

В. Н. Залесский
Н. В. Великая
С. Т. Омельчук

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

в профилактике и лечении хронических
неинфекционных (в том числе опухолевых)
заболеваний человека

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БИОАКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ



NK
PUBLISHERS

В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

**В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ
(В ТОМ ЧИСЛЕ ОПУХОЛЕВЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЗАЩИТНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ БИОАКТИВНЫХ
КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ

Винница
Нова Книга
2014

УДК 613.2
ББК 53.51
3-23

Рекомендовано к печати ученым советом медицинского факультета № 4 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца (протокол № 8 от 10.04.2014 г.)

Авторы:

Залесский В. Н., Великая Н. В., Омельчук С. Т.

Рецензенты:

М. П. Гулич, д-р мед. наук, с.н.с, заведующая лабораторией гигиены питания ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А. М. Марзеева НАМН Украины».

Л. А. Стаднюк, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии и гериатрии НМАПО им. П. Л. Шупика МЗ Украины, лауреат Государственной премии Украины.

Литературный редактор *Г. Соловьева*

Художественный редактор *Г. Мазепа*

Залесский В. Н.

3-23 Противовоспалительное питание в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи : монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук. — Винница : Нова Книга, 2014. — 736 с.

ISBN 978-966-382-526-7

В монографии обобщены результаты исследований по проблеме противовоспалительного питания. Рассмотрены молекулярные защитные механизмы противовоспалительной активности биоактивных компонентов пищи. Выявлены молекулярные мишени действия противовоспалительных ингредиентов продуктов питания для оптимизации влияния фитосоединений в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека.

Книга может быть рекомендована врачам, диетологам, а также специалистам смежных специальностей: кардиологам, онкологам, терапевтам, ревматологам, эндокринологам, гериатрам, студентам, интернам, клиническим ординаторам лечебных, медико-профилактических факультетов медицинских вузов.

Все названия продуктов являются зарегистрированными торговыми марками соответствующих фирм. Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме, если на это нет письменного разрешения авторов.

УДК 613.2
ББК 53.51

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ. Роль ранних защитных реакций воспалительного ответа в условиях адаптации тканей к стрессу	16

ЧАСТЬ 1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ИНФЛАММАГЕНЕЗА

Глава 1. Исторические аспекты изучения молекулярных механизмов иммунорегуляции воспалительного ответа	33
Глава 2. Иммунологический гомеостаз: ключевая роль молекулярного паттерна, связанного с фазой разрешения острого воспаления (RAMP)	37
Глава 3. Молекулярно-клеточные механизмы иммуновоспалительного ответа с участием инфламмасом, микрочастиц крови и малых рибонуклеаз	50
Глава 4. Митохондрия — основное звено воспалительного ответа: важная роль органелл в качестве интегратора метаболического стресса и активатора NLRP3 инфламмасом	105
Глава 5. Резолвины и протектины — новые медиаторы воспаления, ингибиторы воспалительного ответа и промоторы его разрешения	111
Глава 6. Апоптоз — физиологический регулятор воспалительного ответа (роль катепсинов в качестве модуляторов клеточной гибели: клиренс апоптотирующих клеток в механизме регуляции элиминации апоптотических телец в фазе разрешения)	119
Глава 7. Окислительный стресс и воспалительный ответ: роль сигнальной системы Nrf2/ARE в регуляции развития и разрешения воспаления	131
Глава 8. Метаболический дисбаланс при стрессе: роль PPARs (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) при воспалительном ответе, ожирении и инсулинорезистентности	136
Глава 9. Фундаментальная роль сосудистого эндотелия в регуляции процесса разрешения острой фазы воспаления	145
Глава 10. Роль фактического питания при дисрегуляции воспалительного ответа на стресс, депрессию и нарушения настроения	155

ЧАСТЬ 2. ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Глава 11. Инфламмагенные механизмы инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа	164
Глава 12. Артериальная гипертензия и иммунное воспаление: ЦНС-иммунное взаимодействие в регуляции артериального давления (нейрогенная гипертензия)	173
Глава 13. Инфаркт миокарда и иммунное (неспецифическое) воспаление: продукты разрушения неклеточного матрикса — регуляторы	

	воспалительного ответа и репаративных событий в очаге инфарктирования.	17
Глава 14.	Нейрогенный воспалительный ответ и дисфункция сердечно-сосудистой системы при гипомагнемии.	18
Глава 15.	Злокачественные новообразования и дисрегуляция иммунновоспалительного ответа. Молекулярные основы воспалительного ответа при раке.	19
Глава 16.	Механизмы эпигенеза: влияние эпигенетического регулирования на особенности развития ускоренного старения и предрасположенности к возраст-зависимым заболеваниям. Эпигенетические механизмы воспалительного ответа.	20
Глава 17.	Ревматоидный артрит и ускоренное развитие атеросклероза: провоспалительные цитокины как терапевтические мишени лечебных воздействий, направленных на редукцию сердечно-сосудистых факторов риска при хронических воспалительных заболеваниях в условиях поддержания иммунновоспалительного континуума.	20
Глава 18.	Молекулярные механизмы воспалительного ответа при табакокурении.	21
Глава 19.	Аутовоспаление: механизмы аутовоспалительного ответа при подагре.	22
Глава 20.	Фруктозо-индуцированное воспаление низких градаций.	24

ЧАСТЬ 3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МИШЕНЬ-ЗАВИСИМЫЕ АНТИИНФЛАММАГЕННЫЕ СВОЙСТВА БИОАКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

ВВЕДЕНИЕ	24
Глава 21. Онкопротекция	25
21.1. Молекулярные механизмы влияния биоактивных компонентов пищи (полифенолов, генистеина и изотиоцианата) на эпигеном: нутриент-опосредованная модуляция метилирования ДНК.	2
21.2. Действие нутриентов, входящих в состав специй: их потенциальная роль в супрессии воспалительного ответа и канцерогенеза.	2
21.3. Особенности таргетной химиопрофилактики рака биоактивными фитокомпонентами продуктов питания с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.	2
21.4. Пчелиный мед и прополис — продукты пчеловодства: противоопухолевые иммуномодуляторы с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.	2
21.5. Новые противовоспалительные лекарственные фитосоединения аюрведической медицины с цитотоксическим действием для профилактики и лечения хронических (в том числе онкологических) заболеваний.	2
21.6. Зеленый чай: антиоксидантные и противовоспалительные эффекты полифенолов в профилактике рака.	2
21.7. Таргетирование нутриентами растительных продуктов питания (брокколи, куркума, томаты, чай, виноград, слива, арахис) сигнальных каскадов раковых стволовых клеток в условиях иммунновоспалительного окружения — современная основа химиопрофилактики и терапии опухолей.	3
21.8. Женьшень: онкохимиопрофилактическое, противоопухолевое,	

противовоспалительное и антиоксидантное действие биоактивных компонентов «корня жизни»	307
21.9. Съедобные ягоды (черника, голубика, клюква, земляника, малина и другие): геномстабилизирующий, антиоксидантный, противовоспалительный и противоопухолевый потенциал фитосоединений — флавоноидов, антоцианинов и полифенолов	311
21.10. Современные нанобиотехнологии в нутрициологии: развитие наносистем доставки куркумина и других биокомпонентов пищи растительного происхождения для профилактики рака	318
Глава 22. Кардиопротекция	326
22.1. Продукты питания, содержащие антиоксидантные соединения, и атеросклероз	326
22.2. Роль жирных кислот в иммунной защите	346
22.3. Полифенолы пищевых продуктов и Многозвенной механизм их противовоспалительной активности	352
22.4. Ресвератрол красного виноградного вина: противовоспалительные, иммуномодулирующие, кардиопротективные и другие свойства	357
22.5. Рыбий жир: антиатерогенные и противовоспалительные реакции при внутрибляшечном неоангиогенезе	404
22.6. Изофлавоны сои: защитные эффекты в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы	412
22.7. Кофе, шоколад и ишемическая болезнь сердца	418
22.8. Нутритивный (постпрандиальный) окислительный стресс: его взаимодействие с хроническими неинфекционными заболеваниями и пути его нутриент-ассоциированной стратификации	427
Глава 23. Нейропротекция	431
23.1. Природные растительные продукты, их биоактивные компоненты как ингибиторы нейротоксических медиаторов и их роль в контроле нейровоспалительного ответа при нейродегенеративных заболеваниях	431
23.2. Куркумин препятствует развитию статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса в ЦНС при старении	438
23.3. Морские водоросли: особенности контроля процессов нейровоспаления, нейротоксичности и нейропротекции	443
23.4. Роль пряностей в контроле нейровоспаления при заболеваниях ЦНС	447

ЧАСТЬ 4. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КУЛЬТУРНЫХ И ДИКОРАСТУЩИХ РАСТЕНИЙ, УПОТРЕБЛЯЕМЫХ В ПИЩУ

ВВЕДЕНИЕ	454
Глава 24. Пищевые растения и их лекарственное использование	455
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. (Концепция иммуновоспалительного континуума в объединенной теории болезней: нутриент-ассоциированный контроль воспаления низких градаций)	473
ПРИЛОЖЕНИЯ:	
Приложение 1	479

Приложение 2	484
Приложение 3	497
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	493
Список литературы к главе 1	494
Список литературы к главе 2	495
Список литературы к главе 3	504
Список литературы к главе 4	52
Список литературы к главе 5	52
Список литературы к главе 6	52
Список литературы к главе 7	53
Список литературы к главе 8	53
Список литературы к главе 9	53
Список литературы к главе 10	54
Список литературы к главе 11	54
Список литературы к главе 12	55
Список литературы к главе 13	55
Список литературы к главе 14	55
Список литературы к главе 15	56
Список литературы к главе 16	57
Список литературы к главе 17	57
Список литературы к главе 18	58
Список литературы к главе 19	58
Список литературы к главе 20	59
Список литературы к главе 21	60
К п. 21.1	60
К п. 21.2	60
К п. 21.3	61
К п. 21.4	62
К п. 21.5	62
К п. 21.6	63
К п. 21.7	63
К п. 21.8	64
К п. 21.9	64
К п. 21.10	65
Список литературы к главе 22	65
К п. 22.1–22.3	65
К п. 22.4–22.8	67
Список литературы к главе 23	70
К п. 23.1	70
К п. 23.2	70
К п. 23.3	71
К п. 23.4	71
Список литературы к главе 24	72
Список литературы к заключению	72
Список литературы к приложениям	72
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	73

.....	484
.....	491
.....	493
.....	494
.....	495
.....	504
.....	521
.....	523
.....	525
.....	532
.....	536
.....	539
.....	545
.....	548
.....	553
.....	556
.....	559
.....	562
.....	572
.....	576
.....	583
.....	588
.....	597
.....	604
.....	604
.....	608
.....	614
.....	621
.....	628
.....	632
.....	636
.....	644
.....	647
.....	650
.....	654
.....	654
.....	672
.....	702
.....	702
.....	709
.....	712
.....	715
.....	720
.....	727
.....	728
.....	735

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Английский алфавит

AA	<i>Arachidonic Acid</i>	Арахидоновая кислота
ACAT	<i>Acyl-Coenzyme A Acyltransferase</i>	Ацил-коэнзим А ацетилтрансфераза
ACC	<i>Acyl-Coenzyme A Carboxylase</i>	Ацетил-коэнзим А карбоксилаза
ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>	Ангиотензинпревращающий фермент
Ach	<i>Acetylcholine</i>	Ацетилхолин
Ach E	<i>Acetylcholinesterase</i>	Ацетилхолинэстераза
AD	<i>Alzheimer's Disease</i>	Болезнь Альцгеймера
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i>	Аденозиндифосфат
ADRs	<i>Adrenoreceptors</i>	Адренергические рецепторы
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>	Конечные продукты гликирования
AITC	<i>Acetyl isothiocyanate</i>	Ацетилизотиоцианат
Akt		Общее название ферментов семейства протеинкиназ
ALS	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>	Амиотрофический латеральный склероз
AMP	<i>Adenosine Monophosphate</i>	Аденозинмонофосфат (АМФ)
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>	АМФ-активирующая протеинкиназа
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>	Активирующий белок
Apaf-1	<i>Apoptotic Peptidase Activating Factor-1</i>	Апоптоз-индуцирующий фактор-1
APCs	<i>Antigen-Presenting Cells</i>	Антигенпрезентирующие клетки
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>	Прекурсор амилоидного белка
ARE	<i>Antioxidant-Responsive Element</i>	Антиоксидант-респонсивный элемент
ASK1	<i>Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1</i>	Киназа, регулирующая сигнал апоптоза
ATLs	<i>Aspirin-Triggered Lipoxins</i>	Аспирин-триггеризированные липоксины
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>	АТФ (аденозинтрифосфат)
ATRA	<i>All Trans-Retinoic Acid</i>	Транс-ретиновая кислота
Bad		Специфические белки, принимающие участие в регуляции апоптоза
Bak		
Bax		
Bim		
Bid		
BIP	<i>Binding Immunoglobulin Protein</i>	Белок, связывающийся иммуноглобулином

cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>	Циклический аденозинмонофосфат (ЦАМФ)
CAPS CAPS- синдром	<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome</i>	Криопирин-ассоциированный периодический синдром
CCL CXCL	<i>CC Chemokine Ligands</i>	СС лиганды хемокина
CCR- (1, 5, 7, 10) CCLR- (2) CXCR- (1, 2, 4, 10)	<i>CC Chemokine Receptors</i>	СС рецепторы хемокина
CD	<i>Cluster Of Differentiation</i>	Кластер дифференциации
cGMP	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>	Циклический гуанозинмонофосфат
CHD/ИБС	<i>Coronary Heart Disease</i>	Ишемическая болезнь сердца
ChREBP	<i>Carbohydrate Responsive Element-Binding Protein</i>	Углеводный регуляторный элемент при-соединяющего белка
CK	<i>Casein Kinase</i>	Казеинкиназы
CLEC4E	<i>C-Type Lectin 4E</i>	Лектин 4E (С-тип)
COMT	<i>Catechol-O-Methyltransferase</i>	Катехол-орто-метилтрансфераза
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	Хроническое обструктивное заболевание легких
COX	<i>Cyclooxygenase</i>	Циклооксигеназа
CPP	<i>Calcium Pyrophosphate Dihydrate</i>	Дигидрат кальция пирофосфата
CPPD	<i>Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystals</i>	Кристаллы дигидрата кальция пирофосфата
CPT1	<i>Carnitine Palmitoyltransferase 1</i>	Карнитин пальмитоилтрансферазы-1
CREB	<i>cAMP Response Element-Binding Protein</i>	Белок, связывающийся с cAMP-зависимым элементом
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>	С-реактивный белок
CSCs	<i>Cancer Stem Cells</i>	Раковые стволовые клетки
CYP	<i>Cytochrome</i>	Общее название ферментов семейства цитохром P450
CA	<i>Caffeic Acid</i>	Кофейная кислота
CAPE	<i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i>	Фенетилловый эфир кофейной кислоты
CC	<i>C Chemokines</i>	С хемокины
DAMP, DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Pattern(s)</i>	Ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн
DC	<i>Dendritic Cells</i>	Дендритные клетки
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>	Докозагексаеновая кислота

аденозинмонофосфат	DHF	<i>Dihydrofolate</i>	Дигидрофолат
ассоциированный периодический синдром	DMC	<i>Demethoxycurcumin</i>	Диметоксикуркумин
гемокина	DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>	Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)
гемокина	DNMT	<i>Deoxyribonucleic Acid Methyltransferase</i>	ДНК-метилтрансфераза
	DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>	Докозагексаеновая кислота
	EC	<i>Endotheliocyte</i>	Эндотелиоцит
	ECM	<i>Extracellular Matrix</i>	Экстраклеточный матрикс, внеклеточный матрикс
	EGCG	<i>Epigallocatechin Gallate</i>	Эпигаллокатехингаллат
дифференциации	EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>	Эпидермальный фактор роста
гуанозинмонофосфат	eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>	Эндотелиальная NO-синтаза
болезнь сердца	EPA	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>	Эйкозопентаеновая кислота
регуляторный элемент прищипывающего белка	ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>	Эндоплазматический ретикулум
иназы	ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>	Внеклеточная сигнал-регулируемая киназа
E (C-тип)	ET-1	<i>Endothelin-1</i>	Эндотелин 1
орто-метилтрансфераза	ETA	<i>Eicosatetraenoic Acid</i>	Эйкозатетраеновая кислота
обструктивное заболевание	FAD	<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>	Флавинадениндинуклеотид
геназа	FADD	<i>Fas-Associated Protein With Death Domain</i>	Белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора
кальция пиродифосфата	FAS	<i>Fatty Acid Synthase</i>	Синтаза жирных кислот
дигидрата кальция пиродифосфата	FCAS	<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>	Семейный холодовой аутовоспалительный синдром
пальмитоилтрансферазы-1	FFA	<i>Free Fatty Acid</i>	Свободная жирная кислота
связывающийся с cAMP-зависимым элементом	FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>	Фактор роста фибробластов
белок	FMF	<i>Familial Mediterranean Fever</i>	Семейная средиземноморская лихорадка
стволовые клетки	FMO	<i>Flavin-Containing Monooxygenase</i>	Флавиносодержащая моноаминоксигеназа
название ферментов семейства цитохрома P450	Fos		Белки семейства транскрипционных факторов
кислота	GCL	<i>Glutamate Cysteine Ligase</i>	Глутаматцистеинлигаза
эфир кофейной кислоты	GLUT	<i>Glucose Transporter</i>	Транспортер глюкозы
	GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>	Гранулоцит-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор
с повреждением мозгового паттерна	GPCR	<i>G Protein Coupled Receptor</i>	G-белок сопряженные рецепторы
клетки	GRK	<i>G Protein-Coupled Receptor Kinase</i>	G-белок-присоединенная рецепторная киназа
гексаеновая кислота	GST	<i>Glutathione S-Transferase</i>	Глютатион S-трансфераза

HDAC/ HDACs	<i>Histone Deacetylase(s)</i>	Гистоновая(ые) деацетилаза(ы)
HDL / ЛПВП	<i>High-Density Lipoprotein</i>	Лipoprotein высокой плотности
HeLa- клетки	<i>Henrietta Lacks</i>	линия «бессмертных» клеток, используемая в научных исследованиях. Была получена из раковой опухоли шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс (англ. Henrietta Lacks)
HETE	<i>Hydroxyeicosatetraenoic Acid</i>	Гидроксиэйкозатетраеновая кислота
HIDS	<i>Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome</i>	(hyper-IDS)-синдром
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i>	Гипоксия-индуцирующий фактор
HIV/ВИЧ	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>	Вирус иммунодефицита человека
HLA	<i>Human Leukocyte Associated Antigen</i>	Человеческий лейкоцитарный антиген
HMGB1	<i>High Mobility Group Box 1</i>	Высокомобильный гомеобоксный белок-1
HO- (1, 2, 3)	<i>Heme Oxygenase</i>	Гемоксигеназа
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i>	Белки теплового шока
hTERT	<i>Human Telomerase Reverse Transcriptase</i>	Теломеразная обратная транскриптаза (человека)
HTR	<i>5-Hydroxytryptamine Receptor</i>	Гидрокситриптаминный (серотониновый) рецептор
HTT	<i>5-Hydroxytryptamine Transporter</i>	Серотониновый транспортер
IAP	<i>Intracisternal A Particle</i>	Вставочный ретровирусный элемент
IAPP	<i>Islet Amyloid Polypeptide</i>	В-клеточный амилоид
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>	Молекула клеточной адгезии
ICE	<i>Interleukin-1 beta-converting Enzyme</i>	Интерлейкин-1-бета-превращающий фермент
IFN	<i>Interferon</i>	Интерферон
IGF1	<i>Insulin-Like Growth Factor 1</i>	Инсулиноподобный фактор роста 1
IKK	<i>I-kappa B Kinase</i>	I κ b-киназа
IL/ИЛ	<i>Interleukins</i>	Интерлейкины
IL-1R	<i>Interleukin-1 Receptor</i>	Рецептор, связывающий интерлейкин 1
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>	Индукцибельная синтаза оксида азота
IRAK	<i>IL-1 Receptor-Associated Kinase</i>	ИЛ-1 рецептор-ассоциированная киназа
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>	Субстрат инсулинового рецептора-1
JNK	<i>Jun N-Terminal Kinase</i>	Jun N-терминальная киназа
K_{ATP}	<i>ATP-Sensitive K⁺ Channels</i>	АТФ-чувствительные калиевые каналы
LA	<i>Linoleic Acid</i>	Линолевая кислота
LDL R	<i>Low Density Lipoprotein Receptor, LDL Receptor</i>	Рецептор липопротеинов низкой плотности

(ые) деацетилаза(ы)
 белок высокой плотности
 «неумертных» клеток, исполь-
 зованных в научных исследованиях. Была
 получена из раковой опухоли шейки
 матки по имени Генриетта
 Лакс (Henrietta Lacks)
 азототетраеновая кислота
 синдром
 индуцирующий фактор
 дефицита человека
 лейкоцитарный антиген
 гомеобоксный
 астаза
 шока
 обратная транскриптаза
 триптаминный (серотонино-
 рецептор
 новый транспортер
 ретровирусный элемент
 амилоид
 клеточной адгезии
 кин-1-бета-
 фермент
 он
 подобный фактор роста 1
 а
 кины
 связывающий интерлейкин 1
 альная синтаза оксида азота
 ептор-ассоциированная киназа
 инсулинового рецептора-1
 минимальная киназа
 ствительные калиевые каналы
 я кислота
 липопротеинов низкой

LDL, LDLs

Low-Density Lipoprotein

Липопротеид(ы) низкой плотности

LKts

Leukotrienes

Лейкотриены

LOX

Lipoxygenase

Липоксигеназа

LPS

Lipopolysaccharide

Липополисахариды

LRR

Leucine-Rich Repeat

Лейцин-обогащенный повторный
протеин

LRRK

Leucine-Rich Repeat Kinase

LRR-киназа

LSP-1

Leukocyte Specific Protein-1

Лейкоцит-специфический белок-1

LXs

Lipoxins

Липоксины

MAPK

Mitogen-Activated Protein Kinase

Митоген-активированная(ые)
протеинкиназа(ы)

**(MAP-
киназы)**

MCP-1

Monocyte Chemoattractant Protein 1

Моноцитарный хемоаттрактантный
белок 1

M-CSF

Macrophage Colony Stimulating Factor

Макрофагальный колониестимулирую-
щий фактор

MHC

Major Histocompatibility Complex

Главный комплекс гистосовместимости

MIP

Macrophage Inflammatory Protein

Воспалительный белок макрофагов

miRNA

MicroRNA Precursor Family

Малые РНК

microRNAs

MLCK

Myosin Light Chain Kinase

Киназа легких цепей миозина

MMP

Matrix Metalloproteinases

Матриксные металлопротеиназы

MMPs

MRP

Multidrug Resistance-Associated Protein

Белок, ассоциированный с множествен-
ной лекарственной устойчивостью (ле-
карственно-устойчивый белок)

MS

Multiple Sclerosis

Рассеянный склероз

MSU

Monosodium Urate

Мононатрия урат

MTHF

5,10-Methylenetetrahydrofolate

Метилтетрагидрофолат

MWS

Muckle – Wells Syndrome

Синдром Макла – Уэлса

NAC

N-Acetyl-L-Cysteine

N-ацетилцистеин

NADH

Nicotinamide Adenine Dinucleotide

Никотинамид аденин динуклеотид

**NADP/
НАДФ**

*Nicotinamide Adenine Dinucleotide-
Phosphate*

Никотинамидадениндинуклеотид-фосфат

NAIP

Neuronal Apoptosis Inhibitor Protein

Нейрональный антиапоптозный белок

NALP

N-Acetyltransferase 2

Инфламмосомы

NAT2

N-Acetyltransferase 2

N-ацетилтрансфераза 2

NFAT

Nuclear Factor Of Activated T Cells

Ядерный фактор активации
Т-лимфоцитов

NF-κB

Nuclear Factor kappa B

Ядерный фактор κB

NIK	<i>NF-κB-inducing kinase</i>	NF- κ B-индуцированная киназа
NK	<i>Natural Killer Cells</i>	Естественные (природные) клетки-киллеры
NKT	<i>Natural Killer T-Cells</i>	Естественные (природные) Т-клетки-киллеры
NLR	<i>NOD-Like Receptor (s)</i>	NOD-подобный(е) рецептор(ы)
NLRs		
NLRP	<i>NOD-LRP and Pysin Domain-Containing Protein</i>	NOD-LRP и пиринсодержащий домен
NMDA рецепторы	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>	N-метил-D-аспаратат-рецепторы
nNOS	<i>Neuronal Nitric Oxide Synthase</i>	Нейрональная NO-синтетаза
NO	<i>Nitric Oxide</i>	Оксид азота
NOD	<i>Nucleotide-Binding Oligomerization-Domain</i>	Нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации
NOMID	<i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>	Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>	Синтаза (синтетаза) оксида азота
NOX	<i>NADPH Oxidase</i>	NADPH-оксидаза
NPD1	<i>Neuroprotectin D1</i>	Нейропротектин D1
NQO1	<i>NADH quinone oxidoreductase 1</i>	NADH хиноновая оксиредуктаза 1
Nrf	<i>NF-E2-Related Factor</i>	Условное название группы факторов ядерной транскрипции
oxLDL	<i>Oxidized Low-Density Lipoprotein</i>	Окисленные ЛПНП
oxPL	<i>Oxidized Phospholipids</i>	Окисленные фосфолипиды
PAF	<i>Platelet-Activating Factor</i>	Фактор активации тромбоцитов
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor 1</i>	Ингибитор активации плазминогена I типа
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern(s)</i>	Патоген-ассоциированный(е) молекулярный(е) паттерн(ы)
PAMPs	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern(s)</i>	
PAR	<i>Predictive Adaptive Response</i>	Прогностический адаптивный ответ
PARP	<i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>	Поли-АДФ-рибоза полимеразы
PD	<i>Parkinson's Disease</i>	Болезнь Паркинсона
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>	Тромбоцитарный фактор роста
PGD, PGE, PGF, PGH, PGI	<i>Prostaglandin D, E, F, H, I</i>	Простагландин D, E, F, H, I
PGs	<i>Prostaglandins</i>	Простагландины

ингибированная киназа	PI3K inhibitor	Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor	Ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы
клетки (природные) клетки-киллеры	PKA	Protein Kinase A, C, D	Протеинкиназы A, C, D
клетки (природные) Т-клетки	PKC		
	PKD		
лиганд	PLA	Phospholipase A	Фосфолипаза А
лиганд(ы) рецептор(ы)	PLTP	Phospholipid Transfer Protein	Фосфолипид-трансферный протеин
лигандсодержащий домен	PMA	Phorbol Myristate Acetate	Форболмиристатацетат
лиганд-рецепторы	PPAR/PPARs	Peroxisome Proliferator Activated Receptors	рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом
лиганд-рецепторы	PrP	Prion Protein Of Cell	Клеточный прионный белок
лигандная NO-синтаза	PRR, PRRs	Pattern-Recognition Receptors	Паттерн-распознающие рецепторы
лиганд	RA	Rheumatoid Arthritis	Ревматоидный артрит
лигандсвязывающий домен олигомеризующий	Rac		Семейство онкогенов
лигандное воспалительное заболевание раннего возраста	RAG	Recombination Activating Genes	Активирующие рекомбинацию гены
лиганд(ы) оксида азота	RAGE	Receptor For Advanced Glycation End Products	Рецептор конечных продуктов гликирования
лиганд(ы)	RAMP/RAMPs	Resolution-Associated Molecular Pattern(s)	Молекулярный(е) паттерн(ы), связанный(е) с фазой разрушения острого воспаления
лиганд(ы) D1	RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand	Лиганд активатора рецептора NF-kb
лигандная оксидоредуктаза 1	RIAS	Renin-Angiotensin System	Ренин-ангиотензиновая система
лигандное название группы факторов транскрипции	RES	Resveratrol	Ресвератрол
лиганд(ы) ЛПНП	RNA/PHK	Ribonucleic Acid	Рибонуклеиновая кислота
лигандные фосфолипиды	ROS	Reactive Oxygen Species	Активные формы кислорода
лигандной активации тромбоцитов	RvE 1, RvE10	Resolvin E1, E10	Резолвин E1, E10
лигандной активации плазминогена	RvEs	Resolvin E Series	Резолвины серии E
лигандсодержащий(е)	RXR	Retinoid X Receptor	Ретиноидный X рецептор
лиганд(ы) паттерн(ы)	SAC	S-Allyl Cysteine	S-аллилцистеин
лиганд(ы)	SAH	S-Adenosyl-L-Homocysteine	S-аденозилгомоцистеин
лигандный адаптивный ответ	SAM	S-Adosylmethionine	S-аденозилметионин
лиганд-рибоза полимеразы	SAP130	Spliceosome-Associated Protein 130	Белок 130 глицеосом
лиганд(ы) Паркинсона	SFO	Subfornical Organ	Субфорникальный орган
лигандный фактор роста	SIRT	Silent Information Regulator Two	Регулятор информации «молчащих генов»-2
лиганд(ы) D,E, F, H, I	SMC	Smooth Muscle Cells	Гладкомышечные клетки
лиганд(ы)	SOD	Superoxide Dismutase	Супероксиддисмутаза

SPARC	<i>Secreted Protein Acidic And Rich In Cysteine</i>	Секретируемый кислый белок, обогащённый цистеином
SREBP	<i>Sterol Regulatory Element-Binding Protein</i>	Стиролрегулирующий фрагмент контактного белка
STATs	<i>Signal Transducer And Activator Of Transcription</i>	Белки сигнальной трансдукции и активации транскрипции
SULT	<i>Sulfotransferase</i>	Сульфотрансфераза
T2D	<i>Type 2 Diabetes</i>	Сахарный диабет 2-го типа
TAK1	<i>TGFβ-activated kinase 1</i>	TGF- β -активируемая киназа-1
TGF, TGF-β	<i>Transforming Growth Factor(-β)</i>	Трансформирующий фактор роста(- β)
Th	<i>T Helper</i>	T-хелпер
TIMPs	<i>Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases</i>	Ингибиторы матричных металлопротеиназ
TLR, TLRs	<i>Toll-Like Receptor(s)</i>	Толл-подобный(е) рецептор(ы)
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>	Фактор некроза опухоли
TPA	<i>12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate</i>	12-0-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетат
TRAF	<i>TNF Receptor-Associated Factor</i>	TNF-рецептор-ассоциированный фактор
TRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>	TNF-связанный, апоптоз-индуцирующий лиганд
TRAPS	<i>TNFR-Associated Periodic Syndrome TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome</i>	«Семейная ирландская лихорадка»
TRX-1	<i>Oxireductase Thioredoxin-1</i>	Тиоредоксин-редуктаза-1
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoetin</i>	Стромальный лимфопоэтин тимуса
TSP-1, 2	<i>Thrombospondin-1, 2</i>	Тромбоспондин-1, 2
TXNIP	<i>Thioredoxin-Inetractihg Protein</i>	Белок, связанный с тиоредоксином
TXs	<i>Thromboxanes</i>	Тромбоксаны
UDP	<i>Uridine Diphosphate</i>	Уридиндифосфат
UGT	<i>Uridine Diphosphate-Glucuronosyl-Transferase Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase</i>	Уридиндифосфат глюкуронозилтрансфераза
uPA	<i>Urinary Plasminogen Activator</i>	Активатор плазминогена мочи
VCAM 1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>	Молекула сосудистой адгезии 1
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Фактор роста эндотелия сосудов
VLDL / ЛПоНП	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>	Лipoproteины очень низкой плотности

ируемый кислый белок, обога-
 цистеином
 регулирующий фрагмент контак-
 елка
 гнальной трансдукции и актива-
 анскрипции
 трансфераза
 ый диабет 2-го типа
 активируемая киназа-1
 ормирующий фактор роста(-β)
 ер
 торы матриксных металлопроте-
 одобный(е) рецептор(ы)
 некроза опухоли
 градеканоилфорбол-13-ацетат
 елптор-ассоциированный фактор
 азанный, апоптоз-индуцирующий
 ная ирландская лихорадка»
 оксин-редуктаза-1
 льный лимфопозитин тимуса
 клондин-1, 2
 звязанный с тиоредоксином
 жсаны
 дифосфат
 дифосфат глюкуронозилтранс-
 тор плазминогена мочи
 ла сосудистой адгезии 1
 роста эндотелия сосудов
 протеины очень низкой плотности

VOO *Virgin Olive Oil*
 VSMC *Vascular Smooth Muscle Cell*
 XIAP *X-Linked Inhibitor Of Apoptosis Protein*

Русский алфавит

АН
 АКК
 БОС
 ГНО
 ЖК
 ЛТВЛ
 ЛТНП
 ЛТОНП
 ПНЖК
 САПК
 СВР
 ОКК
 ТК
 ТЭС
 ФГНО

Натуральное оливковое масло
 Гладкомышечные клетки сосудистой
 стенки
 Х-линкированный белок, ингибитор
 апоптоза

Антиоксиданты
 Активные формы кислорода
 Биологическая обратная связь
 Глутатионпероксидаза
 Жирные кислоты
 Липопотеины высокой плотности
 Липопотеины низкой плотности
 Липопотеины очень низкой плотности
 Полиненасыщенные жирные кислоты
 Стресс-активируемые протеинкиназы
 Системная воспалительная реакция
 Свободные жирные кислоты
 Тирозинкиназа
 Трансмиссивные спонгиозформные
 энцефалопатии
 Фосфолипидгидропероксид



Введение.

Роль ранних защитных реакций
воспалительного ответа в условиях
адаптации тканей к стрессу



Известно, что инфламмагенез является прежде всего адапционным ответом организма, триггером которого выступает инфекция или повреждение тканей [75]. Однако остаются окончательно не изученными главные клеточно-молекулярные события в процессе острофазного ответа на влияние инфекционного фактора и тканевого повреждения. К тому же многие механизмы, приводящие к формированию локального воспалительного процесса, в частности при некоторых хронических и аутоиммунных заболеваниях, продолжают оставаться малоисследованными. Несколько подробнее изучены реакции системного хронического воспаления, которые обуславливают развитие многих хронических заболеваний, в т.ч. диабета II типа, а также болезней сердца и сосудов [76].

Состояния хронического воспаления часто протекают в условиях «вялотекущего» процесса, связанного с персистенцией инфекции или тканевым повреждением. Однако показано, что эти состояния могут формироваться и в результате развития таких процессов, как тканевая дисфункция, а также — нарушения гомеостатических механизмов защиты или репарации тканей (рис. 1). При этом воспаление начинается как адаптация к стрессу и адапционный ответ на нарушение гомеостатических механизмов регуляции. Поэтому более углубленный анализ проявлений раннего защитного воспалительного ответа поможет уточнить биологические реакции воспаления как адапционные изменения в ответ на тканевую дисфункцию и нарушение механизмов тканевого гомеостаза [26, 51].

В процессе анализа важно адекватно оценивать роль различных типов воспаления, включая альтеративные изменения клеток и тканей. Как известно, основной (базисный) уровень развития воспалительного ответа обусловлен инфекционным агентом или тканевым повреждением, включая кооперативную транслокацию компонентов крови (бел-

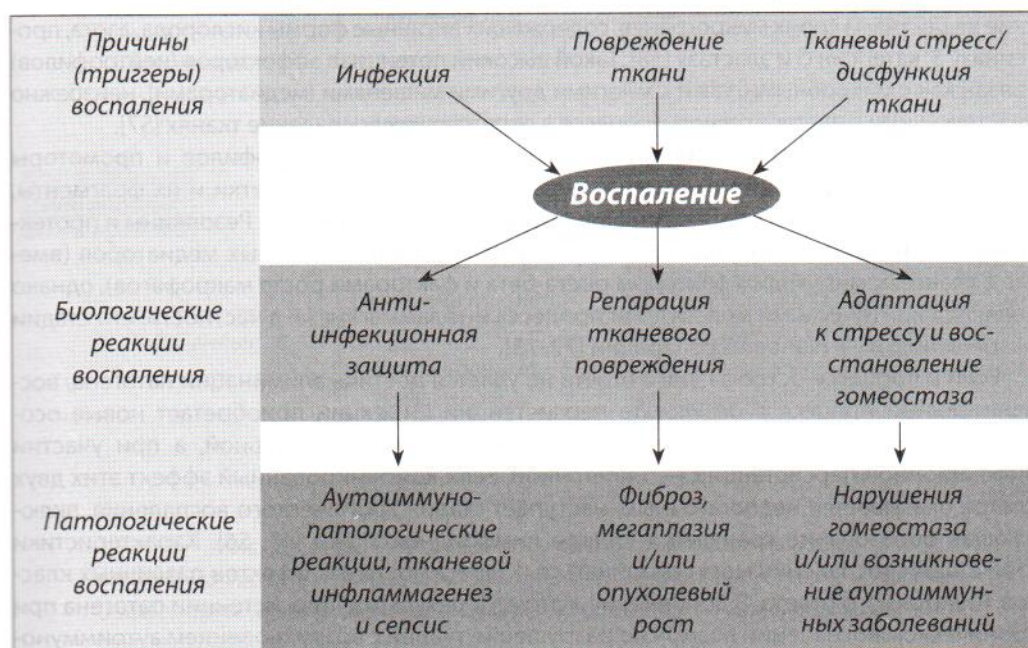


Рис. 1. Причины, биологические и патологические исходы воспаления [6].

ки плазмы) или лейкоцитов в зону инфекция-зависимой или посттравматической альтерации [47, 51].

Наибольшая степень выраженности этого уровня ответа характерна для инфекционной (бактериальной) альтерации, благодаря активации рецепторов клеток врожденного иммунитета, таких как TLRs (Toll-like receptors) и NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain protein) (NLRs) [5].

В зависимости от варианта запуска, воспалительный ответ включает биологические или патологические реакции. Из трех возможных триггерных факторов только инфекция-индуцированный процесс воспаления может обуславливать формирование сочетанного выраженного воспалительного, иммуновоспалительного и аутоиммуновоспалительного ответа.

Процесс раннего распознавания инфекционных агентов происходит с резидентными макрофагами и мастоцитами, высвобождающих различные медиаторы воспаления, включая хемокины, цитокины, вазоактивные амины, эйкозаноиды, а также продукты протеолитических каскадов в клетке. Главным и максимально выраженным непосредственным эффектом этих медиаторов является развитие локальной экссудативной реакции: белки плазмы и лейкоциты, главным образом нейтрофилы (количество которых в крови в норме ограничено), поступают в формирующийся очаг воспаления через посткапиллярные вены [2].

Активация эндотелия кровеносных сосудов при воспалении предусматривает селективную экстравазацию нейтрофилов, которая предупреждает выход эритроцитов. Такая селективность позволяет осуществлять связывание селектинов эндотелиоцитов с интегринами и рецепторами хемокинов на поверхности лейкоцитов, находящихся на поверхности эндотелия [63]. Активация нейтрофилов происходит либо в результате непосредственного контакта с патогеном, либо через активацию цитокинов тканевых резидентных клеток. Эти нейтрофилы осуществляют захват вторгшихся агентов, высвобождая токсические вещества из своих микрогранул, содержащих активные формы кислорода, азота, протеиназу 3, катепсин G и эластазу [58]. Такой высокий потенциал эффекторов (нейтрофилов) связан как с микробными, так и с многими другими мишенями (медиаторами), неизбежно участвующими в альтеративном процессе в окружающих воспаленных тканях [57].

Липоксины — ингибиторы процесса рекрутирования нейтрофилов и промоторы рекрутирования моноцитов, которые элиминируют погибшие клетки и их фрагменты, а также — инициаторы процесса тканевого ремоделирования [72]. Резолвины и протектины — конститутивно относятся к другому классу липидсвязанных медиаторов (вместе с трансформирующим фактором роста-бета и факторами роста макрофагов), однако являются критическими молекулами процесса инфламмагенеза, в частности, его стадии разрешения, и — тканевой репарации [72, 73].

Если в процессе острофазного ответа не удастся достичь элиминации патогена, воспалительный процесс в результате персистенции инфекции приобретает новые особенности. Нейтрофильная инфильтрация сменяется макрофагальной, а при участии инфекционной персистенции — Т-клеточной. Если комбинированный эффект этих двух типов клеток оказывается недостаточным, наступает стадия хронического воспаления, включающая образование гранулем и очагов лимфоидной ткани [47, 56]. Характеристики этой стадии воспаления могут различаться в зависимости от эффектов различных классов Т-клеточного ответа. В дополнение к этому, в результате персистенции патогена при хроническом воспалении возможно разрушение тканей с возникновением аутоиммунного патологического ответа [47, 51]. В целом, механизмы инфекционного воспаления не более хорошо изучены по сравнению с другими воспалительными событиями. Одна

посттравматической альте-
 характерна для инфекцион-
 факторов клеток врожденного
 peptide-binding oligomerization-
 включает биологические
 факторов только инфек-
 формировать формирование соче-
 тельного и аутоиммуновоспа-

происходит с резидентных
 медиаторы воспаления, включая
 также продукты протеолитиче-
 ского непосредственным эффек-
 тивной реакции: белки плазмы
 которых в крови в норме огра-
 нивают посткапиллярные вены [2].
 влении предусматривает селек-
 ция выход эритроцитов. Такая
 типов эндотелиоцитов с инте-
 цитов, находящихся на поверх-
 сть либо в результате непосред-
 ственно тканевых резидентных
 агентов, высвобождая токсиче-
 ские формы кислорода, азота, про-
 дукты эффекторов (нейтрофилов)
 медиаторами), неизбежно
 воспаление тканях [57].

нейтрофилов и промоторы
 клетки и их фрагменты,
 медиаторы [72]. Резолвины и протек-
 связанных медиаторов (вме-
 стии роста макрофагов), однако
 воспаления, в частности, его стадии

элиминации патогена, вос-
 щности приобретает новые осо-
 бности макрофагальной, а при участии
 синхронизированный эффект этих двух
 хронического воспаления, вклю-
 чения [47, 56]. Характеристики
 от эффектов различных клас-
 сификации персистенции патогена при
 возникновении аутоиммуно-
 инфекционного воспаления наи-
 значительными событиями. Однако

остаётся неясным, насколько достаточны знания механизмов инфекционного воспаления в оценке развития других типов воспалительного ответа и их исходов, что требует их последующего углубленного изучения.

Пути инфламмагенеза: роль индукторов и сенсоров. Известно, что инфламмагенез является кооперативным медиаторзависимым процессом в системе координированных механизмов межклеточной регуляции [26]. Функциональные категории сигналов включают индукторы и медиаторы воспаления. Индукторами служат сигналы, которые инициируют развитие воспалительного процесса. Они активируют специфические сенсорные молекулы, с помощью которых вызывается продукция специфических медиаторов. Медиаторы, в свою очередь, обуславливают развитие альтеративных изменений функционального статуса тканей и органов (которые служат в качестве эффекторного звена воспалительного ответа) в направлении адаптационных изменений при индуцировании инфламмагенеза. Таким образом, пути инфламмагенеза включают следующие компоненты: индукторы, сенсоры и эффекторы, определяющие тип воспалительного ответа (рис. 2 А; табл. 1).

Индукторы воспаления могут быть экзогенными или эндогенными (рис. 2 Б). Экзогенные индукторы воспаления классифицируются по двум категориям: микробные и немикробные. Микробные индукторы в свою очередь подразделяются на два класса: 1) патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и 2) факторы вирулентности.

(А) Индукторы → Сенсоры → Медиаторы → Эффекторы

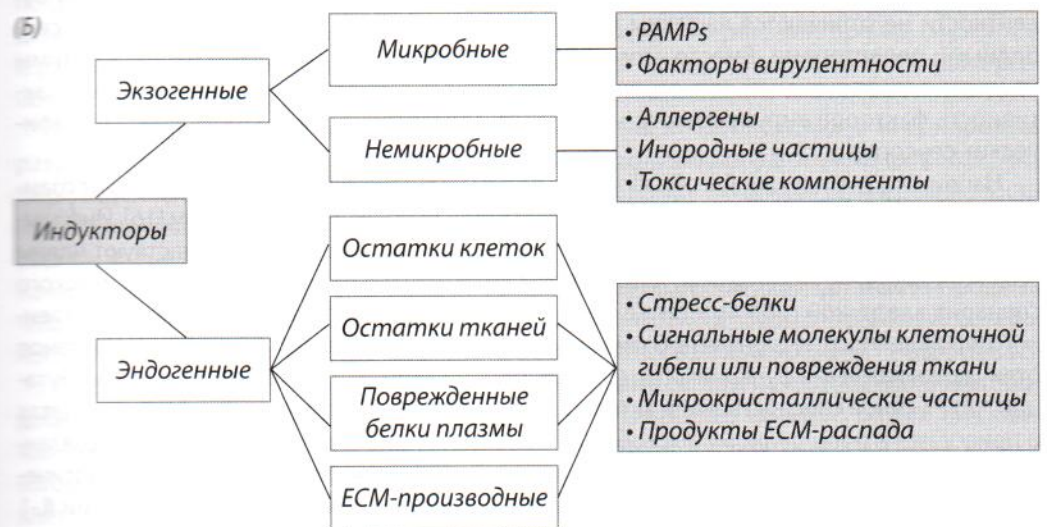


Рис. 2. Схема многозвенного воспалительного каскада.

(А) Цепочка воспалительных событий включает индукторы, сенсоры, медиаторы и эффекторы; (Б) подразделение индукторов воспаления с последующими особенностями их классификации.

ЕСМ — экстраклеточный матрикс, PAMP — патоген-ассоциированный молекулярный паттерн.

Таблица 1. Примеры воспалительных событий

Индуктор	Сенсор	Медиатор	Эффектор	Ссылки
Липополисахарид	TLR4	TNF- α , Il6 PGF2	Эндотелиоциты, гепатоциты, лейкоциты, гипоталамус и др.	[14, 65, 82]
Аллергены	IgE	Вазоактивные амины	Эндотелиоциты, гладкомышечные клетки	[4]
Кристаллы мочевой кислоты и дигидрофосфата кальция	NALP3	Il-1 β	Эндотелиоциты, гепатоциты, лейкоциты, гипоталамус и др.	[16]
Коллаген	Фактор Хагемана «Hageman»	Брадикинин	Эндотелиоциты, гладкомышечные клетки	[16]

Первый класс микробных индукторов – PAMPs — включает высококонсервативные молекулярные паттерны, являющиеся носителями почти всех известных микробных паттерногенов [56]. PAMPs запускает активацию рецепторов, известных под названием паттерно-распознающих рецепторов (pattern recognition receptor), для включения врожденного иммунного ответа.

Ко второму классу микробных индукторов относятся факторы вирулентности с резко ограниченной чувствительностью к патогенам. По сравнению с PAMPs, факторы вирулентности не отличаются высоким уровнем взаимодействия непосредственно со свободными рецепторами. Вместо этого эффекты их активации довольно часто обратимы на уровне многих тканей, что ограничивает процесс запуска воспаления. Типичная активность факторов вирулентности может быть зарегистрирована с помощью специфических сенсоров.

Например, участвующий в образовании пор в мембранах эндотоксин (продукт грампозитивных бактерий) определяется с помощью NALP-3 белка инфламмасом [16]. Инфламмасомы — уникальный внутриклеточный комплекс, в сборке которого участвуют члены семейств цистеиновых протеаз, которые являются основными членами апоптотического сценария клеточной гибели, а также имеют важное значение в формировании естественного (врожденного) иммунитета. Отмечено, что члены семейства CATERPILLER и NALP-генов отличаются важными функциями во внутриклеточной сигнализации. Так, единичные мутации NALP3-генов способствовали активации каспазы-1 в LPS-стимулированных моноцитах и приводили к повышенному высвобождению Il-1 β . По-видимому, инфламмасомо-связанные белки могут служить молекулами-мишенями терапевтических (в т.ч. нутриентологических) воздействий в будущем с целью стратификации риска повышенной продукции Il-1 и/или Il-18, и тем самым стимулировать меры борьбы с сосудистым воспалением [2].

Сравнительно недавно было показано, что инфламмасомы оказывались чувствительными к выходу K⁺ из клетки, благодаря активации процесса порообразования [52]. Подобным же образом гельминтзависимая протеолитическая активность протеаз связывалась с повышенной чувствительностью базофилов, обусловленной, по-видимому, работой какого-то неизвестного сенсора [75]. По мнению авторов, механизмы чувствительности провоспалительных клеток к действию протеаз также могут быть связаны

Фактор	Ссылки
Макрофаги, гепатоциты, эндотелий, поталамус и др.	[14, 65, 82]
Макрофаги, гладкомышечные клетки	[4]
Макрофаги, гепатоциты, эндотелий, поталамус и др.	[16]
Макрофаги, гладкомышечные клетки	[16]

...ет высококонсервативные
...известных микробных па-
...ых под названием паттерн-
...включения врожденного
...оры вирулентности с резко
...ю с PAMPs, факторы виру-
...на непосредственно со сво-
...довольно часто обратимы
...воспаления. Типичная ак-
...вана с помощью специфи-
...дотоксин (продуцент грам-
...инфламмасом [16]. Инфлам-
...которого участвуют члены
...членами апоптотического
...формировании естествен-
...а CATERPILLER и NALP-генов
...ации. Так, единичные мута-
...имулированных моноцитах
...му, инфламмасомо-связан-
...ких (в т.ч. нутриентологиче-
...вышенной продукции IL-1
...стым воспалением [2].
...мы оказывались чувстви-
...сса порообразования [52].
...я активность протеаз свя-
...двленной, по-видимому,
...оров, механизмы чувстви-
...также могут быть связаны

с протеазо-ассоциированной триггеризацией работы гелиминт-обусловленных сигналь-ных каскадов [75].

Альтернативным механизмом чувствительности к активированной вирулентной инфекции может оказаться неспецифический механизм, связанный с апоптотическим сценарием гибели клетки и тканевым повреждением. В этих случаях важными индукторами воспалительного ответа могут быть эндогенные продукты клеточного и тканевого повреждения [19, 74].

Необходимо отметить, что инфламмагенез, который запускается благодаря этим механизмам чувствительности к активированной вирулентной инфекции, различается своей спецификой из-за возможного участия патогенов многих классов, в связи с чем формируются различные результаты исхода процесса с неодинаковой долей его физиологической и патологической составляющих.

Следует отметить также, что инфекционное воспаление не обязательно может являться следствием влияния патогенов. Комменсальная флора также является мощным фактором индукции воспаления, благодаря действию через TLRs [65]. Активация TLRs бактериями этой группы способствует индукции мультифакториальных механизмов супрессии. Примером этого может служить TLR-зависимое воспаление, развивающееся у животных (мыши), нокаутных по A20-гену — критическому негативному регулятору TLR-зависимой внутриклеточной сигнализации [80].

Экзогенными индукторами воспалительного ответа немикробного происхождения являются аллергены, раздражители (раздражающие средства), инородные частицы и токсические вещества [51]. Некоторые аллергены выявляются благодаря их способности имитировать вирулентность паразитов, другие могут выполнять функцию раздражителей на поверхности эпителия слизистой. Воспалительный ответ, индуцируемый этими типами аллергенов, в значительной степени аналогичен защитной реакции против паразитов и раздражение-вызывающих факторов окружающей среды. Сенсоры для этих аллергенов окончательно не установлены [26, 51].

Инородные частицы, в том числе неусваиваемые частички пищи, могут инициировать развитие фагоцитоза или способствовать повреждению мембран фагосом макрофагов. Частицы, обуславливающие силикоз или антракоз, являются характерным примером инородных соединений, вызывающих воспалительный ответ. Большие размеры или форма инородных частиц могут отсрочить процесс их фагоцитоза: это проявляется формированием начальных его стадий, но не завершается образованием фагосом [66]. При этом инородные тела значительных размеров становятся эпицентром формирующихся гранулем. Сенсор, который триггеризирует эти реакции в макрофагах, до настоящего времени не выявлен [7].

Следует отметить, что макрофаги могут переходить в другие формы макрофагоподобных клеток, инкапсулирующих инородные частицы. Так, процесс инкапсулирования инородных частиц является стратегией защиты, в частности у плодовой мушки (*Drosophila melanogaster*), благодаря активации ламеллоцитов (макрофагоподобных клеток). Он включает захват паразитосодержащих яиц осы, защищая таким образом организм хозяина [71]. Независимо от того, превращаются ли инородные частицы в крупные фагоцитосомы или становятся фрагментами их мембраны, взаимодействие инородных частиц с макрофагами всегда сопровождается активацией NALP3-зависимых инфламмасом, выполняющих роль сенсоров [16].

Эндогенными индукторами воспаления являются (наряду с факторами стресса и тканевого повреждения) функциональные альтернативные нарушения, которые до настоящего времени остаются недостаточно изученными [17, 27].

Важным общим (но не универсальным) фактором сравнительно быстро развивающегося тканевого повреждения является чувствительность к альтерации соседних с апоптотирующими клетками, которые в норме сохраняют свои функциональные свойства в интактном клеточном и тканевом окружении. Секвестрация этих альтеративных компонентов (например, лигандами клеточных рецепторов, а также энзимами) способствует появлению различных типов компарментализации, что часто выявляется в тканях в условиях физиологической нормы [48]. Одним из примеров протекания процесса секвестрации, ограниченного клеточной мембраной, является поверхность эпителия кожных покровов и слизистых оболочек, а также поверхность сосудистого эндотелия [77].

В процессе реализации клеткой некротического сценария ее гибели, целостность плазматической мембраны нарушается, в результате чего происходит высвобождение внутриклеточных компартментов, включающих молекулы АТФ, ионы K^+ , кристаллы мочевой кислоты, HMGB1 (high mobility group box 1 protein, высокоподвижный гомеобоксный белок 1) отдельные члены семейства S100-белка (S100 A8, S100 A9, S100 A12) [9, 68]. АТФ присоединяется к пуринорецепторам (включая P2 X7) на поверхности макрофагов, в результате чего инициируется выход внутриклеточного K^+ , а при кооперативном ответе с другими сигнальными каскадами могут активироваться NALP3-белки инфламмасом [52, 84].

АТФ способствует активации системы ноцицепции (функционирование рецепторов болевой чувствительности), что вовлекает в тканевое повреждение адаптационные механизмы ЦНС [39]. HMGB1 и S100 A12 фиксируются на рецепторах RAGE (специфические рецепторы конечных продуктов гликирования, известные также как AGER), которые (при участии HMGB1) вступают в кооперативное взаимодействие с TLRs, обеспечивая запуск воспалительного ответа [32, 62]. В частности, благодаря активации белков S100 A8- и S100 A9-зависимых сигнальных каскадов инициируется функциональная активность TLR4-рецепторов [82].

Сравнительно недавно, наряду с пассивным высвобождением внутриклеточных белков при развитии некротического сценария клеточной гибели, выявлена возможность активной секреции так называемых «неканонических» белков (эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи) специфических сигнальных каскадов [45]. Исследования выявили интересную особенность активной секреции — медиировать активацию каспазы 1, что свидетельствует о важной роли этого вида секреции в регуляции инфламмагенеза. В свете полученных результатов авторы сделали предположение о том, что наряду с посттравматическим (некроз) пассивным высвобождением клеточных белков, активация в интактных клетках провоспалительных внутриклеточных сигнальных каскадов способствует, благодаря запуску каспаза-1-зависимых механизмов, инициации и развитию воспалительного ответа [45].

Данные сценарии инфламмагенеза являются взаимозависимыми механизмами в клетке. Поскольку некротически измененные клетки метаболически неактивны, известно, что процесс каспаза-1-связанной секреции является АТФ-зависимым и характерным для апоптоза. Однако, хотя каспаза-1 обуславливает индукцию внутриклеточных белков с воспалительным потенциалом действия, ее роль в качестве инфламмагенной субстанции выявляется как при апоптотическом, так и при некротическом сценарии развития клеточной гибели [85]. Характерным примером в этом случае может служить HMGB1-зависимая секреция, как результат липополисахарид-индуцированной стимуляции TLR4-лигандов макрофагов [14], регистрируемая в отсутствие развития некротического сценария. Это, по мнению авторов, служит объективным подтверждением того, что, в отсутствие развития некротического сценария гибели клетки, каспаза-1-зависимая секреция может инициировать инфламмагенез [14].

ительно быстро развива-
к альтерации соседних
функциональные свойства
этих альтеративных ком-
е энзимами) способствует
о выявляется в тканях в ус-
отекания процесса секве-
рхность эпителия кожных
стого эндотелия [77].
е гибели, целостность плаз-
ит высвобождение внутри-
к, кристаллы мочевой кис-
ый гомеобоксный белок 1),
A12) [9, 68]. АТФ присоеди-
рофагов, в результате чего
ответе с другими сигналь-
сом [52, 84].
ирование рецепторов бо-
е адаптационные механиз-
GE (специфические рецеп-
GER), которые (при участии
еичая запуск воспалитель-
00 A8- и S100 A9-зависимых
TLR4-рецепторов [82].
ем внутриклеточных бел-
и, выявлена возможность
ов (эндоплазматического
каскадов [45]. Исследования
ировать активацию каспа-
в регуляции инфламмаге-
рожение о том, что наряду
клеточных белков, акти-
ных сигнальных каскадов
емов, инициации и разви-
зисимыми механизмами
олически неактивны, из-
Ф-зависимым и характер-
дукцию внутриклеточных
качестве инфламмагенной
некротическом сценарии
ом случае может служить
индуцированной стиму-
ствие развития некроти-
ым подтверждением того,
етки, каспаза-1-зависимая

В интактных тканях эпителиоциты и мезенхимальные клетки функционируют, актив-
но соприкасаясь базальными мембранами. Поэтому любая альтерация мембранозави-
симого барьера может приводить к появлению эпителиально-мезенхимальных реакций
в условиях кооперативного межклеточного взаимодействия. Эти взаимодействия обу-
словливают возникновение тканевой альтерации, что в последующем инициирует репа-
ративные тканевые процессы, механизмы развития которых остаются малоизученными
до настоящего времени [26, 51].

Поверхность эпителия кожных покровов является защитой внутриклеточных ком-
партментов от влияния внешнесредовых факторов. В то же время во внутренних орга-
нах, к примеру в тонком кишечнике, колониеобразующая комменсальная микрофлора
при нарушениях эпителиального барьера позволяет комменсальным микроорганизмам
«атаковать» TLRs резидентных макрофагов, что способствует запуску TLR-зависимого ме-
ханизма индукции тканевой репарации в стенке тонкого кишечника [64, 65].

Интересно отметить способность к повреждению сосудистого эндотелия белков
плазмы и тромбоцитов при их проникновении во внесосудистое пространство [63].
Ключевым плазменным регулятором воспаления является фактор Хагемана (фактор
XII), так как выявлена его способность к активации в результате контактов с коллагеном
и другими компонентами экстраклеточного матрикса (ECM). Активация фактора Хаге-
мана, выступающего в качестве сенсора альтерации сосудистой стенки, и последующая
инициация функционирования четырех хорошо известных протеолитических каскадов
(калликреин-кининовый каскад, коагуляционный каскад, фибринолитический каскад
и система комплемента) индуцируют потоки медиаторов воспалительного ответа [51].
Тромбоциты также активируются при контакте с коллагеном и продуцируют различные
медиаторы воспаления, включая тромбоксаны и серотонин [26, 51].

Эндогенные индукторы продолжают оставаться предметом многочисленных науч-
ных дискуссий и являются факторами формирующегося острофазного ответа в повреж-
денной ткани. К другому классу эндогенных индукторов относятся продукты метабо-
лизма тканей при хроническом воспалении. Эти два класса индукторов дополнительно
включают кристаллы солей мочевой кислоты, AGEs (конечные продукты гликирования),
а также — окисленные липопротеины (высокой и низкой плотности) [68]. В процессе
накопления солей мочевой кислоты в суставном (подагра) и околоуставных (псевдо-
подагра) регионах, зарегистрировано их обнаружение макрофагами в качестве инород-
ных частиц. Последующий фагоцитоз этих частиц запускает процесс активации NALP3
инфламмосом с вовлечением в дальнейшем каспаза-1-зависимых субстратов, включая
белки семейства II-1 [16, 53].

Продукты неэнзиматического гликирования (AGEs) долгоживущих белков, какими
являются и молекулы коллагена [10], возникают в результате поперечного связывания
белковых субъединиц, обуславливающего вырождаемость их функций. AGE накаплива-
ются благодаря гипергликемии и развитию прооксидантных состояний (включая диабет
II типа и старение) [10].

Продуцируемые фагоцитами АФК также играют важную роль в превращении липо-
протеинов высокой и низкой плотности в провоспалительные молекулы, благодаря
окислению их липидных и белковых компонентов [59].

Следующей группой эндогенных индукторов воспаления являются продукты альте-
рации белков экстраклеточного матрикса, возникающие в результате тканевой дисфунк-
ции или тканевой альтерации. Наиболее изученным компонентом экстраклеточного
матрикса является глюкозаминогликангиалуронат. В физиологических условиях гиалу-

ронат известен как биологически инертный полимер. Альтерация тканей промотирует его распад до низкомолекулярных фрагментов, которые в острофазном периоде активируют TLR4 и ускоряют тканевые реакции репарации [37]. Подобные превращения также происходят с участием АФК [38]. Поэтому многие эндогенно-запускаемые кооперативные межклеточные реакции участвуют в инициации АФК-зависимого воспалительного ответа.

Необходимо отметить, что линейка эндогенных индукторов воспаления сегодня может быть существенно расширена, однако научных свидетельств, подтверждающих это, еще крайне мало. Будущие исследования, по-видимому, смогут систематизировать провоспалительные характеристики сигналов этих молекул и выявить новые. В частности, следует ожидать открытия новых белковых факторов эндогенной индукции в линейке рекомбинантных белков к TLR- или NOD-рецепторам (при их присоединении к микробным лигандам).

Многие эндогенные продукты воспаления, вероятно, могут проявлять активность *in vivo* в условиях совместного влияния, усугубляя тканевую дисфункцию и повреждение тканей. Так, комплексное влияние ишемии, гипоксии, повышения концентрации АФК, а также альтерации компонентов внеклеточного матрикса, приводит к дисфункции тканей и их повреждению.

В дополнение к индукторам, связанным с инфекцией или повреждением ткани, по-видимому, остаются малоизученными провоспалительные триггерные молекулы, возникающие в условиях влияния стрессовых сигналов и альтеративных дисфункций, изменяющих клеточный и тканевый гомеостаз и адаптивный ответ.

Медиаторы и эффекторы воспаления. Как было отмечено ранее, индукторы воспалительного ответа запускают продукцию различных медиаторов воспаления, которые изменяют функционирование многих клеток тканей и органов-эффекторов воспаления.

Многие из этих медиаторов воспаления оказывают свое действие на структуры сосудистой стенки и рекрутирование лейкоцитов. Эти медиаторы являются производными белков плазмы и функционируют после их секреции резидентными клетками [47, 51]. Клеточные медиаторы синтезируются и высвобождаются специализированными лейкоцитами (резидентными макрофагами и мастоцитами), а также другими клетками тканей органов. Так, отдельные медиаторы (гистамин и серотонин) находятся в составе гранул тучных клеток, базофилов и тромбоцитов. Некоторые из них отличаются способностью циркулировать в плазме крови. Концентрация их в плазме может быть повышенной, что зависит от уровней секреции их прекурсоров гепатоцитами при острофазном ответе. Другие медиаторы продуцируются непосредственно в ответ на стимуляцию индукторами воспаления.

Современные классификации эндогенных медиаторов воспаления включают семь групп в зависимости от их биохимических свойств [47, 51]: вазоактивные амины, вазоактивные пептиды, фрагменты компонентов комплемента, липидные медиаторы, цитокины, хемокины и протеолитические ферменты.

Вазоактивные амины (гистамин и серотонин) продуцируются мастоцитами и тромбоцитами путем дегрануляции. Их комплексное действие на микрососуд обусловлено повышением сосудистой проницаемости, вазодилатацией/вазоконстрикцией в зависимости от локальных условий. Быстрое высвобождение вазоактивных аминов

тучными клетками может оказаться высокоизбыточным в чувствительных эффекторных органах, что способствует развитию сосудистого и респираторного коллапса при анафилактическом шоке [29, 60].

(2) Вазоактивные пептиды — активные элементы секреторных гранул (субстанция Р и другие) [4, 42] или неактивные прекурсоры — генераторы протеолитических процессов в экстраклеточном пространстве (кинины, фибринопептид А, фибринопептид В и продукты деградации фибрина) [55].

Субстанция Р высвобождается в нервных терминалях сенсорных нейронов и может обуславливать процесс дегрануляции мастоцитов [69]. Другие вазоактивные пептиды могут появляться в результате протеолиза с помощью фактора Хагемана, тромбина или пламина, а также вызывать вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости (непосредственно или благодаря высвобождению гистамина из тучных клеток) [24, 46].

Фактор Хагемана играет основную роль в координации этих ответных реакций и функционирует в качестве сенсора сосудистого повреждения, а также — индуктора воспаления. Фактор Хагемана активирует работу калликреин-кининового каскада, а главным продуктом этого взаимодействия (брадикинином) вызывается боль — стимулирующее действие. Болевая чувствительность имеет важное физиологическое значение при воспалении в условиях нормы (как фактор, свидетельствующий об альтерации ткани) и при патологии (как фактор, сигнализирующий о тканевом повреждении).

(3) Фрагменты (C3a, C4a, C5a) комплемента (также известные как анафилактиоксины) участвуют в активации комплементсвязанных межклеточных взаимодействий. C5a (и в меньшей степени — C3a и C4a)-фрагменты промотируют рекрутирование гранулоцитов и моноцитов, а также индуцируют дегрануляцию тучных клеток и тем самым затрагивают микрососудистый гомеостаз [46].

(4) Медиаторы липидов (эйкозаноиды, активирующие факторы тромбоцитов) являются производными фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина, и локализируются во внутреннем слое поверхностной мембраны. В результате активирующих влияний ионов Ca^{2+} , цитозольной фосфолипазы A2 инициируется синтез арахидоновой и лизофосфатидиловой кислот — прекурсоров двух классов медиаторов липидов. Метаболизм арахидоновой кислоты в рамках COX-каскада (синтез циклооксигеназ COX1 и COX2) завершается образованием простагландинов и тромбоксанов, а также через липоксигеназный каскад приводит к продукции лейкотриенов и липоксинов [47, 54]. Простагландины (PGE_2 и PGI_2), в свою очередь, обуславливают вазодилатацию, а PGE_2 еще и гипералгезию, а также вместе они являются потенциальными индукторами лихорадки [33]. Липоксины, а также поступающие с пищей производные ПНЖК — омега-3 жирные кислоты, резолвины и протектины тормозят воспаление и промотируют его стадию разрешения и одновременно — тканевую репарацию [73]. Ко второму классу медиаторов липидов относятся тромбоцит-активирующие факторы, которые образуются в результате процесса ацетилирования лизофосфатидиловой кислоты и активируют различные процессы в рамках инфламмагенеза, включающие рекрутирование лейкоцитов, вазодилатацию/вазоконстрикцию, повышение сосудистой проницаемости и активацию тромбоцитов [44, 47, 51].

(5) Провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6 и другие) продуцируются клетками воспаления (макрофаги, мастоциты и другие) [2]. Они выполняют различные функции, включая активацию эндотелиоцитов и лейкоцитов, а также индукцию острофазного ответа.

(6) Хемокины также продуцируются многими типами клеток в ответ на индукцию воспаления. Они осуществляют контроль процесса экстравазации лейкоцитов и хемотаксиса относительно поврежденных тканей [2].

(7) Группа протеолитических энзимов — протеаз, включает эластин, катепсины и матриксные металлопротеиназы, которые выполняют разные функции при воспалении, особенно в результате повреждения структур внеклеточного матрикса и белков базальной мембраны. Эти протеазы играют важную роль в целом ряде процессов, в частности, в становлении и ремоделировании тканей, а также — миграции лейкоцитов [24].

До настоящего времени остаются невыясненными механизмы спонтанного инфламмагенеза в условиях действия эндогенных медиаторов различных типов. К тому же многие (но не все) медиаторы основное свое влияние оказывают не только на ткани-мишени, но также сами инициируют продукцию других медиаторных молекул, что является крайне важным для понимания их иерархически связанных кооперативных клеточных ответов при инфламмагенезе [25].

Эффекторами воспалительного ответа являются ткани и клетки (а также некоторые функциональные состояния), которые специфически реагируют продукцией и высвобождением медиаторов воспаления. Отклик на действие провоспалительных медиаторов (в частности, таких как TNF- α и IL-1) практически стандартный, однако эти медиаторные молекулы формируют различные эффекты во многих типах тканей и клеток. Там, наряду с формированием цитокинзависимого экссудативного ответа получены свидетельства по изменению тканевого гомеостаза на нейроэндокринном уровне, а также на уровне тканевого метаболизма в отдаленных органах [40, 81]. Эти и другие функциональные особенности медиаторов воспаления подтверждают важную роль универсальных реакций раннего воспалительного ответа в контроле тканевого гомеостаза и адаптации к вредоносным (внешне- и внутрисредовым) влияниям [40].

Включение гомеостатических механизмов регуляции происходит благодаря стрессовой реакции и адаптационному ответу организма. Контроль гомеостатических механизмов обеспечивает постоянство параметров внутренней среды (в частности таких, как концентрация глюкозы, содержание кислорода в тканях и др.) [11]. Патологические процессы могут обуславливать отклонения по ряду параметров от физиологического уровня гомеостаза. В результате возможны либо транзиторная адаптация к новым возмущающим влияниям, либо устойчивая адаптация, которая обеспечивается сдвигом в устойчивую область изменений показателей гомеостаза [36].

Известно, что как острое, так и хроническое воспаление различаются характером адаптационного ответа, который формируется в тех случаях, когда другие механизмы гомеостаза недостаточны или неэффективны [43]. Воспалительный ответ в связи с идиопатической персистенцией, тканевым повреждением и присутствием чужеродных частиц в тканях формируется на фоне быстропротекающих процессов нарушения гомеостаза, ограничивающих спектр влияния физиологических защитных механизмов и приводящих к выраженным «высокоамплитудным» воспалительным реакциям. Наряду с этим, по-видимому, возникают различные типы раннего воспаления на фоне нарушений функционирования тканей (тканевой дисфункции), встречающихся более часто, протекающих с более низкой амплитудой воспалительного ответа, в отличие от классического воспаления [61].

Природу и степень функциональных нарушений в тканях можно отслеживать с помощью специфических биомаркеров. Поскольку тканевая альтерация охватывает широкую область изменений (от уровней тканевой дисфункции до выраженных органических повреждений), ее верификацию проводят с учетом соответствующих отличительных особенностей. Очень низкие уровни тканевого стресса и тканевой дисфункции могут быть выявлены благодаря учету особенностей поведения резидентных клеток в тканях.

ет эластин, катепсины и матриксинги при воспалении, от разрушения и белков базальной мембраны, в частности, восстановления, в частности, восстановления лейкоцитов [24].

измы спонтанного воспаления различных типов. К тому же много не только на ткани-мишенях, но и на молекулах, что является кооперативных клеточных

клетки (а также некоторые продуцируют продукцию и высвобождают провоспалительных медиаторов, однако эти медиаторы в различных типах тканей и клеток. Так, ответа получены свидетельствуют о том, что на уровне, а также на Эти и другие функциональные играют важную роль универсальных гомеостаза и адаптации

исходит благодаря стрессоростатических механизмов в частности таких, как кон- [1]. Патологические процессы физиологического уровня адаптация к новым возмущающим факторам является сдвигом в устойчи-

е различаются характером реакции, когда другие механизмы ответ в связи с ин- присутствием чужеродных веществ процессы нарушения защитных механизмов ответным реакциям. Наряду воспаления на фоне нарушен- ных более часто, но ответа, в отличие от класси-

можно отслеживать с по- терапия охватывает широ- выразенных органических веществ отличающихся от типичных тканевой дисфункции могут видных клеток в тканях

(в частности, макрофагов и тучных клеток); при более интенсивных признаках дисфункции или повреждения ткани к этому процессу подключаются лейкоциты (для осуществления рекрутирования), а также белки плазмы крови в участке воспаления [51].

При транзитном развитии патологических состояний адекватный острофазный ответ возвращает систему в базальный режим. Когда же острофазный ответ приходит во вялотекущее патологическое состояние, оно способствует переходу процесса в хронический. Если обычно в острофазном периоде адапционный ответ кратковременный, то в хронической фазе воспаления его функционирование рассматривается как дезадаптация, примером которой могут служить: (1) поддержание сниженного уровня чувствительности скелетных мышц к инсулину и (2) метаплазия эпителия респираторного тракта [47, 51].

В первом случае транзитное снижение чувствительности мышц к инсулину в процессе острого воспаления обеспечивает перераспределение глюкозы от поперечнополосатой мускулатуры к клеткам крови (которые становятся более энергонасыщенными) в условиях развития инфекционного воспаления и тканевой репарации. В то же время известно, что длительное поддержание инсулинорезистентности скелетной мышцы приводит к развитию диабета 2 типа [5].

Во втором случае, аналогично метаплазия респираторного эпителия может служить кратковременной защитой системы дыхания от повреждений, обусловленных влиянием внешнесредовых факторов [79].

Действительно, индуцированные адапционные реакции в целом протекают кооперативно с другими физиологическими процессами в организме. Например, как острофазный ответ, так и формирующийся отек ткани, связанные с реакцией адаптации к бактериальной инфекции, часто протекают на фоне нормального функционирования окружающих тканей. Заметное повышение в дальнейшем концентрации соответствующих белков в плазме при острофазном ответе приводит к альтеративным изменениям онкотического давления, которое связано с появлением отрицательных эффектов в микроциркуляции и формированием отеочной реакции, обусловленной локальной гипоксией, с расширением межклеточных и межкапиллярных промежутков [15].

Следствием различных тканевых дисфункций является инициация альтеративных изменений на клеточном уровне при индукции воспаления на фоне различных исходных клеточных состояний. Среди них: (1) базальные (спонтанные) реакции; (2) стресс-зависимые состояния, а также (3) апоптоз- и (4) некроз-зависимая клеточная гибель [47, 51].

На базальном уровне (в физиологических условиях нормы) спонтанные клеточные реакции поддерживаются нутриентами пищи, удовлетворительным притоком кислорода и влиянием факторов роста, а также кооперативными межклеточными взаимодействиями и компонентами межклеточного матрикса.

Ответы на внутрисредовые влияния (температура, осмолярность, оксигенация и прочее) инициируют стресс-реакции, являющиеся важнейшими составляющими адаптации клеток и тканей в ответ на альтеративные изменения. Если уровень внутрисредовых влияний повышается и также достигает уровня стресс-реакции и выше, то может возникать спонтанный апоптоз, а затем и некроз. Однако проблема контролируемого развития апоптоза остается дискуссионной до настоящего времени [3].

Каждое из четырех клеточных состояний регулируется в пределах специализированных сигнальных каскадов внутри клеток. В последние годы стало известно, что некроз (ранее рассматриваемый в качестве «не планируемого» организмом сценария клеточной гибели), так же как и апоптоз, может регулироваться с помощью специфических генетических программ клетки [87].

Важно отметить, что сигнальные пути, участвующие в регуляции этих клеточных состояний, постоянно находятся в режиме кооперативного взаимодействия, который позволяет тормозить развитие каждого последующего состояния клетки. Так, например, базальный уровень клеточного развития поддерживается в результате функционирования IGF1 (insulin-like growth factor 1)-зависимого клеточного каскада, который тормозит стресс-индуцированный ответ и регистрируется FOXO-транскрипционными факторами [34].

Стресс-индуцируемый NF- κ B каскад также участвует в торможении апоптоза благодаря специфическим механизмам [23]. Ключевыми эффекторными молекулами апоптоза являются каспаза-3, каспаза-6 и каспаза-7, расщепляющие и инактивирующие PARP (фактор репарации ДНК) и тем самым блокирующие PARP-зависимый сценарий развития неклеточической гибели клеток [86, 87].

В целом, каждое исходное клеточное состояние, которое находится у основания линейки состояний клетки (базальное, стресс-ассоциированное, апоптотическое и неклеточическое), тормозит развитие последующего. По-видимому, фундаментальная особенность этих клеточных превращений отличается двумя важными прикладными аспектами. Во-первых, этим обеспечивается переход в большей степени поэтапный, чем постепенный, что в свою очередь крайне важно, так как позволяет клеткам полностью исчерпать свой потенциал в рамках исходного состояния, а также лучше подготовиться к последующему, менее для них «предпочтительному». Во-вторых, каждое клеточное состояние сопровождается экспрессией белков, специфических для каждого отдельного взятого клеточного состояния, и тем самым ограничивает для клетки нежелательные функциональные переходы.

При базальном уровне состояние клеточного функционирования поддерживает тканевую гомеостаз (с участием резидентных макрофагов), благодаря тканеспецифическим механизмам. При этом содержание резидентных макрофагов в тканях достигает 10–15%-го уровня, что позволяет им выполнять важную функцию по элиминации апоптотически измененных клеток [22, 35]. Примерами тканеспецифических механизмов тканевого гомеостаза могут служить: (1) контроль этапов клеточного роста эпителиоцитов и (2) регуляция метаболической активности адипоцитов и (3) ремоделирование костей в условиях активации остеокластогенеза [22, 35].

При развитии тканевого стресса или формировании тканевой дисфункции вовлеченные в процессы ткани могут «посылать» различные наборы сигнальных молекул к собственным резидентным макрофагам. Резидентные макрофаги активированных тканей в свою очередь, продуцируют повышенные количества (или различные «наборы») факторов роста и других сигнальных молекул. В результате достижения чрезвычайных уровней тканевого стресса или дисфункции, возможно формирование состояния крайней дефицита макрофагов, который восполняется их адаптационным рекрутированием из жирового депо — дополнительного макрофагального пула клеток.

Известно, что в условиях физиологической нормы адипоциты секретируют лиганды СС-хемокинов-2 (CCL-2), которые участвуют в поддержании постоянства макрофагов в жировой ткани [41]. Однако гипоксические ткани продуцируют лиганды СХС-хемокинов-12 (CXCL-12), которые также участвуют в рекрутировании макрофагов [13]. Все эти и многие другие факты свидетельствуют о том, что процесс рекрутирования макрофагов отличается высокой тканеспецифичностью [49]. Кроме этого, ткань-ассоциированные сигнальные молекулы могут контролировать состояние активации и тип рекрутирования макрофагов [21, 49]. Основной задачей этих кооперативных взаимодействий является

ляции этих клеточных со-
моделирования, который по-
ия клетки. Так, например,
результате функционирова-
каскада, который тормозит
рипционными факторами

оможении апоптоза благо-
ыми молекулами апоптоза
активирующие PARP (фак-
ый сценарий развития не-

е находится у основания
ое, апоптотическое и не-
му, фундаментальная осно-
ыми прикладными аспек-
пени поэтапный, чем по-
оляет клеткам полностью
еже лучше подготовиться
торых, каждое клеточное
их для каждого отдельно
я клетки нежелательные

ирования поддерживает
агодаря тканеспецифиче-
фагов в тканях достигает
цию по элиминации апоп-
ических механизмов тка-
ого роста эпителиоцитов;
ремоделирование кости

ой дисфункции вовлечен-
гнальных молекул к соб-
активированных тканей,
различные «наборы») фак-
ения чрезвычайных уров-
ание состояния крайнего
ным рекрутированием из
еток.

иты секретируют лиганды
оянства макрофагов в жи-
ганды СХС-хемокинов-12
фагов [13]. Все эти и мно-
ирования макрофагов от-
нь-ассоциированные сиг-
ии и тип рекрутирования
взаимодействий является

помощь тканям в адаптации к стрессорным влияниям и в восстановлении их функцио-
нального статуса. Однако, когда подобные взаимодействия чересчур активно поддер-
живаются или оказываются чрезмерными, они приводят к «разбалансировке» адаптации
(т.е. дезадаптации). Свидетельством этого является то, что чрезмерное рекрутирование
макрофагов из жировых депо в очаги воспаления приводит к выраженной инсулиноре-
зистентности адипоцитов [28].

Дополнительная функция макрофагов (адаптация тканей к стрессу) может быть ис-
пользована опухолевыми клетками, когда наряду с их рекрутированием мобилизуется
их потенциал носителей факторов ангиогенеза, клеточного роста и цитокинов [12]. По-
добные факты использования дополнительного потенциала макрофагов установлены
при опухолевом росте и метастазировании [12].

Чрезмерно выраженная активация тканевого стресса или дисфункция тканей и дли-
тельный период протекания адаптационных реакций приводят к гибели клеток по апоп-
тотическому, а также некротическому сценариям. Инфекция и тканевое повреждение
способствуют ускоренным переходам в эти клеточные состояния. При этом клеточная
гибель «обеспечивается» макрофагами. Наряду с функцией макрофагов по элиминации
апоптотических и некротических клеток, макрофаги также способны отличать, на рецеп-
тор-ассоциированной основе, т.н. «немые» апоптотируемые клетки (или их фрагменты)
от индукторов воспалительного ответа.

Так как некротическую клеточную гибель напрямую связывают с тканевой деструк-
цией, результатом распознавания некротических клеток макрофагами обычно являет-
ся классический воспалительный ответ [50, 68, 87]. Апоптоз, наоборот, вызывается раз-
личными не разрушающими ткани причинами (табл. 2), а макрофаги обнаруживают по-
гибшие клеточные клоны, предпринимая соответствующие действия, по крайней мере,
в четырех направлениях:

21.3. В результате спонтанного развития апоптоза, отдельные погибшие клетки уда-
ляются макрофагами без дополнительных последствий, хотя эти формы запро-
граммированной гибели являются обычным ходом физиологического развития
клеточной трансформации. В дальнейшем макрофаги могут продуцировать
факторы клеточного роста для промоции пролиферативных клеточных реакций
с целью замены погибших.

21.3. Индукция апоптоза в результате чрезмерного стресса или тканевого поврежде-
ния приводит к неконтролируемому снижению клеточного пула, которое требу-
ет компенсации. Поэтому, на основе распознавания преждевременно погибших
клеток макрофагами, инициируется тканевой репаративный процесс.

21.3. Апоптоз, индуцируемый инфекцией (включая каспаза-1-зависимый процесс, из-
вестный как пироптоз [8, 20]), промотирует макрофагозависимый иммунный ответ.

21.3. Апоптоз, индуцируемый провоспалительными и иммуновоспалительными
сигналами, отличается противоположным эффектом по отношению к инфек-
ции-индуцируемому. Узнавание апоптотирующих клеток макрофагами в этом
случае свидетельствует об индукции процесса вовлечения противовоспали-
тельных и иммуносупрессивных внутриклеточных каскадов. Эти данные в по-
следние годы были подтверждены благодаря открытию нового противовос-
палительного каскада, контролируемого белками семейства TAM рецепторов
тирозинкиназы — плеотропными ингибиторами врожденного иммунного от-
вета [70].

Таблица 2. Причины клеточной гибели и ее результаты [67]

№ п/п	Причины клеточной гибели	Исходы клеточной гибели
1.	Спонтанный физиологический сигнал	«Немые» адаптационные изменения клеток и/или начальные трансформационные процессы в тканях
2.	Сигналы тканевого повреждения	Репаративный ответ на уровне тканей
3.	Инфекционные агенты	Иммунный ответ (активация иммунного ответа)
4.	Сигналы воспаления или иммунного воспаления	Противовоспалительный или иммуносупрессивный ответ

Ранний защитный воспалительный ответ. Известно, что процессы физиологического клеточного функционирования протекают больше дискретно, чем поступательно, а переходы между ними происходят, по-видимому, спонтанно. Наоборот, процессы физиологического тканевого функционирования протекают преимущественно поступательно. При этом ткани могут содержать различные пулы погибших клеток или состояние тканей находится на грани перехода к различной степени тканевой дисфункции. В целом, на базальном уровне своего функционирования, ткани поддерживают свой гомеостаз во многих случаях с учетом активности резидентных макрофагов. В условиях алгий (развития болевых синдромов) формируются тканевой стресс и тканевая дисфункция. При более выраженных изменениях возникающие адаптационные реакции помогают резидентным клеткам или рекрутированным макрофагам, благодаря

Таблица 3. Трехступенная градация адаптационного ответа и поддержания тканевого гомеостаза [30]

№ п/п	Уровни функционирования тканей	Степени градации адаптационного ответа и поддержания тканевого гомеостаза
1.	Базальное состояние функционирования тканей (тканевой гомеостаз)	Начальные изменения в поддержании тканевого гомеостаза или адаптационного ответа связаны с вовлечением в процесс тканевой адаптации резидентных макрофагов и других типов лейкоцитов (1-я градация)
2.	Тканевой стресс и тканевая дисфункция (биологические реакции воспаления)	Ранний защитный воспалительный ответ приспособливает (2-я градация) ткани, вовлеченные в болевую реакцию, и стратифицирует риск развития нарушений их функционирования
3.	Тканевое повреждение и персистенция инфекции (патологическая реакция воспаления)	Нарушение регуляции биологических реакций воспаления может способствовать развитию патологических реакций воспалительного ответа (3-я градация), а в дальнейшем — хронического воспаления, которое ассоциируется со многими хроническими (неинфекционными) заболеваниями (диабет II типа, атеросклероз и др.)

точной гибели

изменения клеток и/или
ионные процессы в тканях

уровне тканей

ция иммунного ответа)

или иммуносупрессивный

но, что процессы физиоло-
е дискретно, чем поступа-
спонтанно. Наоборот, про-
текают преимущественно
е пулы погибших клеток,
ной степени тканевой дис-
рования, ткани поддержи-
резидентных макрофагов.
тся тканевой стресс и тка-
никающие адапционные
ым макрофагам, благодаря

и поддержания тканевого

адапционного ответа тканевого гомеостаза

ании тканевого гомеостаза
ны с вовлечением в процесс
к макрофагов и других типов

ый ответ приспособлива-
ные в болевую реакцию,
нарушений их функциони-

ских реакций воспаления
патологических реакций
ация), а в дальнейшем —
е ассоциируется со многи-
ыми) заболеваниями (диа-

дополнительной активации лейкоцитов и белков плазмы, в зависимости от степени повреждения. Этот адапционный ответ во времени характеризуется промежуточной позицией между базальным состоянием функционирования тканей (в норме) и развитием в ней воспалительной реакции. Этот промежуточный процесс может расцениваться как ранний защитный воспалительный ответ (табл. 3), который может стимулировать последующий ранний специфический воспалительный ответ, способствуя развитию наиболее эффективного (против конкретного микроорганизма) специфического иммунного ответа.

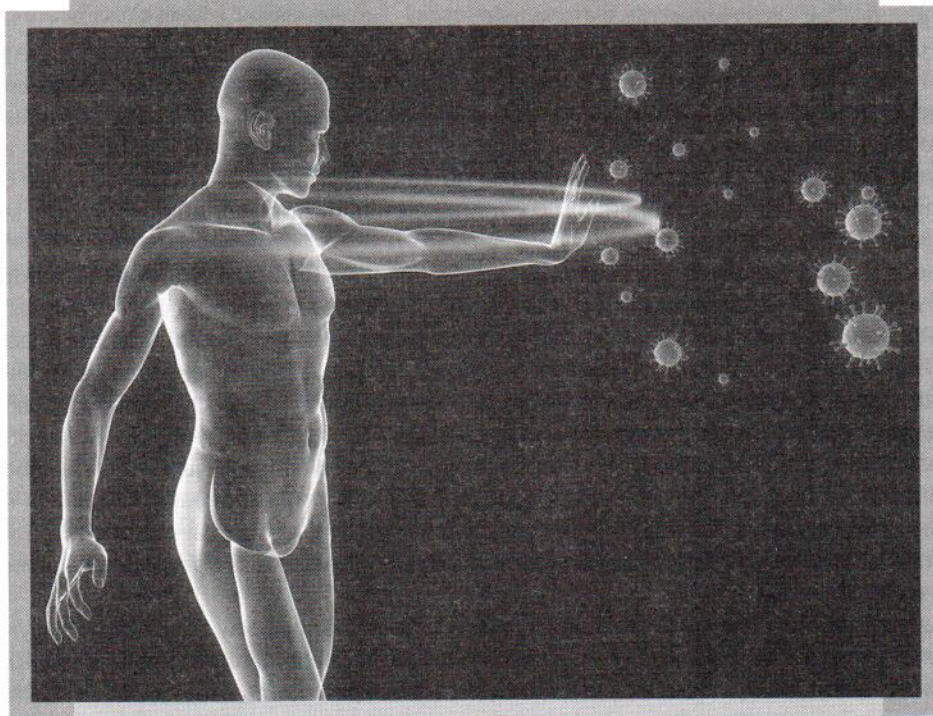
Индукция раннего защитного воспалительного ответа не вызывает повреждение ткани или персистенцию инфекции, а формирует развитие признаков тканевой дисфункции для восстановления функционирования ткани и поддержания гомеостаза. Длительное время поддерживаемая тканевая дисфункция может инициировать хронизацию воспалительного процесса, а также инициацию процесса мутагенеза. Это может также обуславливать появление в дальнейшем состояния дезадаптации, сопровождающего многие хронические заболевания.

Известно, что развитие многих хронических воспалительных заболеваний, которые не обусловлены инфекционной компонентой, связывают с употреблением высококалорийной пищи, низким уровнем физической активности, экспозицией токсических внешнесредовых соединений и пожилым возрастом. Такие заболевания, как ожирение, диабет II типа, атеросклероз, астма, нейродегенеративные процессы, сопровождаются медленно протекающим воспалительным ответом. При этом ранний биологический защитный воспалительный ответ, трансформируясь в воспалительный и иммуновоспалительный процессы, способствует прогрессированию этих заболеваний, так как возникающие нарушения гомеостаза включают, в частности, процессы повышенной чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) или артериальную гипертензию [18, 76].

В целом, ранний защитный воспалительный ответ, по-видимому, может играть фундаментальную физиологическую роль в поддержании тканевого гомеостаза, предупреждении тканевой дисфункции и промоции адаптивных реакций в ответ на возникающие нарушения. Это предположение согласуется с данными о том, что многие воспалительные медиаторы (TNF- α , IL-6, CCL2 и простагландины) обладают важными функциями в поддержании гомеостаза, например, в репарации тканей, контроле метаболизма и регуляции функционирования гипоталамус-гипофизарной оси [31, 78, 83]. Таким образом, ранний защитный воспалительный ответ, рассматриваемый как процесс, протекающий на тканевом уровне, может служить в качестве эффективного регулятора механизмов поддержания тканевого гомеостаза и его контроля через эндокринную и автономную нервную системы.

Заключение

До настоящего времени остается много нерешенных проблем, связанных с определением физиологических эквивалентов развития системных хронических воспалительных состояний [1]. При этом учет роли раннего защитного воспалительного ответа может послужить решением части из них. Говоря об этом в более широком контексте, следует отметить, что, несмотря на продвижение в понимании патологических аспектов инфламмагенеза, до настоящего времени остаются неисследованными молекулярные механизмы биологических реакций раннего защитного воспалительного ответа.



Часть 1.

Фундаментальные основы
инфламмагенеза

ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Во второй половине XX века широкую известность получили работы, позволившие уточнить важную роль молекулярно-клеточных механизмов адаптивного (приобретенного) и врожденного иммунитета при иммуновоспалительных процессах [1, 8].

Врожденный и приобретенный иммунитет различаются по принципам распознавания и типам рецепторов, которые вовлечены в такое распознавание. Оказалось, что все виды позвоночных обладают способностью соматически генерировать огромное разнообразие рецепторов (как на В-, так и на Т-лимфоцитах). Закодировать все эти специфичности в геноме «обычным способом», по принципу «один ген — один рецептор», было бы невозможно, хотя в геноме имеется значительный «репертуар» генных сегментов, из которых по кусочкам могут быть собраны иммунные рецепторы. У млекопитающих уникальными ферментами, активирующими рекомбинацию и обеспечивающими перестройку иммуноглобулиновых генов, являются компоненты рекомбинантного комплекса RAG-1 и RAG-2 (Recombination Activating Genes), открытые в лаборатории Д. Балтимора (Baltimore) [18]. Предполагается, что гены RAG были приобретены предшественником позвоночных путем горизонтального переноса от какого-то древнего патогена, вирусного или бактериального. Известно, что иммунные рецепторы разной специфичности образуются в результате генной конверсии. Фундаментальный аспект этих способов возникновения рецепторов заключается в том, что каждый из них имеет случайную специфичность (включая и те рецепторы, которые не могут быть использованы и будут отброшены), а необходимые для организма специфичности могут затем быть отобраны в ходе процессов селекции в онтогенезе.

Система адаптивного иммунитета основана на белковых клеточных рецепторах, в состав которых включены иммуноглобулиновые домены, имеющиеся как на В-, так и на Т-клетках. В-клеточные рецепторы (растворимой формой которых являются всем известные антитела) и Т-клеточные рецепторы, следуя собственным правилам узнавания («антиген – антитело» — для рецепторов В-клеток, «чужое в контексте своего» — для рецепторов Т-клеток), могут распознать практически любую молекулярную структуру.

Врожденное иммунное распознавание, которое есть у всех организмов — и у животных, и у растений, — полностью основано на рецепторах (сенсорах), которые запрограммированы в геноме по принципу «один ген — один рецептор», так что соответствующие гены уже не могут претерпеть изменений в онтогенезе за счет рекомбинаций. Очевидно, что количество таких рецепторов ограничено, т.к. организм «может выделить» на обеспечение врожденного иммунного распознавания только ограниченное число генов. Поэтому рецепторы, которые участвуют во врожденном иммунном распознавании, эволюционировали с таким «расчетом», чтобы оказаться специфичными к микробным мишеням («паттернам» или «образам»), которые инвариантны и консервативны во всем классе микробов. Пригодная для врожденного распознавания химическая структура, очевидно, должна отсутствовать в клетках организма-хозяина, причем наиболее естественные молекулы для распознавания — компоненты клеточной стенки бактерий. Врожденное

распознавание вирусов, которые используют биосинтетический аппарат клетки-хозяина, менее тривиально, и некоторые механизмы этого процесса стали известны в самое последнее время.

Механизм распознавания консервативных молекулярных структур (или молекулярных паттернов) и составляет принцип паттерн-распознавания (pattern-recognition principle), предложенный Ч. Дженоуэем (Janeway) [7]. Это один из самых универсальных и самых важных механизмов распознавания «чужого» врожденной иммунной системой. Паттерн-распознающие рецепторы врожденного иммунитета в англоязычной литературе называют Pattern Recognition Receptors (PRRs) [2]. Они имеют две группы: эндоцитозные и сигнальные. Эндоцитозные PRRs (или маннозные рецепторы) обеспечивают функционирование процессов фагоцитоза с последующей доставкой патогена к лизосомам. Сигнальные состоят из трех семейств: Toll-подобные, NOD-подобные и RIG-подобные рецепторы (RLD). Последние два семейства включают по два представителя PRR (NOD1 и 2); (RIG-1 и MDA-5), локализованные внутриклеточно и участвующие в формировании механизма «оповещения» о «несанкционированном прорыве» бактериального или вирусного патогена внутрь клетки, или «побега» его из фагосомы.

В настоящее время из рецепторов врожденного иммунитета наиболее хорошо изучены Toll-рецепторы, которые первоначально были открыты не в иммуновоспалительном контексте, а в контексте биологии развития плодовой мушки [3]. Ж. Хоффманн (Hoffmann) и его коллеги [12] в Страсбурге в середине 90-х годов прошлого века экспериментально доказали, что этот рецептор участвует в защите только от одного вида инфекций — грибковых. Спустя короткое время гены рецепторов, похожих на Toll, были обнаружены и проклонированы у человека [14] и получили общее название TLR (Toll Like Receptors). Позднее выяснилось, что таких рецепторов у млекопитающих более десятка, причем, в отличие от дрозофилы, эти рецепторы участвуют в распознавании и защите не только от грибковых, но также и от вирусных и бактериальных инфекций [15]. Например, TLR4 распознает липополисахарид грамотрицательных бактерий — универсальный компонент клеточной стенки, характерный именно для этого класса бактерий [16]. Последнее обстоятельство было установлено путем комбинации генетических и биохимических подходов. Интересно отметить, что иммунная система дрозофилы «подарившая» нам Toll-рецепторы, не взаимодействует с гипополисахаридами и распознает грамотрицательные бактерии с помощью механизма, которого нет у млекопитающих [5].

Большого внимания заслуживает отношение исследователей к цитокинам, в т.ч. при развитии иммуновоспалительного ответа. Цитокины — составная часть молекулярных механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Эти белковые молекулы продуцируются всеми клетками иммунной системы, причем не только гематопоэтического, но и стромального происхождения. Цитокины могут действовать на те же или другие клетки через высокоаффинные рецепторы, запуская каскады внутриклеточной сигнализации, которые могут приводить к активации или репрессии клеточных функций, к запуску дифференцировки или апоптоза и т.д. Цитокины могут действовать дистанционно и системно (как это делают гормоны, причем рецепторы цитокинов структурно родственны некоторым классам рецепторов белковых гормонов), но могут действовать местно и аутокринно и даже только на те клетки, которые находятся в непосредственном контакте с клеткой-продуцентом. Многие цитокины объединены в семейства и передают сходный внутриклеточный сигнал через родственные рецепторы. Зачем организму нужна такая избыточность? Скорее всего, это связано с необходимостью отдельной регуляции

ский аппарат клетки-хозяина стали известны в самое

ных структур (или молекулярных паттернов) распознавания (pattern-recognition) из самых универсальных в иммунной системе. В англоязычной литературе описаны две группы: эндоцитозные рецепторы (или рецепторы) обеспечивают функцию распознавания патогена к лизосомам. RIG-подобные и RIG-подобные рецепторы (NOD-1) участвующие в формировании ответа на бактериального или вирусного агента.

Университета наиболее хорошо описаны не в иммуновоспалительной литературе [3]. Ж. Хоффманн в начале 1990-х годов прошлого века описал рецепторы только от одного вида рецепторов, похожих на Toll, были предложены общее название TLR (Toll-like receptors) для распознавания и задерживания патогенов в распознавании и задерживании патогенов [11]. Для распознавания патогенов — универсальных бактерий — универсальных рецепторов для этого класса бактерий предложены комбинации генетических рецепторов. Иммунная система дрозофилы, распознающая сахарами и распознающая, которого нет у млекопитающих.

лей к цитокинам, в т.ч. при распознавании патогенов. Эти белковые молекулы не только гематопоезисе, но и действуют на те же или на те же каскады внутриклеточной сигнализации. Дисрегуляция клеточных функций могут действовать дисрегуляция цитокинов структурно (или молекулярно), но могут действовать дисрегуляция в непосредственном взаимодействии в семейства и передают сигналы. Зачем организму нужна способность раздельной регуля-

ции сходных по функции генов и сигнальных каскадов в разных видах клеток иммунной системы или в разных физиологических ситуациях, а также при различных вариантах иммуновоспалительного ответа.

Многочисленные философские споры о том, является ли острое воспаление физиологической или патофизиологической реакцией, до сих пор не утихают. Действительно, имеющееся при воспалении противоречие между его «направленностью на благо», т.е. на восстановление структуры и функции поврежденных тканей, и негативной симптоматикой у пациента находится на границе наших представлений о норме и патологии. Однако ни у кого не вызывает сомнений, что любое отклонение от программы «классического» воспалительного ответа в сторону как гипозергических (вялое течение), так и гиперэргических реакций (с выходом на системный уровень или переключением механизмов альтерации с поврежденного участка на здоровые клетки и тканевые структуры) — это уже патологический процесс, требующий для своего разрешения своевременной диагностики и терапевтического вмешательства.

Известно, что доминирующая идея в лечении воспалительных реакций принадлежит еще Гиппократу, который использовал с этой целью салицилаты из коры ивы. Тотальный органический синтез аспирина — препарата группы салициловой кислоты, завершившийся в 1850 году, привел к большому коммерческому успеху данного соединения в начале 1900-х годов [6]. В дальнейшем было установлено, что эндотелиальные клетки активируются параллельно с активацией полиморфноядерных нейтрофилов [22], что явилось критическим фактором, который плавно был интегрирован в патогенез острого воспаления.

В 1982 году трем исследователям — S. Bergstrom, B. Samuelsson и J. Vane — была присуждена Нобелевская премия за открытие биосинтеза простагландинов и описание биохимического механизма действия аспирина [17, 21]. Стало понятно, что воспалительный ответ обеспечивается большим количеством химических сигналов, поступающих из окружающих повреждение участков ткани. Так, «просачивание» в окружающие ткани активных молекул кислорода из вакуолей фагоцитов обеспечивало развитие пролонгированных альтеративных тканевых изменений, усиливающихся на фоне высвобождающихся лизосомальных ферментов [22]; повышенной активности липидзависимого тромбоцит-активирующего фактора (PAF, «platelet-activating factor»), арахидоновой кислоты и ее трансформации в простагландины и лейкотриены, наряду с молекулами комплемента и цитокинами [9].

В начале 1990-х годов стало понятным, что липоксигены являются потенциальными соединениями, стимулирующими моноциты и их не связанное с воспалением «рекрутирование» (т.е. без стимуляции процесс активными формами кислорода или провоспалительными сигналами). Это дифференциальное различие в действии нейтрофилов/моноцитов как бы подготовило для липоксинов дальнейший «путь» от воспаления к репарации [13]. В дальнейшем был открыт первый резолвин (RvE10) и установлена его роль в качестве предшественника полиненасыщенных жирных кислот (PUFAs) на основе проведенного протеомного (квадрупольная масс-спектрометрия) анализа [80]. Эти свидетельства также подтвердили предположения о том, что фаза разрешения острого воспаления является биосинтетическим активным процессом, а также то, что медиаторные молекулы регулируют клеточный «трафик» финальной стадии острого воспаления.

В дополнение к резолвинам серии E были открыты резолвины D, а также в нервной системе — нейропротектин D1 (NPD1) [4, 15]. Сегодня уже инициированы первые много-

центровые клинические исследования эффектов резолвинов у человека, которые могут позволить приоткрыть «дверь» в будущее изысканий природных агентов для стимуляции процесса разрешения воспалительного ответа и механизмов иммунорегуляции в целом [19].

Многие яркие открытия в области молекулярных механизмов иммунорегуляции, например, приведшие к Нобелевской премии 1996 г. П. Догерти (Doherty) и Р. Циркенагеля (Zinkernagel), связаны с иммунитетом против вирусов [23]. Парадоксально, что ученым сначала удалось расшифровать гораздо более сложные механизмы распознавания вирусного материала клетками адаптивного иммунитета — для этого пришлось открыть Т-клеточные рецепторы, понять основную функцию молекул МНС и установить механизмы процессинга, а также правила представления вирусных пептидов Т-клеточному рецептору. Хотя о важнейшей роли интерферонов в противовирусном иммунном ответе было известно давно, только в самые последние годы выявлено, что именно происходит активация экспрессии интерферонов первого типа. Оказалось, что главными регуляторами являются механизмы именно врожденного, а не адаптивного иммунитета.

Завершая этот раздел, хотелось бы снова обратиться к истории. В 2008 году все профессиональное сообщество праздновало 100-летие со дня вручения Нобелевской премии нашему соотечественнику И.И. Мечникову и П. Эрлиху за открытие фагоцитоза. Работы этих двух поистине величайших ученых можно считать первым камнем в изучении системы врожденного иммунитета, а также переходом исследований на клеточный, а в последующем — на молекулярный уровень.

Несмотря на то, что почти половина прошлого столетия была направлена на попытку разобраться в тонкостях «высокоинтеллектуального» адаптивного иммунитета (и далеко не впустую), сегодня мы имеем практическое воплощение фундаментальных идей И.И. Мечникова и П. Эрлиха. Сигнальные PRR можно признать одним из самых успешных приобретений в биомедицине, как в качестве мощного диагностического инструмента, так и в качестве терапевтической мишени при лечении аутоиммунных, опухолевых, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также основой изучения молекулярных механизмов иммунорегуляции воспалительного ответа.

ГЛАВА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ: КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПАТТЕРНА, СВЯЗАННОГО С ФАЗОЙ РАЗРУШЕНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ (RAMP)

Иммуновоспалительный ответ включает четыре фундаментальных взаимозависимых процесса: распознавание, отклик, регулирование и разрешение. Первая линия защиты против вторжения патогенов обеспечивается врожденной иммунной системой, активация которой обеспечивает образование т.н. патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs). PAMPs, являясь эволюционно консервативными микробными молекулами, способны инициировать процесс инфламмагенеза благодаря врожденному иммунному распознаванию через специфические паттерн-распознающие рецепторы (PRR, pattern recognition receptors).

В качестве альтернативы PAMPs, при инициации так называемого «стерильного» воспаления, выступают молекулы DAMPs — ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн (damage-associated molecular pattern). DAMPs являются эндогенными молекулами, высвобождающимися в результате клеточного стресса, альтерации тканей или некротического сценария клеточной гибели. Молекулярный паттерн DAMP является краеугольным камнем гипотезы альтеративного повреждения [102], которая свидетельствует о том, что иммунная система, не обеспечивая различия «свой – чужой», проявляет чувствительность и откликается на иммунологические признаки тканевой альтерации, а также на септические или асептические процессы в организме.

Соответствующее иммунологическое распознавание остается наиболее важной характеристикой иммунорегуляции, так как оно определяет дальнейший ход иммунологического ответа. Однако не менее важными представляются этапы регулирования и последующего разрешения острофазного воспаления. Невозможность перехода процесса в фазу разрешения — основное условие развития хронического воспалительного ответа. Регулирование и распознавание острой фазы воспаления — взаимозависимые и биологически активные процессы [92, 140]. Противовоспалительные и регуляторные сигналы, которые не обеспечивают положительное влияние на иммунологические процессы в целом, из-за антагонизма провоспалительных медиаторов, все же активно промотируют разрешение и завершение воспалительного ответа. Это обеспечивается усиленной нефлогенной активацией макрофагов (включая фагоцитоз апоптотизирующих нейтрофилов), предотвращением последующего притока (рекрутирования) клеток воспаления, а также редуцированием сосудистой проницаемости и возвратом клеток паренхимы в нефлогенное состояние [139].

Существенное количество растворимых форм молекул участвует в регулировании и разрешении воспалительного процесса (табл. 2.1). Например, противовоспалительные свойства интерлейкина-10 (IL-10), уточняемые на протяжении двух последних десятилетий, включают: супрессию продукции цитокинов и их высвобождение Т-клетками, природными киллерами (NK-cells) и клетками миелоидного ряда; модуляцию дифференцировки дендритных клеток (DC); супрессию активации функций антигенпрезентирующих клеток, включая редуцирование костимулирующих молекул и экспрессию D-связанных антигенов (NLA-DR) человеческих лейкоцитов; индукцию раствори-