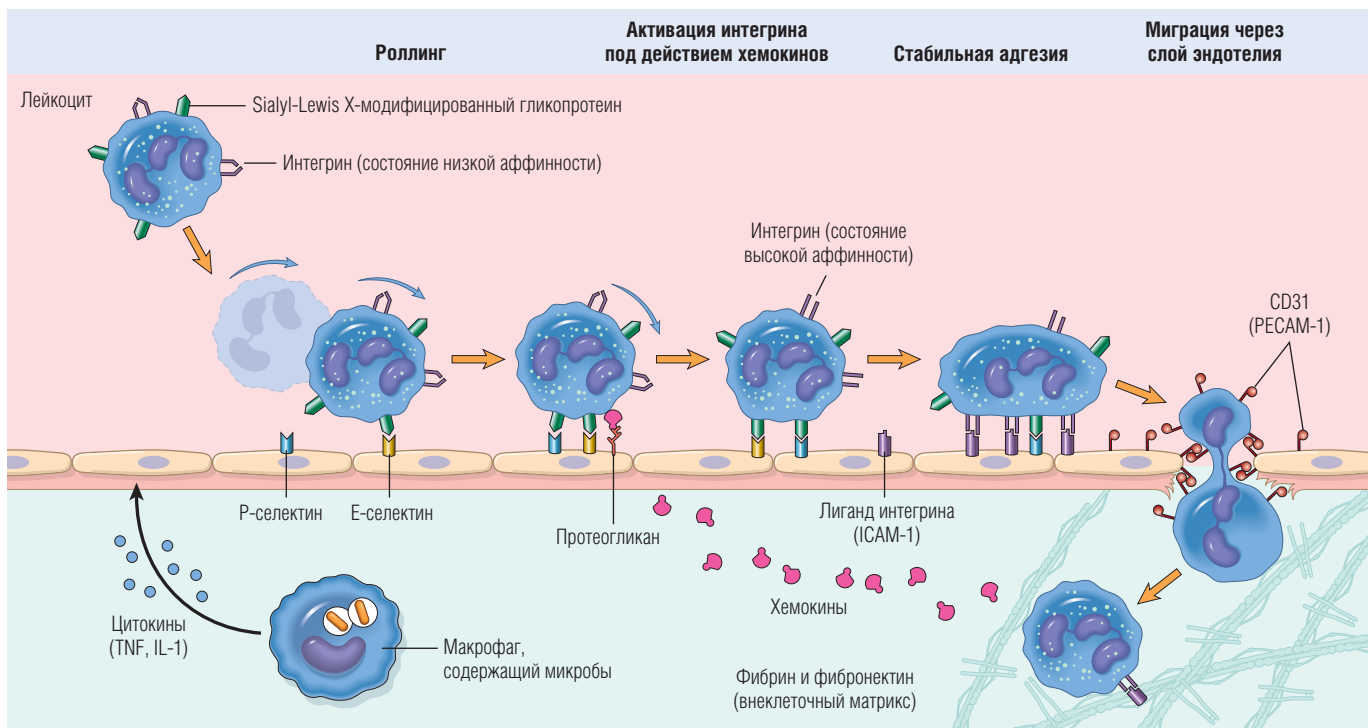
Мобилизация лейкоцитов из просвета сосуда через его стенку в интерстициальную ткань (*экстравазация*) может быть разделена на несколько последовательных этапов [13] (рис. 2.4):

- *маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда.* В норме сосудистый эндотелий в неактивном состоянии не адгезирует клетки из кровотока и не препятствует их прохождению. При воспалении лейкоциты приклеиваются к эндотелию перед выходом из просвета сосуда через стенку;
- *миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда;*
- *миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации.*

**Маргинация, роллинг и адгезия лейкоцитов к эндотелию в просвете сосуда.** При нормальном венозном кровотоке эритроциты движутся в центре потока крови, оттесняя лейкоциты к стенке сосуда. Поскольку уже на ранних стадиях воспаления кровотоков замедляется (стаз) и меняются гемодинамические условия (падает напряжение сосудистой стенки), то все большее количество лейкоцитов занимает периферическую позицию в кровотоке вдоль поверхности эндотелия.

Этот процесс перераспределения лейкоцитов называют *маргинацией*. Далее отдельные лейкоциты или их скопления ненадолго прилипают к эндотелию, отделяются и опять прилипают, как бы перекатываясь по стенке сосуда. Такое перемещение лейкоцитов вдоль сосудистой стенки называют *роллингом*. В некоторой точке клетка останавливается и в этот момент плотно прилипает к эндотелию (происходит *адгезия*).

Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам опосредована молекулами адгезии, экспрессию которых на обоих типах клеток усиливают секретированные белки — цитокины [13, 14]. Цитокины секретируются клетками тканей в ответ на появление микробов или других повреждающих агентов, тем самым обеспечивая миграцию лейкоцитов в места присутствия этих агентов. Начальные роллинговые взаимодействия опосредованы семейством белков селектинов [15, 16] (табл. 2.1). Существует три типа селектинов: один экспрессируется на лейкоцитах (L-селектин), другой — на эндотелии (E-селектин), а третий — на тромбоцитах и эндотелии (P-селектин). Лиганды к селектинам — это сиалирированные олигосахариды, связанные с муциноподобными гликопротеиновыми структурами. Экспрессия селектинов и их лигандов регулируется цитокинами, продуцируемыми в ответ на инфекционное повреждение. Тканевые макрофаги, тучные клетки и эндотелиальные клетки первыми взаимодействуют с



**РИС. 2.4** Многоступенчатый процесс миграции лейкоцита через стенку сосуда на примере нейтрофила. Сначала лейкоцит перекатывается по поверхности эндотелия, потом становится активированным и адгезирует к эндотелию, затем проходит сквозь него, проникает через базальную мембрану и мигрирует в участок повреждения ткани под действием хемотаксантов. На разных этапах этого процесса работают разные основные молекулы: селектины — при роллинге, хемокины (обычно представленные в связанном виде с протеогликанами) — при активации нейтрофилов для повышения сродства интегрин, интегрин — для стойкой адгезии, CD31 (PECAM-1) — для трансмиграции. Нейтрофилы экспрессируют низкие уровни L-селектина; они связываются с эндотелием преимущественно через P- и E-селектины. ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1; IL — интерлейкин; PECAM-1 — тромбоцитарная молекула адгезии эндотелиальных клеток 1; TNF — фактор некроза опухоли.

ТАБЛИЦА 2.1 Эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии

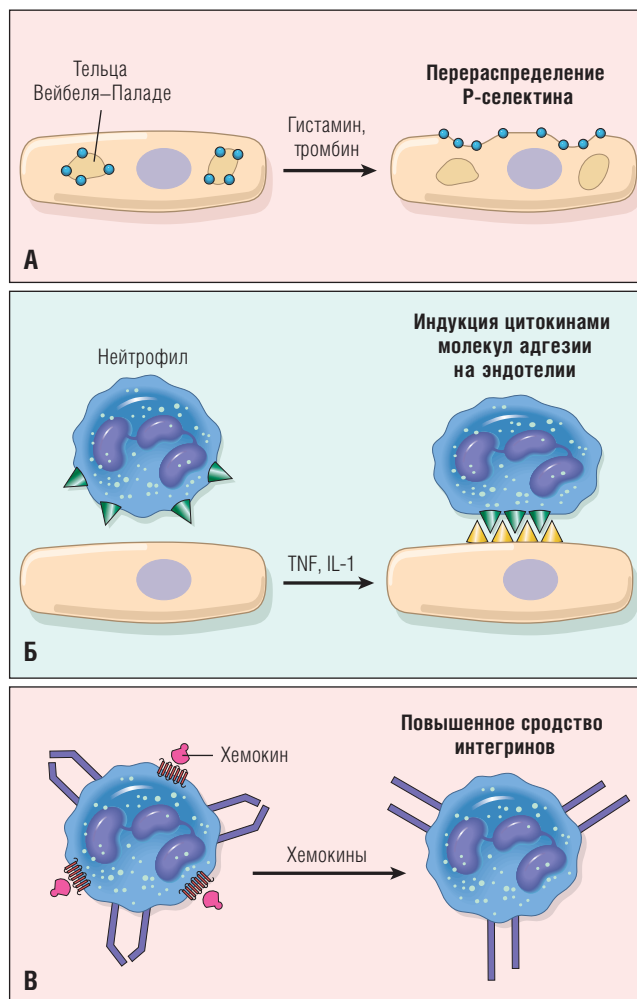
| Эндотелиальные молекулы | Лейкоцитарные молекулы                           | Основная функция  |
|-------------------------|--|---|
| P-селектин              | Sialyl-Lewis X-модифицированные белки            | Роллинг (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)                         |
| E-селектин              | Sialyl-Lewis X-модифицированные белки            | Роллинг и адгезия (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты)               |
| GlyCam-1, CD34          | L-селектин*                                      | Роллинг (нейтрофилы, моноциты)                                      |
| ICAM-1 (семейство Ig)   | Интегрины CD11/CD18 ( $\beta_2$ ) (LFA-1, Mac-1) | Адгезия, остановка, трансмиграция (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты) |
| VCAM-1 (семейство Ig)   | Интегрин VLA-4 ( $\beta_1$ )                     | Адгезия (эозинофилы, моноциты, лимфоциты)                           |

\* Нейтрофилы слабо экспрессируют L-селектин, который участвует в адгезии циркулирующих Т-лимфоцитов в венуле с высоким эндотелием лимфатических узлов и лимфоидной ткани слизистых оболочек, а затем в хоуминге лимфоцитов.

ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии 1; Ig — иммуноглобулин; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1.

микробами и некротической тканью и реагируют, секретируя несколько цитокинов (см. главу 6), в т.ч. TNF [17], интерлейкин-1 (IL-1) [18] и хемокины (хемотаксические цитокины, хемоаттрактанты) [19, 20]. TNF и IL-1, выявляемые на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул, соседствующих с инфекцией, индуцируют скоординированную экспрессию множества молекул адгезии (рис. 2.5). В течение 1–2 час эндотелиальные клетки начинают экспрессировать E-селектин и лиганды к L-селектину. Другие медиаторы, такие как гистамин, тромбин и фактор активации тромбоцитов, описанные далее, стимулируют перераспределение P-селектина из его обычного внутриклеточного депо в гранулах эндотелиоцитов (названных *тельцами Вейбеля–Паладе*) на поверхность клетки. Лейкоциты экспрессируют L-селектин, а также лиганды к E- и P-селектинам, все они связываются с молекулами на эндотелиальных клетках. Эти низкоаффинные связи легко разрушаются под действием сил кровотока. В результате связанные лейкоциты прилипают, отделяются, опять прилипают, таким образом перемещаясь по поверхности эндотелия.

Слабые роллинговые связи позволяют лейкоцитам замедлить ход и связаться с эндотелием более прочно. Плотность адгезии опосредована семейством лейкоцитарных поверхностных гетеродимерных белков *интегринов* [21] (см. табл. 2.1). TNF и IL-1 индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками лигандов к интегринам, в основном к молекулам адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) (для интегрина VLA-4) и к молекулам межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) (для интегрinov LFA-1 и Mac-1). В норме лейкоциты экспрессируют интегрины с низкой аффинностью. Тем временем хемокины, образованные в месте повреждения, попадают в просвет сосуда, прикрепляясь к протеогликанам эндотелиальных клеток и концентрируются на поверхности эндотелия. Эти хемокины связываются и активируют роллинговые лейкоциты. В результате лейкоцитарные интегрины VLA-4 и LFA-1 превращаются в высокоаффинные [22]. Комбинация цитокин-индуцированной экспрессии лигандов интегрinov на эндотелии и активация лейкоцитарных



**РИС. 2.5** Регуляция экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами. **(А)** Перераспределение P-селектина из внутриклеточных запасов на поверхность клетки. **(Б)** Повышенная экспрессия на поверхности клетки селектинов и лигандов к интегринам при цитокиновой активации эндотелия. **(В)** Повышение сродства интегрinov, индуцированное хемокинами. Кластеризация интегрinov участвует в повышении их сродства (не показано). IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли.



интегринов приводит к плотному интегрин-опосредованному сцеплению лейкоцитов с эндотелием в очаге воспаления. Лейкоциты перестают перемещаться, их цитоскелет реорганизуется, и они распределяются по эндотелиальной поверхности.

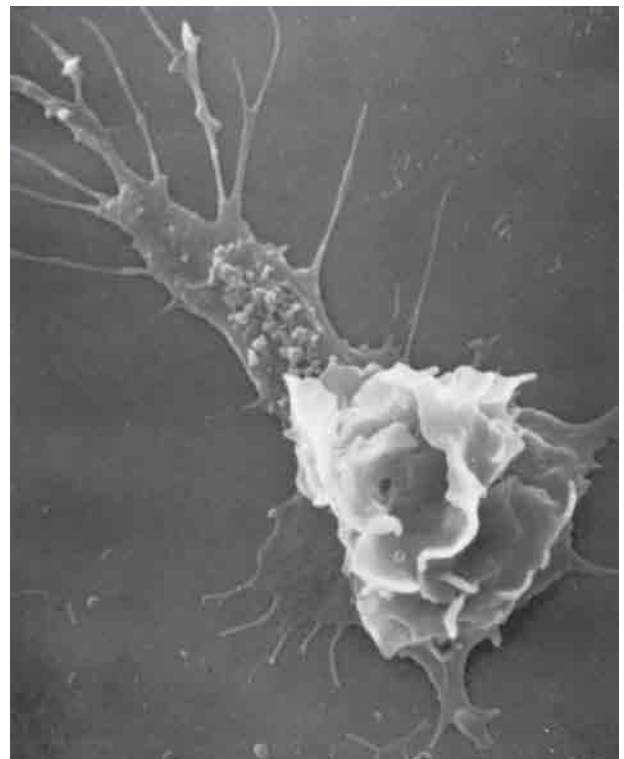
**Миграция лейкоцитов через слой эндотелия и стенку сосуда.** Следующий этап в процессе мобилизации лейкоцитов — *трансмиграция*, или *диapedез* (миграция лейкоцитов через слой эндотелия). Трансмиграция происходит преимущественно в посткапиллярных венах. На адгезированные лейкоциты действуют хемокины, стимулируя выход лейкоцитов через межэндотелиальные пространства в соответствии с градиентом концентрации хемокинов и перемещение к месту раны или инфекции, где хемокины были образованы [23]. В процессе миграции лейкоцитов участвуют несколько молекул, располагающихся в межклеточных соединениях между эндотелиальными клетками. Эти молекулы включают тромбоцитарную молекулу адгезии эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1), или CD31, из суперсемейства Ig [24] и несколько молекул адгезии [25]. После прохождения через эндотелий лейкоциты просачиваются через базальную мембрану (возможно, за счет выделения коллагеназ) в окружающую сосуды ткань. Затем клетки мигрируют по градиенту концентрации хемокинов и накапливаются вне сосуда. В соединительной ткани лейкоциты адгезируются к ВКМ за счет способности интегринов и CD44 связываться с белками матрикса. Таким образом лейкоциты попадают в нужное место.

Наиболее яркое доказательство важности лейкоцитарных молекул адгезии — существование генетических дефектов этих молекул, приводящих к интеркуррентным бактериальным инфекциям, развивающимся вследствие нарушения адгезии лейкоцитов и недостаточной воспалительной реакции [26]. Индивиды с дефицитом адгезии типа I имеют нарушения биосинтеза  $\beta_2$ -цепи, общей для интегринов LFA-1 и Mac-1. Дефицит адгезии типа II вызывается отсутствием sialyl-Lewis X (фукозосодержащего лиганда к E- и P-селектинам) в результате дефекта фукозилтрансферазы — фермента, присоединяющего части фукозы к белковым каркасам.

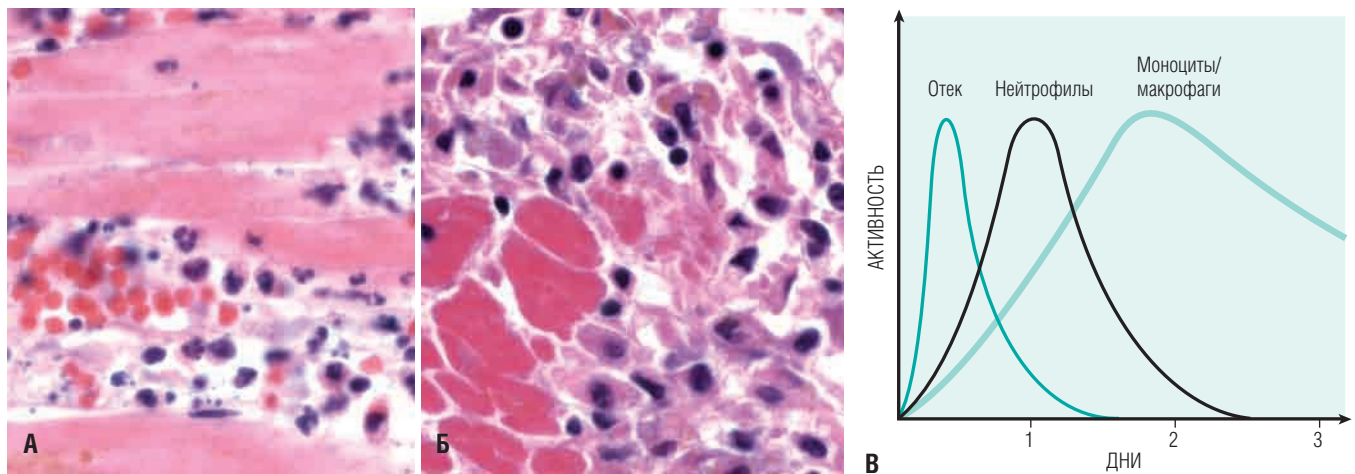
**Миграция лейкоцитов в ткани под действием хемотаксической активации.** После выхода из просвета сосуда лейкоциты направляются в очаг повреждения. Этот процесс называют *хемотаксисом*. Хемотаксисом могут быть и экзогенные, и эндогенные субстанции. Самые распространенные экзогенные агенты — *продукты бактерий*, в т.ч. пептиды, которые имеют в своем составе концевую аминокислоту N-формилметионин и некоторые липиды. Эндогенные хемотаксисомы включают следующие химические медиаторы воспаления: (1) цитокины, особенно семейства хемокинов (например, IL-8); (2) компоненты системы комплемента, особенно C5a; (3) метаболиты арахидоновой кислоты, в основном лейкотриен  $B_4$  (см. далее). Все эти хемотаксические агенты связываются со специфическими 7-трансмембранными G-белок-связанными рецепторами на поверхности лейкоцитов [27]. Сигналы, передающиеся через эти рецепторы, активи-

руют вторичные мессенджеры, повышающие уровень кальция в цитозоле и, в свою очередь, активирующие малые гуанозинтрифосфатазы семейства Rac/Rho/cdc42 и множество киназ. Эти сигналы вызывают полимеризацию актина, приводящую к увеличению его количества в передней части клетки и оттеснению миофиламентов назад. Лейкоцит передвигается, образуя свои филоподии, которые тянут заднюю часть клетки в направлении движения, как автомобиль с передним приводом (рис. 2.6). В конечном итоге лейкоцит мигрирует к агенту воспаления в соответствии с градиентом концентрации локально продуцируемых хемотаксантов.

Природа лейкоцитарного инфильтрата варьирует в зависимости от длительности воспаления и типа его агента. При большинстве форм острого воспаления в воспалительном инфильтрате в первые 6–24 час доминируют нейтрофилы, через 24–48 час они заменяются моноцитами (рис. 2.7). Есть несколько причин для раннего появления нейтрофилов: они самые многочисленные в крови; быстрее реагируют на хемокины и могут более плотно прикрепляться к адгезивным молекулам, таким как P- и E-селектины. Нейтрофилы имеют короткий период жизни: после выхода в ткани подвергаются апоптозу и исчезают в течение 24–48 час. Моноциты могут не только дольше сохраняться в тканях, но и делиться посредством митоза, становясь доминирующей популяцией клеток при хроническом воспалении. Однако есть исключения. При определенных инфекциях, например синегнойной, клеточный



**РИС. 2.6** На электронограмме движущегося лейкоцита в клеточной культуре видны его филоподии (вверху слева) и тянущийся хвост [Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, MA].



**РИС. 2.7** Лейкоцитарный инфильтрат при воспалительных реакциях. Ранняя (нейтрофильная) (А) и поздняя (мононуклеарная) (Б) фазы образования инфильтрата в зоне демаркационного воспаления при инфаркте миокарда. (В) Кинетика отека и клеточной инфильтрации.

инфильтрат представлен преимущественно нейтрофилами, при вирусных инфекциях первыми клетками, появляющимися в воспалительном инфильтрате, могут быть лимфоциты, а при некоторых реакциях гиперчувствительности основными клетками инфильтрата могут быть эозинофилы.

Понимание молекулярных механизмов мобилизации и миграции лейкоцитов привело к открытию большого количества потенциальных мишеней для лечения и контроля воспаления [14]. Вещества, блокирующие TNF (один из основных цитокинов при мобилизации лейкоцитов), являются наиболее эффективными лекарственными средствами, когда-либо разработанными для лечения хронических воспалительных заболеваний. Антагонисты лейкоцитарных интегринов (например, VLA-4), селектинов и хемокинов одобрены для лечения воспалительных заболеваний или находятся в стадии клинических исследований. Предположительно эти антагонисты смогут не только эффективно контролировать воспаление, но и нарушать у пролеченных больных защитные антимикробные механизмы — физиологическую функцию воспалительного ответа.

### Распознавание микробов и некротических тканей

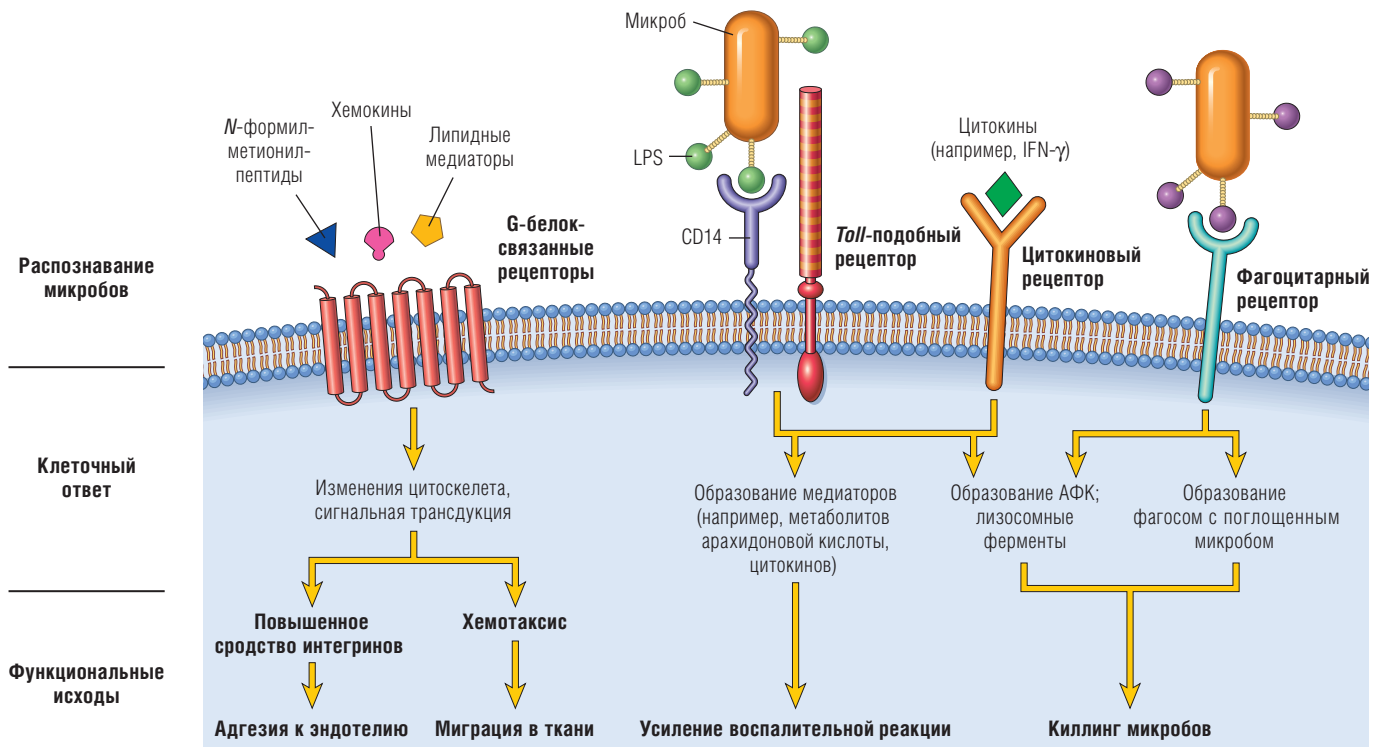
Когда лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) уже добрались до очага инфекции или некроза, они должны быть активированы для осуществления своих функций, которые состоят из двух последовательных задач: (1) распознать повреждающий агент, который передает сигнал; (2) поглотить и разрушить повреждающий агент, что усилит воспалительную реакцию.

Лейкоциты экспрессируют несколько рецепторов, распознающих внешние агенты и передающих сигнал к активации (рис. 2.8):

- *Toll-подобные рецепторы* узнают компоненты микробов. К настоящему времени у млекопитающих были идентифицированы 10 TLR, каждый из которых, вероятно, нужен для реакции на раз-

ные классы инфекционных патогенов [28]. TLR играют основную роль в клеточных ответах на бактериальный липополисахарид (или эндотоксин), бактериальные протеогликаны и липиды и метилированный CpG-нуклеотид, которые содержат бактерии наряду с двухцепочечной РНК и продуцируют некоторые вирусы. TLR находятся на поверхности клетки и в везикулах эндосом лейкоцитов (и многих других типов клеток) и могут распознавать продукты внеклеточных или поглощенных микробов. Эти рецепторы действуют через рецептор-ассоциированные киназы и стимулируют продукцию бактерицидных веществ и цитокинов лейкоцитами. Другие цитоплазматические белки лейкоцитов распознают бактериальные пептиды и вирусную РНК [29];

- *G-белок-связанные рецепторы*, находящиеся на нейтрофилах, макрофагах и многих других типах лейкоцитов, распознают короткие бактериальные пептиды, содержащие остатки *N*-формилметионина. Все бактериальные белки и некоторые белки млекопитающих (только синтезированные внутри митохондрий) активируются *N*-формилметионином, давая возможность нейтрофилам реагировать на бактериальные белки. G-белок-связанные рецепторы распознают также хемокины, продукты распада системы комплемента, например C5a, и липидные медиаторы, включая фактор активации тромбоцитов, простагландин, лейкотриены, которые образуются в ответ на повреждение клеток микробами. Сцепление лигандов (продуктов микробов и медиаторов) с G-белок-связанными рецепторами запускает процессы миграции клеток крови через слой эндотелия и продукции бактерицидных веществ путем активации респираторного стресса (см. далее);
- *рецепторы к опсонинам*, т.е. к белкам, покрывающим микробы. Процесс покрытия опсонинами микробов и других инородных частиц с целью сделать их более восприимчивыми к поглощению фагоцитами называют *опсонизацией*.



**РИС. 2.8** Рецепторы и реакции лейкоцитов. Различные рецепторы на поверхности лейкоцитов предназначены для распознавания разных агентов. Рецепторы запускают реакции, опосредованные функцией лейкоцитов. Некоторые рецепторы изображены на схеме (см. текст). IFN — интерферон; LPS — липополисахариды; АФК — активные формы кислорода.

К опсонинам относятся антитела, белки системы комплемента и лектины. Один из наиболее действенных способов усиления фагоцитоза — покрытие частиц специфическими антителами IgG, которые потом распознаются высокоаффинными Fcγ-рецепторами фагоцитов — FcγR1 (см. главу 6). Компоненты системы комплемента, особенно фрагменты C3, являются потенциальными опсонинами, т.к. прикрепляются к микробам, а фагоциты экспрессируют рецепторы системы комплемента типа 1 (CR1), которые распознают продукты распада C3 (см. далее). Лектины плазмы крови, в основном маннансвязывающий лектин, также прикрепляются к бактериям и доставляют их к лейкоцитам. Связывание опсонизированных частиц с лейкоцитарными рецепторами Fc или C3 запускает фагоцитоз частиц и активирует клетки;

- рецепторы к цитокинам, вырабатываемым в ответ на микробное воздействие. Один из наиболее важных цитокинов — интерферон (IFN) γ, секретруемый естественными клетками-киллерами в ответ на появление микробов и антиген-активированными Т-лимфоцитами во время приобретенного иммунного ответа (см. главу 6). IFN-γ — основной цитокин активации макрофагов.

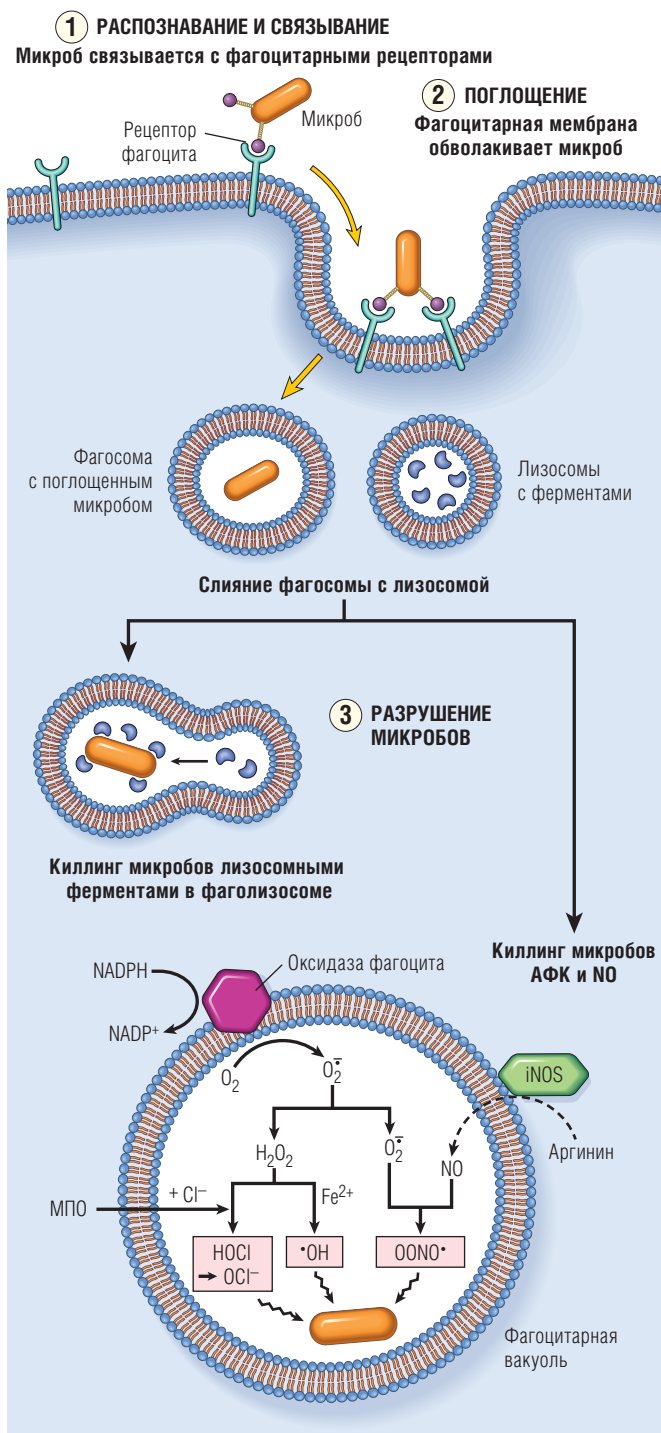
### Удаление повреждающих агентов

Распознавание микробов и мертвых клеток рецепторами (см. далее) индуцирует активацию лейкоцитов (см. рис. 2.8). Активация является следствием запуска сиг-

нальных путей лейкоцитов, приводящего к повышению содержания Ca<sup>2+</sup> в цитозоле и активации таких ферментов, как протеинкиназа C и фосфолипаза A<sub>2</sub>. Функциональные ответные реакции, которые наиболее важны при разрушении микробов или других повреждающих агентов, — это фагоцитоз и внутриклеточный киллинг. В защитной функции воспаления участвуют и другие ответные реакции, которые могут вносить свой вклад в повреждения.

**Фагоцитоз.** Фагоцитоз в своем развитии проходит три последовательных этапа (рис. 2.9): (1) *распознавание и связывание* частицы, которую должен поглотить лейкоцит; (2) *поглощение* частицы с последующим формированием фагоцитарной вакуоли (фагосомы) и фаголизосомы; (3) *киллинг или деградация* поглощенной частицы [30].

Функция маннозных рецепторов, скавенджер-рецепторов и рецепторов к различным типам опсонин состоит в связывании и поглощении микробов. Макрофагальный маннозный рецептор лектин связывает концевые маннозные и фукозные остатки гликопротеинов и гликолипидов. Эти сахара являются типичными частями молекул стенки микробных клеток, а гликопротеины и гликолипиды млекопитающих содержат концевую сиаловую кислоту или N-ацетилгалактозамин, поэтому маннозный рецептор распознает микробную клетку, а не клетку организма. Скавенджер-рецепторы впервые были выделены как молекулы, связывающие и опосредующие эндоцитоз окисленных или ацетилированных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые больше не могли



**РИС. 2.9** Фагоцитоз и внутриклеточное разрушение микробов. Фагоцитоз частицы (например, бактерии) заключается в связывании ее с рецепторами на фагоцитарной мембране, поглощении и слиянии с лизосомами фагоцитарных вакуолей. Затем происходит разрушение поглощенных частиц внутри фаголизосомы лизосомными ферментами и активными формами кислорода (АФК) и активными формами азота. Микробицидные продукты, образованные из O<sub>2</sub><sup>-</sup>, — гипохлорит (OCl<sup>-</sup>) и гидроксильный ион (•OH), из оксида азота (NO) — пероксинитрит (OONO•). Во время фагоцитоза содержание гранул может высвобождаться во внеклеточную ткань (не показано). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — пероксид водорода; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат; MPO — миелопероксидаза.

взаимодействовать с обычным рецептором ЛПНП. Помимо модифицированных частиц ЛПНП макрофагальные сквенджер-рецепторы связывают разнообразные микробы. Интегрины макрофагов, особенно Mac-1 (CD11b/CD18), также могут связывать микробы для фагоцитоза.

Эффективность фагоцитоза значительно увеличивается после опсонизации микробов специфическими белками (опсонинами), для которых фагоциты экспрессируют высокоаффинные рецепторы. Основными опсонинами являются антитела IgG, продукты распада компонента C3b системы комплемента и определенные лектины плазмы крови, особенно маннансвязывающий лектин. Все они распознаются специфическими рецепторами на лейкоцитах.

**Поглощение.** После присоединения частицы к рецепторам фагоцита ее окружают псевдоподии (цитоплазматические выросты), а цитоплазматическая мембрана обжимает ее и формирует фагосому, поглощающую эту частицу. Затем фагосома сливается с лизосомой и содержимое лизосомы (ее ферменты) переходит в фаголизосому (см. рис. 2.9). Во время этого процесса фагоцит может высвобождать содержимое лизосом и во внеклеточное пространство.

Процесс фагоцитоза сложен, для него необходима интеграция многих рецептор-иницированных сигналов, ведущих к ремоделированию мембран и изменению цитоскелета [30]. Фагоцитоз зависит от полимеризации актиновых филаментов, поэтому неудивительно, что многие сигналы, запускающие фагоцитоз, участвуют и в хемотаксисе. (В отличие от этого пиноцитоз и рецептор-опосредованный эндоцитоз мелких частиц зависят от интернализации посредством клатрин-покрытых везикул и не зависят от актиновых филаментов цитоскелета.)

**Киллинг или деградация.** Финальный этап элиминации инфекционных агентов или некротических клеток — их киллинг либо деградация внутри нейтрофилов или макрофагов, что происходит с наибольшей эффективностью после активации фагоцитов. Киллинг микробов осуществляют АФК и активные формы азота, в основном NO (см. рис. 2.9) [31, 32].

Образование АФК в основном происходит благодаря быстрой сборке и активации многокомпонентной NADPH-оксидазы (оксидазы фагоцита), которая окисляет NADPH и при этом восстанавливает кислород до O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Эту быструю окислительную реакцию в нейтрофилах называют *респираторным стрессом*. Она запускается активирующими сигналами и сопровождается фагоцитозом. Оксидаза фагоцита — ферментный комплекс, содержащий как минимум 7 белков [33]. В неактивных нейтрофилах разные компоненты фермента располагаются в цитоплазматической мембране и цитоплазме. В ответ на активирующий стимул цитозольные белковые компоненты транслоцируются к фагосомной мембране, где соединяются и формируют функционирующий ферментный комплекс. Таким образом АФК продуцируются внутри лизосомы, где сегрегируются поглощенные субстанции, а собственные органеллы клетки защищены от повреждающего действия АФК. Затем O<sub>2</sub><sup>-</sup> превращается в H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, преимущественно

спонтанным диспропорционированием.  $H_2O_2$  не может сам эффективно убивать микробы, но азурофильные гранулы нейтрофилов содержат фермент миелопероксидазу, который в присутствии таких галоидов, как  $Cl^-$ , превращает  $H_2O_2$  в гипохлорит (активный компонент отбеливателей). Последний является потенциальным антимикробным агентом, разрушающим микробы галогенированием (при котором галоид ковалентно связывается с клеточным содержимым) или окислением белков и липидов (перекисным окислением липидов).

Система  $H_2O_2$ –миелопероксидаза–галоген является самой эффективной бактерицидной системой нейтрофилов.  $H_2O_2$  также может превращаться в  $\bullet OH$  — другой мощный повреждающий агент.

NO, образованный из аргинина под действием синтазы оксида азота (NOS), также участвует в киллинге микробов [34]. NO взаимодействует с  $O_2^\bullet$  и образует высокоактивный свободный радикал пероксинитрит ( $ONOO^\bullet$ ). Эти свободные радикалы атакуют и повреждают липиды, белки и нуклеиновые кислоты микробов, а также макромолекулы организма-хозяина (см. главу 1). Активные формы кислорода и азота обладают синергическим действием, что подтверждается изучением экспериментальных животных, когда нокаутная мышь (мышь с «выключенным» геном) с отсутствием либо оксидазы фагоцита, либо индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) имела среднюю предрасположенность к инфекциям, а мышь с отсутствием обоих быстро подвергалась диссеминированным инфекционным поражениям в норме безопасными условно-патогенными бактериями. Роль АФК и NO в качестве медиаторов воспаления описана далее в этой главе.

Киллинг микробов может осуществляться с помощью других веществ лейкоцитарных лизосом. Лизосомы нейтрофилов содержат много ферментов, которые участвуют в киллинге микробов, например эластазу [35]. Другие бактерицидные компоненты лизосом: *дефенсины* (катионовые, богатые аргинином, токсичные для микробов гранулы белка) [36]; *кателицидины* (антимикробные белки нейтрофилов и других клеток) [37]; *лизоцим* (гидролизующий связь мурамовой кислоты и *N*-ацетилгликозамина, имеющих в гликопептидной оболочке всех бактерий); *лактоферрин* (железосвязывающий белок специфических лизосомных гранул); *главный основной белок* (эозинофильный катионный белок, имеющий ограниченную бактерицидную активность, но цитотоксические для многих паразитов); *бактерицидный и повышающий проницаемость белок* (связывает бактериальный эндотоксин и важен для защиты организма от некоторых грамотрицательных бактерий).

### Другие функциональные реакции активированных лейкоцитов

Кроме элиминации микробов и мертвых клеток активированные лейкоциты играют и другую роль в защите организма. Эти клетки, особенно макрофаги, продуцируют факторы роста, стимулирующие проли-

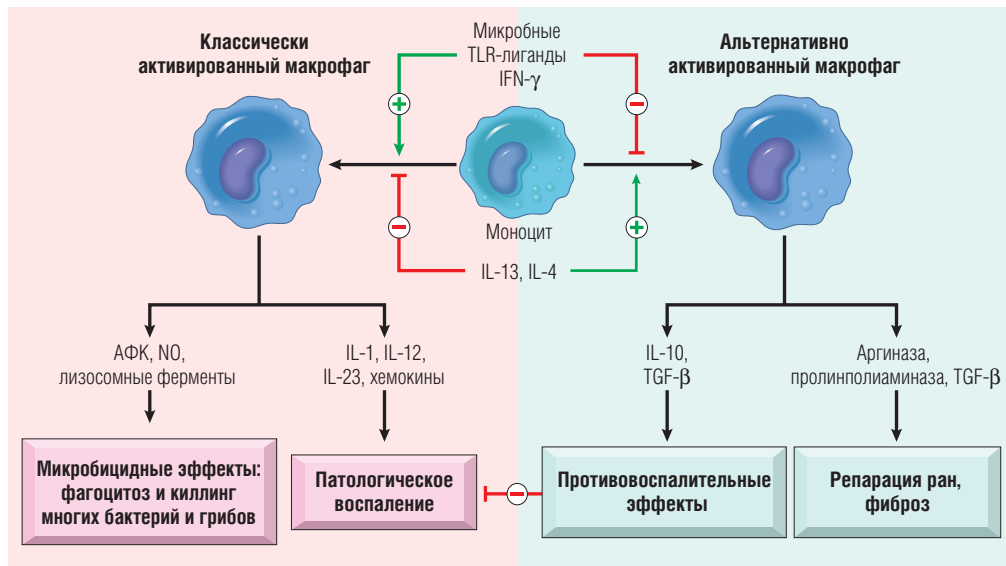
ферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, а также синтез коллагена и ферментов, ремоделирующих соединительную ткань. Эти продукты управляют процессом репарации после повреждения (см. главу 3). Последняя концепция предполагает, что макрофаги могут осуществлять несколько действий: классически активированные макрофаги реагируют на микробные продукты и T-клеточные цитокины, например IFN- $\gamma$ , и имеют сильную антимикробную активность, тогда как альтернативно активированные макрофаги реагируют на такие цитокины, как IL-4 и IL-3 (обычно продукты T<sub>H</sub>2-клеток; см. главу 6), и в основном участвуют в процессах репарации ткани и фиброза (рис. 2.10) [38]. Активация лейкоцитов осуществляется разными стимулами, в результате лейкоциты секретируют и медиаторы, и ингибиторы воспаления и таким образом контролируют воспалительную реакцию. Это может быть еще одним отличием классически активированных макрофагов от альтернативно активированных — первые запускают воспалительный ответ, а вторые его ограничивают.

### Высвобождение лейкоцитарных продуктов и лейкоцит-опосредованное повреждение ткани

Лейкоциты повреждают нормальные клетки при следующих условиях:

- при защитной реакции на инфекцию, когда соседние ткани страдают от сопутствующего повреждения. При некоторых инфекциях, которые сложно поддаются эрадикации, например туберкулезе или определенных вирусных инфекциях, пролонгированный ответ организма повреждает ткани организма больше, чем сам микроб;
- когда воспалительный ответ обращен против тканей организма, как это бывает при некоторых аутоиммунных заболеваниях;
- когда организм слишком сильно реагирует на безвредную субстанцию окружающей среды. Примером могут быть аллергические заболевания, включая астму.

Во всех этих случаях механизмы лейкоцитарного повреждения нормальных тканей те же, что и механизмы антимикробной защиты, поскольку, если лейкоцит активирован, его эффекторный механизм уже не может отличить повреждающий агент от тканей. Во время активации и фагоцитоза нейтрофилы и макрофаги высвобождают микробицидные и другие продукты не только в фаголизосому, но и во внеклеточное пространство. Наиболее важные среди этих субстанций — *лизосомные ферменты*, присутствующие в виде гранул, и *активные формы кислорода и азота*. Эти субстанции при высвобождении способны повреждать нормальные клетки и сосудистый эндотелий и тем самым усиливать эффекты первичных повреждающих агентов. Фактически лейкоцитарный инфильтрат становится повреждающим агентом [39]. Такое лейкоцит-индуцированное повреждение ткани лежит в основе многих острых и хронических болезней человека (табл. 2.2). Этот факт



**РИС. 2.10** Виды активированных макрофагов. Разные стимулы заставляют моноциты дифференцироваться в функционально разные популяции макрофагов. Классически активированный макрофаг индуцируется продуктами микробов и цитокинами, особенно IFN- $\gamma$ , является микробицидным и участвует в потенциально опасном воспалении. Альтернативно активированный макрофаг индуцируется другими цитокинами и в ответ на гельминты (не показано); он важен при репарации ткани и разрешении воспаления (может участвовать в защите от гельминтов; тоже не показано). IFN — интерферон; IL — интерлейкин; NO — оксид азота; TGF — трансформирующий фактор роста; TLR — *Toll*-подобные рецепторы; АФК — активные формы кислорода.

**ТАБЛИЦА 2.2** Клинические примеры лейкоцит-индуцированного повреждения\*

| Заболевания                           | Клетки и молекулы, участвующие в повреждении                    |
|---------------------------------------|---|
| <b>Острые</b>                         |   |
| Острый респираторный дистресс-синдром | Нейтрофилы  |
| Острое отторжение трансплантата       | Лимфоциты, антитела и компоненты системы комплемента            |
| Астма                                 | Эозинофилы, антитела к IgE                                      |
| Гломерулонефрит                       | Нейтрофилы, моноциты, антитела и компоненты системы комплемента |
| Септический шок                       | Цитокины  |
| Абсцесс легкого                       | Нейтрофилы (и бактерии)   |
| <b>Хронические</b>                    |   |
| Артрит                                | Лимфоциты, макрофаги, антитела?                                 |
| Астма                                 | Эозинофилы, антитела к IgE                                      |
| Атеросклероз                          | Макрофаги, лимфоциты?   |
| Хроническое отторжение трансплантата  | Лимфоциты, цитокины   |
| Фиброз легких                         | Макрофаги, фибробласты  |

\* Перечислены заболевания, при которых ответ организма играет важную роль в повреждении ткани. Эти болезни и их патогенез будут рассмотрены детально в следующих главах.

Ig — иммуноглобулин.

будет более очевидным при обсуждении специфических расстройств, описанных в этой книге.

Содержимое лизосомных гранул выходит во внеклеточное пространство посредством нескольких механизмов [40]. Контролируемый выход содержимого гранул — нормальный ответ активированных лейкоцитов. Если фагоцит встречает материал, который не может быть легко переварен, как, допустим, отложения иммунных комплексов на неподвижных поверхностях (например, на гломерулярной базальной мембране), неспособность лейкоцитов окружить и фагоцитировать эти субстанции (*незавершенный фагоцитоз*) запускает сильную активацию и высвобождение боль-

шого количества лизосомных ферментов во внеклеточное пространство. Фагоцитоз субстанций, повреждающих мембраны, таких как кристаллы мочевой кислоты, может повредить мембрану фаголизосом и тоже приведет к высвобождению содержимого лизосомных гранул.

### Нарушения функций лейкоцитов

Поскольку лейкоциты играют центральную роль в защите организма, нарушения их функций, как наследственные, так и приобретенные, обуславливают повышенную восприимчивость организма к инфекциям (табл. 2.3). При этом возможны варианты заболевания,

ТАБЛИЦА 2.3 Нарушения функций лейкоцитов

| Заболевания   | Нарушения  |
|---|--|
| <b>Генетические</b>   |  |
| Дефицит адгезии лейкоцитов типа I                             | Нарушение адгезии лейкоцитов вследствие мутаций β-цепи интегринов CD11/CD18  |
| Дефицит адгезии лейкоцитов типа II                            | Нарушение адгезии лейкоцитов вследствие мутаций фукозилтрансферазы, необходимой для синтеза сиалированных олигосахаридов (лигандов к селектинам) |
| Хроническая гранулематозная болезнь                           | Слабый окислительный стресс вследствие снижения активности   |
| Сцепленная с X-хромосомой                                     | Оксидазы фагоцита (компонент мембраны)   |
| Аутосомно-рецессивная   | Оксидазы фагоцита (компонент цитоплазмы)   |
| Дефицит миелопероксидазы                                      | Ослабление киллинга микробов из-за дефекта системы миелопероксидазы–H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  |
| Синдром Чедьяка–Хигаши  | Снижение функций лейкоцитов из-за мутаций аффекторных белков, участвующих в прохождении через лизосомную мембрану                                |
| <b>Приобретенные</b>  |  |
| Супрессия костного мозга опухолями, радиацией и химиотерапией | Снижение образования лейкоцитов  |
| Диабет, злокачественные опухоли, сепсис, постоянный диализ    | Нарушения адгезии и хемотаксиса  |
| Лейкемия, анемия, сепсис, диабет, дефицит питания             | Нарушения фагоцитоза и снижение микробицидной активности   |

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — пероксид водорода.

[Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, p 860, 861.]

связанные с нарушением функционирования лейкоцитов с момента адгезии к эндотелию до микробицидной активации. Таковыми являются:

- *наследственные нарушения адгезии лейкоцитов.* Ранее мы упоминали о генетических дефектах интегринов и лигандов селектинов, которые вызывают дефицит адгезии лейкоцитов типов I и II. Основная клиническая проблема в обоих случаях — интеркуррентные бактериальные инфекции;
- *наследственные нарушения функции фаголизосомы.* Одно из таких заболеваний — синдром Чедьяка–Хигаши. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением слияния фагосом с лизосомами (обуславливающим предрасположенность к инфекциям), аномалиями меланоцитов (приводящими к альбинизму), клеток нервной системы (что ассоциировано с дефектами нервов) и тромбоцитов (что вызывает кровотечения) [41]. Основные патологии лейкоцитов — нейтропения (сниженное количество нейтрофилов), нарушенная дегрануляция и запаздывающий киллинг микробов. Лейкоциты содержат гигантские гранулы, которые можно увидеть в мазках периферической крови. Как полагают, это результат aberrантного расплавления фаголизосомы. Ген, ассоциированный с этим заболеванием, кодирует цитозольный белок LYST, который регулирует прохождение через лизосомную мембрану;
- *наследственные нарушения микробицидной активности.* Важность кислородозависимых бактерицидных механизмов доказана существованием группы врожденных заболеваний — хронической гранулематозной болезни, характеризующейся нарушением функции уничтожения бактерий, что обуславливает повышение предрасположен-

ности пациентов к рекуррентным бактериальным инфекциям. Хроническая гранулематозная болезнь — результат наследственных дефектов генов, кодирующих компоненты оксидазы фагоцита, которая генерирует O<sub>2</sub><sup>•</sup>. Наиболее частые варианты — дефект одного мембраносвязанного компонента (gp91phox), сцепленного с X-хромосомой, и аутосомно-рецессивный дефект генов, кодирующих два цитоплазматических компонента (p47phox и p67phox) [42]. Название этой группы заболеваний связано с реакцией хронического воспаления, с помощью которой организм пытается контролировать инфекцию при неадекватной инициальной нейтрофильной защите. Это всегда приводит к накоплению активированных макрофагов, которые отгораживают микробы, формируя агрегаты, названные *гранулемами* (см. далее);

- *приобретенный дефицит.* Клинически самая распространенная причина дефицита лейкоцитов — супрессия костного мозга, приводящая к снижению образованию лейкоцитов. Наблюдается при терапии злокачественных опухолей (радиационной или химиотерапии), а также при замещении костного мозга опухолью (например, при лейкемии) или метастазах в костный мозг.

Помимо лейкоцитов, мобилизованных из кровотока в очаг острого воспаления, резидентные клетки в тканях также выполняют определенные функции в инициации острого воспаления. Наиболее важные резидентные клетки — это *тучные клетки* и *тканевые макрофаги*. Эти клетки-«стражи» находятся в тканях и предназначены для быстрого распознавания потенциальных повреждающих агентов и инициации защитных реакций организма. Тучные клетки реагируют на травму, продукты распада системы комплемента, микробные продукты и нейропептиды. Эти клетки вы-

свобождают гистамин, лейкотриены, ферменты и многие цитокины (включая TNF, IL-1 и хемокины). Все эти продукты участвуют в реакции острого воспаления. Более детально функции тучных клеток обсуждаются в главе 6. Макрофаги распознают микробные продукты и секретируют большинство цитокинов, важных при остром воспалении. Роль макрофагов в воспалении изложена в этой главе далее.

### ТЕРМИНАЛЬНАЯ ФАЗА ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Естественно, что для такой мощной, генетически детерминированной системы защиты организма необходим жесткий контроль для минимизации повреждения. Частично воспалительная реакция снижается в результате быстрой и краткосрочной (взрывоподобной) продукции медиаторов (только при наличии стимула), которые имеют короткий период жизни и деградируют после высвобождения. Нейтрофилы тоже имеют короткий период жизни в ткани и погибают в результате апоптоза через несколько часов после выхода из кровотока.

Кроме того, в процессе развития воспаления запускаются разные стоп-сигналы, предназначенные для завершения реакции [43, 44]: переключение с продуцируемых метаболитов арахидоновой кислоты и провоспалительных лейкотриенов на противовоспалительные липоксины (см. далее); высвобождение противовоспалительных цитокинов, включая трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$  и IL-10, из макрофагов и других клеток; продукция противовос-

палительных липидных медиаторов резолвинов и протектинов, происходящих из полиненасыщенных жирных кислот [45]; нервные импульсы (холинергическая передача), которые ингибируют продукцию TNF в макрофагах [46].

### МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Рассмотрим химические медиаторы, которые отвечают за последовательность событий, происходящих при остром воспалении. Идентифицированы многие медиаторы, но до сих пор не ясно, как они функционируют согласованно. Источники и эффекты основных медиаторов воспаления представлены в табл. 2.4.

Общие свойства и принципы продукции медиаторов воспаления и их эффекты:

- *медиаторы имеют клеточное или плазменно-белковое происхождение.* Медиаторы клеточного происхождения обычно сосредоточены во внутриклеточных гранулах и быстро секретируются путем экзоцитоза (например, гистамин в гранулах тучных клеток) или синтезируются *de novo* (например, простагландины, цитокины) в ответ на стимул. Основные типы клеток, продуцирующих медиаторы воспаления, — тромбоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги и тучные клетки. Однако мезенхимальные клетки (эндотелий, клетки гладких мышц, фибробласты) и большинство эпителиальных клеток также могут продуцировать некоторые медиаторы. Медиаторы плазменно-белкового происхождения (на-

ТАБЛИЦА 2.4 Источники и эффекты основных медиаторов воспаления

| Медиаторы                                    | Основной источник                               | Эффекты  |
|--|---|--|
| <b>Клеточного происхождения</b>              |   |  |
| Гистамин                                     | Тучные клетки, базофилы, тромбоциты             | Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, активация эндотелия  |
| Серотонин                                    | Тромбоциты                                      | Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость   |
| Простагландины                               | Тучные клетки, лейкоциты                        | Вазодилатация, боль, лихорадка   |
| Лейкотриены                                  | Тучные клетки, лейкоциты                        | Повышенная сосудистая проницаемость, хемотаксис, адгезия и активация лейкоцитов  |
| Фактор активации тромбоцитов                 | Лейкоциты, тучные клетки                        | Вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость, адгезия лейкоцитов, хемотаксис, дегрануляция, окислительный стресс                   |
| Активные формы кислорода                     | Лейкоциты                                       | Киллинг микробов, повреждение ткани  |
| Оксид азота                                  | Эндотелий, макрофаги                            | Релаксация гладких мышц сосудов, киллинг микробов  |
| Цитокины (TNF, IL-1)                         | Макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки | Локальная активация эндотелия (экспрессия адгезивных молекул), лихорадка/боль/анорексия/гипотензия, снижение сопротивления сосудов (шок) |
| Хемокины                                     | Лейкоциты, активированные макрофаги             | Хемотаксис, активация лейкоцитов   |
| <b>Плазменно-белкового происхождения</b>     |   |  |
| Продукты системы комплемента (C5a, C3a, C4a) | Плазма (продуцируются в печени)                 | Хемотаксис и активация лейкоцитов, вазодилатация (стимуляция тучных клеток)  |
| Кинины                                       | Плазма (продуцируются в печени)                 | Повышенная сосудистая проницаемость, сокращение гладких мышц, вазодилатация, боль  |
| Протеазы, активированные во время коагуляции | Плазма (продуцируются в печени)                 | Активация эндотелия, мобилизация лейкоцитов  |



пример, белки системы комплемента, кинины) образуются в основном в печени и присутствуют в крови в неактивной форме предшественников, которые, чтобы проявить свои свойства, должны активироваться, обычно серией протеолитических расщеплений;

- *активные медиаторы продуцируются в ответ на различные стимулы.* Этими стимулами могут быть микробные продукты, вещества, высвобожденные из некротических клеток, белки системы комплемента, кинины и система коагуляции, которые активируются микробами и повреждают ткани. Тот факт, что микробы или мертвые ткани являются иницирующими стимулами, еще раз подтверждает: воспаление возникает только тогда и только там, где оно необходимо;
- *один медиатор может активировать высвобождение другого.* Например, цитокин TNF на эндотелиальных клетках стимулирует продукцию другого цитокина, IL-1, и многих хемокинов. Вторичные медиаторы могут иметь те же эффекты, что и первичные, но могут обладать иными, даже противоположными эффектами. Такой каскад обеспечивает усиление или, в некоторых случаях, противодействие изначальным эффектам медиатора;
- *медиаторы различаются по типу клеток-мишеней.* Они могут действовать на один или несколько типов клеток-мишеней, могут иметь разные мишени, а также оказывать различные эффекты на разные типы клеток;
- *после активации и высвобождения из клетки большинство медиаторов имеют короткий период жизни.* Они быстро разлагаются (например, метаболиты арахидоновой кислоты), или инактивируются ферментами (например, кининаза инактивирует брадикинин), или подвергаются элиминации (например, антиоксиданты очищают организм от токсичных метаболитов кислорода) либо ингибированию (например, регуляторные белки системы комплемента разрушают и подвергают деградации компоненты системы комплемента). Таким образом, существует система, контролирующая и регулирующая эффекты медиаторов.

## Медиаторы клеточного происхождения

### **Вазоактивные амины: гистамин и серотонин**

Гистамин и серотонин, два основных вазоактивных амина, оказывают существенное влияние на кровеносные сосуды. Гистамин и серотонин находятся в клетке в виде молекул и первыми высвобождаются в очаг воспаления.

Тучная клетка, в норме присутствующая в периваскулярной соединительной ткани, является богатейшим источником *гистамина*. Его также содержат базофилы и тромбоциты крови. Гистамин из гранул тучных клеток высвобождается в процессе их дегрануляции в ответ на различные стимулы: (1) физическое повреж-

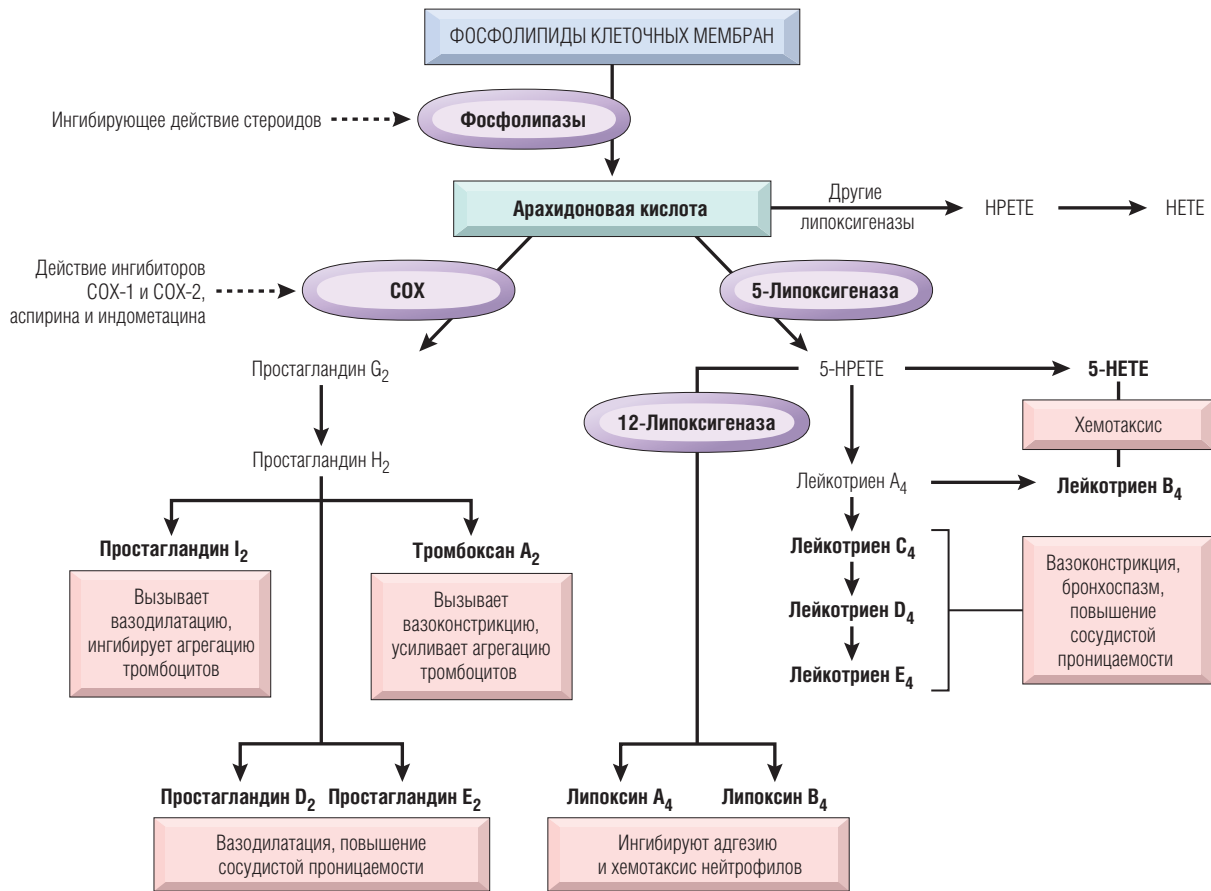
дение (механическую, термическую травму); (2) связывание антител с тучными клетками, что лежит в основе аллергических реакций (см. главу 6); (3) фрагменты компонентов системы комплемента *анафилатоксины* (C3a и C5a); (4) гистамин-высвобождающие белки лейкоцитарного происхождения; (5) нейропептиды (например, субстанцию P); (6) цитокины (IL-1, IL-8). Гистамин вызывает дилатацию артериол и повышает проницаемость венул. Он считается основным медиатором немедленной транзиторной фазы повышения сосудистой проницаемости, при которой в венулах образуются межэндотелиальные пространства (см. ранее). Вазоактивные эффекты гистамина осуществляются через связывание с  $H_1$ -рецепторами на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла [47].

*Серотонин* (5-гидрокситриптамин 5-НТ) — преформированный вазоактивный медиатор с эффектами, схожими с эффектами гистамина. Серотонин присутствует в тромбоцитах и некоторых нейроэндокринных клетках, например в ЖКТ, а также в тучных клетках грызунов, но не у человека. Высвобождение серотонина (и гистамина) из тромбоцитов стимулируется процессом агрегации тромбоцитов после контакта с коллагеном, тромбином, аденозиндифосфатом и комплексом антиген–антитело. Таким образом, реакция высвобождения тромбоцитов, являющаяся ключевой в процессе коагуляции, также приводит к повышению сосудистой проницаемости. Это одна из нескольких связей между коагуляцией и воспалением.

### **Метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины, лейкотриены и липоксины**

Когда клетки активируются различными стимулами, например продуктами микробов и разными медиаторами воспаления, арахидоновая кислота, содержащаяся в мембране, под действием ферментов образует простагландины и лейкотриены. Эти биологически активные липидные медиаторы передают внутриклеточные и внеклеточные сигналы к запуску различных биологических процессов, включая воспаление и гемостаз [48–50].

Арахидоновая кислота является 20-углеродной полиненасыщенной жирной кислотой (5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота), которая содержится в пищевых продуктах или преобразуется из незаменимой жирной кислоты — линолевой. Арахидоновая кислота не находится в клетке в свободном состоянии, а обычно этерифицирована в фосфолипиды мембран. Механические, химические и физические стимулы (например, C5a) высвобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембран под действием клеточных фосфолипаз, в основном фосфолипазы  $A_2$ . Биохимические сигналы участвуют в активации фосфолипазы  $A_2$ , включая повышение содержания цитоплазматического  $Ca^{2+}$  и активацию различных киназ в ответ на внешний стимул [51]. *Эйкозаноиды* (метаболиты арахидоновой кислоты) синтезируются двумя основными классами ферментов: циклооксигеназами (COX) (продуцируют простагландины) и липоксигеназами (продуцируют лейкотриены и липоксины) (рис. 2.11). Эйкозаноиды связываются с G-белок-связанными ре-



**РИС. 2.11** Образование метаболитов арахидоновой кислоты и их роль при воспалении. Не показаны факторы, подавляющие образование лейкотриенов при ингибировании 5-липоксигеназы (например, zileuton) или блокирующие лейкотриеновые рецепторы (например, монтелукаст). COX — циклооксигеназа; HETE — гидроксизйкозатетраеновая кислота; HPETE — гидроперизйкозатетраеновая кислота.

цепторами на клетках различных типов и могут фактически опосредовать каждую фазу воспалительной реакции (табл. 2.5).

**Простагландины.** Простагландины (PG) продуцируются тучными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками и многими другими типами клеток и вовлекаются в местные и системные воспалительные реакции. Простагландины образуются под действием двух COX: конститутивно экспрессированной COX-1 и индуцибельного фермента COX-2. Простагландины распределены на группы в соответствии со структурными свойствами и кодируются буквой (PGD, PGE, PGF, PGG, PGH и др.) и подстрочным номером (например, 1, 2), который указывает на двойные связи в их структуре. Самые важные среди них при воспалительных реакциях — PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> и тромбоксан A<sub>2</sub>, каждый из которых образуется при действии специфического фермента на предшественник во время передачи сигнала. Некоторые из этих ферментов ограничивают распространение ткани. Например, тромбоциты содержат фермент тромбосансинтетазу и основной продукт этих клеток — тромбоксан A<sub>2</sub>, потенциальный агент агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. Тромбоксан A<sub>2</sub> нестабилен и быстро преобразуется в неактивную форму — тромбоксан B<sub>2</sub>.

**ТАБЛИЦА 2.5** Основные воспалительные эффекты эйкозаноидов

| Эффекты                            | Эйкозаноиды  |
|------------------------------------|--|
| Вазодилатация                      | Простагландины I <sub>2</sub> , E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub> , D <sub>2</sub>         |
| Вазоконстрикция                    | Тромбоксан A <sub>2</sub> , лейкотриены C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> |
| Повышение сосудистой проницаемости | Лейкотриены C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>                             |
| Хемотаксис, адгезия лейкоцитов     | Лейкотриены B <sub>4</sub> , 5-HETE  |

HETE — гидроксизйкозатетраеновая кислота.

В сосудистом эндотелии тромбосансинтетаза отсутствует, но присутствует простаглицлиносинтетаза, которая приводит к образованию PGI<sub>2</sub> (простациклина) и его стабильного конечного продукта PGF<sub>1α</sub>. PGI<sub>2</sub> — это вазодилатор и потенциальный ингибитор агрегации тромбоцитов, который еще и заметно увеличивает проницаемость и хемотаксические эффекты других медиаторов. Дисбаланс тромбосана и PGI<sub>2</sub> наблюдается на ранних стадиях тромбообразования в коронарных и

церебральных кровеносных сосудах (см. главу 4).  $PGD_2$  — главный простагландин тучных клеток. Вместе с широко распространенным  $PGE_2$  он вызывает вазодилатацию и повышает проницаемость посткапиллярных венул, таким образом усиливая формирование отека.  $PGF_{2\alpha}$  стимулирует сокращение гладких мышц матки, бронхиального дерева и мелких артериол.  $PGD_2$  является хемоаттрактантом для нейтрофилов.

Простагландины оказывают местное действие, а также участвуют в патогенезе боли и лихорадки при воспалении.  $PGE_2$  обладает гипералгезическим эффектом и делает кожу гиперчувствительной к боли, например при внутривенных инъекциях квазиоптимальных концентраций гистамина и брадикинина. При инфекциях он участвует в развитии цитокин-индуцированной лихорадки (см. далее).

**Лейкотриены.** За продукцию лейкотриенов, которые в основном секретируются лейкоцитами, являются хемоаттрактантами и оказывают влияние на сосуды, отвечают липоксигеназные ферменты. Существует три разные липоксигеназы. Одна из них — 5-липоксигеназа — является основной для нейтрофилов. Этот фермент превращает арахидоновую кислоту в 5-гидроксикозатетраеновую кислоту, которая хемотаксична для нейтрофилов и является предшественником лейкотриенов. Лейкотриен  $V_4$  — потенциальный хемотаксический агент и активатор нейтрофилов, вызывающий агрегацию и адгезию клеток на эндотелии венул, генерацию АФК и высвобождение лизосомных ферментов. Содержащие цистеинил лейкотриены  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  вызывают вазоконстрикцию, бронхоспазм (важно при астме) и повышают сосудистую проницаемость, которая, как при действии гистамина, ограничена в венах. Лейкотриены обладают большим потенциалом, чем гистамин, в увеличении сосудистой проницаемости и вызове бронхоспазма.

**Липоксины.** Липоксины образуются тоже из арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь, но, в отличие от простагландинов и лейкотриенов, являются *ингибиторами воспаления* [45]. Липоксины почти не встречаются в клетках, которые участвуют в синтезе простагландинов и лейкотриенов. При синтезе липоксинов лейкоцит продуцирует предшественники, которые потом путем взаимодействия лейкоцита с тромбоцитом превращаются в липоксины. Основная функция липоксинов — ингибирование мобилизации лейкоцитов и клеточных компонентов воспаления. Липоксины ингибируют хемотаксис нейтрофилов и их адгезию к эндотелию. Имеется обратная зависимость между продукцией липоксинов и лейкотриенов, предполагающая, что липоксины могут быть эндогенными негативными регуляторами лейкотриенов и таким образом принимать участие в разрешении воспаления.

Синтез эйкозаноидов ингибируют многие противовоспалительные лекарственные средства:

- *ингибиторы циклооксигеназ* (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, например индометацин). Они ингибируют обе циклооксигеназы — COX-1 и COX-2 и тем самым подавляют синтез простагландинов. Аспирин

осуществляет этот эффект через необратимое ацетилирование и инактивирование COX. Селективные ингибиторы COX-2 — новый класс лекарственных средств. Поскольку COX-2 индуцируется различными воспалительными стимулами и в норме отсутствует в большинстве тканей, она вызывает научный интерес [52]. COX-1, наоборот, продуцируется в ответ на действие стимула воспалительного процесса и в норме экспрессируется в большинстве тканей. Это различие позволяет предположить, что COX-1 отвечает за продукцию простагландинов, которые вовлечены и в воспалительный ответ, и в функции гомеостаза (например, жидкостный и электролитный баланс в почках, защиту клеток в ЖКТ), тогда как COX-2 генерирует простагландины, которые вовлечены только в воспалительную реакцию. Если эта концепция верна, то селективные ингибиторы COX-2 не должны оказывать токсического действия, присущего неселективным ингибиторам: например, при использовании COX-2 не должны развиваться язвы желудка. Однако эти различия не абсолютны, поскольку, по-видимому, COX-2 участвует в формировании нормального гомеостаза. Клинические исследования выявили, что селективные ингибиторы COX-2 могут повысить риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга, что послужило причиной изъятия с рынка США нескольких препаратов. Повышение риска развития артериального тромбоза при приеме селективных ингибиторов COX-2, вероятно, связано с их способностью снижать синтез эндотелиальными клетками  $PGI_2$  (вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов), не нарушая COX-1-опосредованную продукцию тромбоцитами тромбосана  $A_2$  (важного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора). В соответствии с этой гипотезой, селективное ингибирование COX-2 нарушает баланс продукции тромбосана и вызывает тромбоз сосудов, особенно у лиц, имеющих и другие факторы риска развития тромбоза [50, 53];

- *ингибиторы липоксигеназ.* Нестероидные противовоспалительные средства не действуют на 5-липоксигеназу, поэтому были разработаны другие ингибиторы этого ферментного пути. Фармакологические средства, ингибирующие продукцию лейкотриенов (например, zileuton) или блокирующие лейкотриеновые рецепторы (например, монтелукаст), очень эффективны при лечении астмы;
- *кортикостероиды.* Эти мощные противовоспалительные средства могут действовать через редуцирование транскрипции генов, которые кодируют COX-2, фосфолипазу  $A_2$ , провоспалительные цитокины (например, IL-1 и TNF) и iNOS.

Другой подход к контролю воспалительного ответа заключается в модификации захвата и уровня липидов