

# Местные гормоны. Их участие в воспалительных иммунных реакциях

Подготовила : Дарчиашвили Т.И.  
Проверила: Карева Е.Н.

Кафедра молекулярной фармакологии МБФ  
РГМУ

# Воспаление

- Совокупность реакций, сопровождаемых активацией факторов (молекул) иммунной системы, увеличением проницаемости сосудов и миграцией клеток в очаг инфекции или поражения.

# Местные (тканевые) гормоны

- В отличие от классических гормонов **тканевые гормоны** действуют только на ткани, находящиеся в тесном контакте с секреторными клетками. Тканевые гормоны достигают клеток-мишеней не за счет кровотока, а с помощью обычной диффузии в межклеточном матриксе.

# Местные гормоны

- Вазоактивные кинины (брадикинин, каллидин и др.)
- Простагландины (эйказаноиды)
- Гистамин
- Серотонин
- Специфические факторы роста эпителиальной, эндотелиальной, костной, нервной ткани
- ЧАСТИЧНО ЦИТОКИНЫ

# Кинины

- Небольшие полипептидные молекулы, которые обладают многими свойствами, включающими сокращение или расслабление гладких мышц, повышение сосудистой проницаемости и генерирование боли

# Группы кининов

- 1) Брадикинин
- 2) Кинины животного происхождения
- 3) Лейкокинины

# Брадикинины

- Являются небольшими пептидами (9-11 аминокислот), высвобождающимися из исходных молекул кининогенов протеиназами (калликреинами). Они обладают уникальной способностью повышать сосудистую проницаемость, вызывая при этом расширение артериол и сужение вен. Т.о. кинины облегчают переход жидкости из сосудистого русла во внесосудистое пространство.

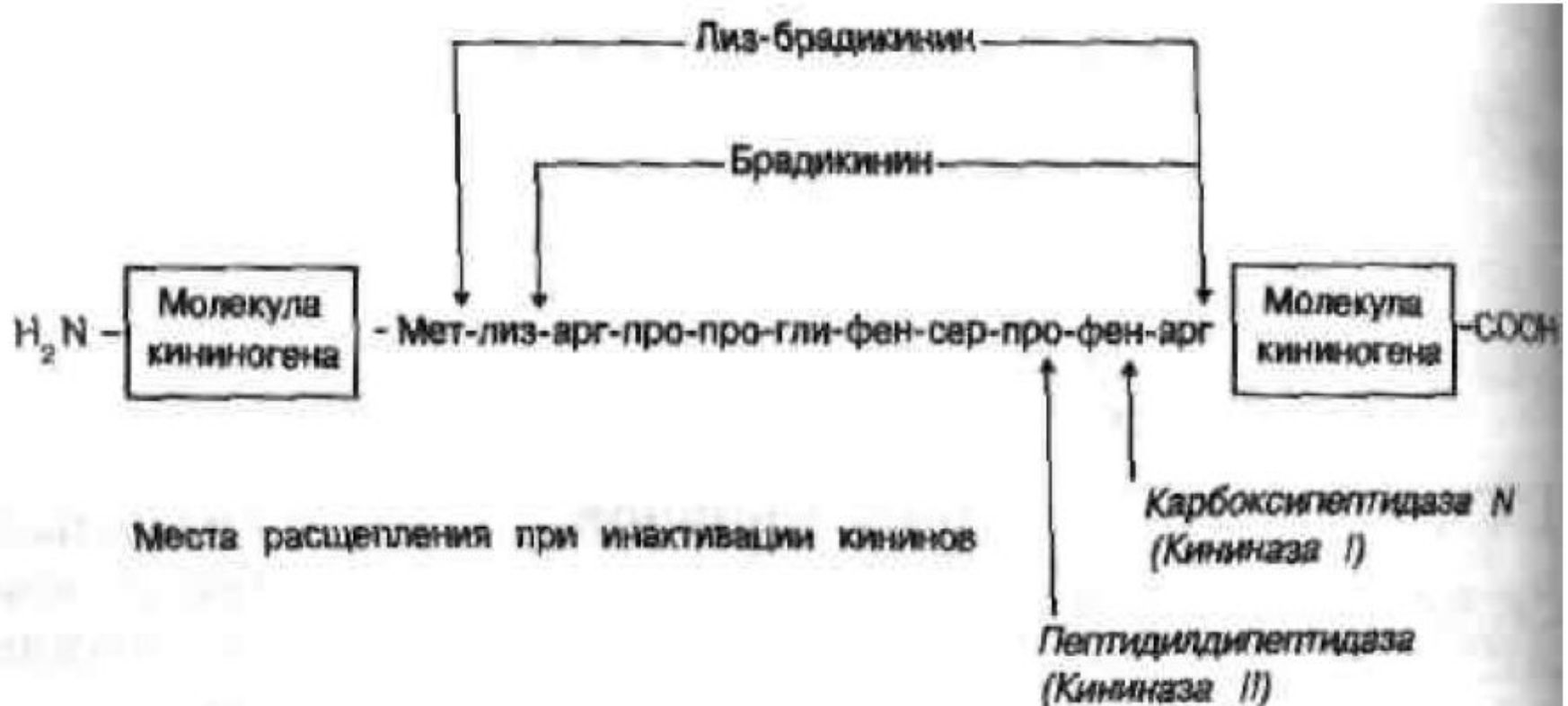
# Структура брадикининов

- Имеют общую С-концевую последовательность, и их инактивация происходит в результате удаления одной С-концевой аминокислоты (карбоксипептидазой N, или кининазой I) или двух аминокислот (пептидилдипептидазой, или кининазой II). Брадикинин отщепляется от исходной молекулы кининогена калликреинами плазмы.



# Структура брадикининов

Места расщепления при образовании кининов



# Калликреины

-это трипсиноподобные протеиназы серина, которые обнаруживаются во многих органах:

- в поджелудочной железе
- почках
- толстом кишечнике
- коже
- крови

# Калликреиновые системы

- Калликреин-фактор Хагемана
- Тканевая капиллярная система

Это разные и не связанные между собой ферменты

**Таблица 12.** Плазменный и тканевой калликреин: сравнительные данные

|                                    | Плазменный калликреин               | Тканевой калликреин                             |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Приблизительная молекулярная масса | 85 000                              | 40 000  |
| Концентрация в плазме, мкг/мл      | 50                                  | < 1   |
| Распределение                      | Кровь<br>Внесосудистое пространство | Почки<br>Поджелудочная железа<br>Слюнные железы |
| Кининогеновый субстрат             | Высокомолекулярный кининоген        | Низко- и высокомолекулярный кининоген           |
| Образующийся кинин                 | Брадикинин                          | Лиз-брадикинин                                  |

# Тканевые калликреины

- Высвобождают лиз-брадикинин из кининогенов, а их физиологическая роль, возможно, заключается в контроле движения жидкости из сосудистого русла в экзокринные железы и почки. Активирует гормоны и р-фактор роста нервов посредством расщепления прогормона при секреции. Калликреин мочи активирует проренин.

# Калликреиновая система плазмы

Активация плазменного прекалликриена фактором Хагемана происходит при наличии отрицательно заряженной поверхности. Многие отрицательно заряженные вещества могут служить поверхностью, на которой облегчается взаимодействие и активация фактора Хагемана и прекалликриена.

# Отрицательно заряженные вещества

- Гликозаминогликаны
- Бактериальные липополисахариды
- Гломерулярная базальная мембрана
- Коллагены
- Эластины
- Кристаллы уратов натрия

**Они могут появляться или выделяться при воспалении, облегчая тем самым активацию факторы Хагемана**

# Возможные пути активации системы фактора Хагемана





# Клеточные ферменты

- Базофилы и тучные клетки при активации анти-IgE антителами или антигеном выделяют фермент (протеиназа серина), способствующий образованию кинина из кининогена. Это обеспечивает прямую связь между аллергией и образованием кинина.

# Кининаза II

(ангиотензинконвертирующий фермент)

- Металлофермент, содержащий цинк
- Пептидидипептидаза с молекулярной массой примерно 150000
- Отщепляет две С-концевые аминокислоты (фен-арг) от брадикининов, инактивируя их.
- Активный фермент локализуется на люминальной поверхности эндотелиальных клеток

# Кининаза II

## (ангиотензинконвертирующий фермент)

- Примерно половина киназы II находится в легких, которые в связи с этим являются главным местом метаболизма кининов
- Также отщепляет две С-терминальные аминокислоты от ангиотензина I, превращая его в ангиотензин II (мощный сосудосуживающий пептид)
- Аффинитет кининов к ферменту в 100 раз выше, чем у ангиотензина I => брадикинин может и косвенно влиять на сосудистый тонус, успешно конкурируя с ангиотензином I за фермент

# Кининаза I (карбоксипептидаза N, инактиватор анафилатоксина)

- Металлофермент, содержащий цинк
- Молекулярная масса около 300000
- Присутствует в плазме в концентрации 30-40 мкг/мл
- Отщепляет С-концевые основные аминокислоты у некоторых биологически активных пептидов – брадикинина, лиз-брадикинина, фибринопептидов, С3а, С4а и С5а.
- Карбоксипептидаза N является главным инактиватором и С3а, С4а и С5а в плазме, но кинины инактивируются ею значительно медленнее.

# Фармакологические эффекты кининов

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки;
- расширение большинства артериальных сосудов (гипотензия)
- увеличение органного кровотока (особенно в легких, мозге, мышцах)
- сокращение гладкой мускулатуры вен;
- увеличение сосудистой и клеточной проницаемости;
- участие в развитии местной и центральной болевой реакции, активация ноцицептивных окончаний в коже и висцеральных оболочках.
- Стимулируют пролиферацию различных типов клеток *in vivo* и *in vitro*, включая тимоциты.

# Действие кининов на кровеносные сосуды

Частично осуществляется через метаболизм арахидоновой кислоты. Взаимодействие кининов с рецепторами клеточной поверхности приводит к активации ацилгидролаз ( фосфолипазы A<sub>2</sub>), которые высвобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов. По-видимому, кинины влияют и на другие этапы метаболического пути арахидоновой кислоты, т.к. они избирательно увеличивают образование ПГЕ (вазодилетатор) в артериях и ПГФ (вазоконстриктор) в венах. Такое различие обусловлено активацией ПГЕ 9-кеторедуктазы кининами в венах

# Влияние кининов на сосудистую проницаемость

Осуществляется на уровне посткапиллярных венул (было установлено при электронной микроскопии и радиоизотопных исследованиях). Увеличение проницаемости может быть связано с сокращением эндотелиальных клеток и расширением межклеточных сочлений. Этот процесс требует энергии и опосредуется постогландами.

- Другие медиаторы (такие, как гистамин), участвующие в воспалительном процессе, могут сильно изменить нормальную реакцию клеток на брадикинин. Поэтому эффекты брадикинина при воспалении нельзя рассматривать изолированно : здесь следует учитывать сложную сеть взаимодействующих медиаторов.



# Физиологические эффекты КИНИНОВ

- Брадикинин в ССС оказывает прямое действие на сердечную мышцу, вызывает расширение артерий и сужение вен, увеличивается число функционирующих капилляров и повышает проницаемость сосудов.
- Брадикинин оказывает не прямое влияние через выделение КА и через нервные рефлекс, регулирующие частоту сердечных сокращений и сосудистый тонус
- Бывают подобные эффекты в легких, включая бронхосуживающее действие
- Кинины влияют также на метаболизм мышц, репродуктивные органы, функцию ЖКТ и ЦНС

# Кининовые рецепторы и сопряжение рецептор-эффектор

- Брадикинин связывается со специфическими мембранными рецепторами и оказывает влияние на клеточном уровне через одну или несколько биохимических передающихся систем, которые подобны или даже идентичны системам, участвующим в действии других гормонов.

- У многих типов клеток БК активирует фосфолипазу C, что приводит к образованию инозитолфосфатов и диацилглицеринов из мембранных фосфолипидов. Эти вторичные передатчики. Эти вторичные передатчики вызывают соответственно выделение кальция и активацию протеинкиназы C, а многие эффекты БК, например сокращение гладких мышц, вероятно, является результатом данного процесса.
- БК во многих тканях вызывает активацию фосфолипазы A<sub>2</sub>, что приводит к образованию арахидоновой кислоты и различных эйкозаноидов. Многие эффекты БК ослабляются препаратами, подавляющими метаболизм арахидоновой кислоты .

- Для получения антагонистов БК необходимо произвести модификации – замещение ароматической D-аминокислотой, например D-фен. Эта единичная модификация превращает БК в частичный агонист, эффективность которого зависит от используемой тест-системы. Последующие модификации приводят к образованию чистых антагонистов. Они блокируют все эффекты БК без определенного уменьшения реакций на другие пептиды.
- Антагонисты БК имеют значительную клиническую ценность, поскольку БК являются медиаторами ряда реакций при воспалении (особенно возникновения боли, повышения сосудистой проницаемости и увеличения эпителиальной секреции).