

INFLAMMATION

G. I. ABELEV

The phenomenology, cellular and molecular aspects of inflammation – a powerful innate defense system of the organism against foreign particles and microorganisms are considered. Histological and physiological changes that influence the outer manifestations of inflammation are shown. Much attention is paid to kininogen system, complement, and phagocytosis.

Рассматриваются феноменология, клеточные и молекулярные механизмы воспаления – эффективной защитной реакции организма от чужеродных частиц и микроорганизмов. Показано, какие гистологические и физиологические изменения определяют внешние проявления воспаления. Основное внимание уделено системе генерации кининов, комплементу и фагоцитозу.

ВОСПАЛЕНИЕ

Г. И. АБЕЛЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – реакция организма на чужеродные микроорганизмы и корпускулярные продукты тканевого распада. Воспаление – основной механизм естественного (врожденного) иммунитета, равно как начальный и заключительный этапы иммунитета приобретенного. Оно выполняет повседневную работу по очистке внутренней среды организма от микроорганизмов. При местной инфекции или остром повреждении тканей воспалительная реакция приобретает характерные внешние признаки: покраснение, сопровождающееся местным повышением температуры, набухание (отек) и боль. Как и всякая защитная реакция, воспаление должно сочетать способность распознавать чужеродную для организма частицу с действенным способом ее обезвреживания и удаления из организма.

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ

Рассмотрим классический пример – воспаление, вызванное занозой, прошедшей под кожу и зараженной бактериями. В течение первых часов поврежденное место краснеет, в нем повышается температура, оно распухает и становится чувствительным к прикосновению: налицо покраснение, нагревание, отек и боль. Затем в первые дни после возникновения этих признаков образуется нарыв, область вокруг занозы нагнаивается, после чего наррыв прорывается и заноза вместе с накопившимся гноем выбрасывается из организма. Что лежит под этими внешними признаками?

Тканевой уровень

Заноза проникает в ткань, разрушая ее и разрывая мелкие сосуды. Происходит кровоизлияние и свертывание крови в поврежденном районе. Капилляры кровеносной системы в этой зоне расширяются, увеличивая приток крови в район формирующегося воспаления. Внешне это выглядит как покраснение и местное повышение температуры. Далее сквозь стенки капилляров в данное место просачивается плазма крови, возникает отек, внешне выглядящий как припухлость. В норме стенки кровеносных сосудов, включая капиллярную сеть, непроницаемы для компонентов крови – плазмы и форменных элементов – эритроцитов и лейкоцитов. Повышенная проницаемость для плазмы крови – следствие специфического изменения стенки сосудов, образования “щелей” между плотно прилегающими

друг к другу клетками эндотелия¹. В этом же районе наблюдается торможение движения эритроцитов и лейкоцитов (клеток белой крови), которые начинают как бы липнуть к стенкам капилляров, перекатываясь по ним и образуя “пробки” в непрерывном потоке клеток, проходящих по сосудам. Два типа лейкоцитов – моноциты и нейтрофилы – начинают активно “протискиваться” из крови в окружающую ткань между клетками эндотелия в районе формирующегося воспаления. Этот процесс, называемый диапедезом, приводит к выходу в район воспаления моноцитов и нейтрофилов, клеток, предназначенных для фагоцитоза – поглощения и разрушения посторонних частиц, таких, как бактерии и обломки ткани. Моноциты и нейтрофилы активно передвигаются к источнику воспаления, в нашем случае к загрязненной занозе. Это целенаправленное активное движение к очагу воспаления носит название хемотаксиса. Придя в очаг воспаления, моноциты превращаются в макрофаги – клетки с тканевой локализацией, активно фагоцитирующие, с “липкой” поверхностью, подвижные, как бы ощупывающие все, что находится в ближайшем окружении. Нейтрофилы также приходят в очаг воспаления, и их фагоцитирующая активность возрастает.

Фагоцитирующие клетки накапливаются в очаге воспаления, они активно поглощают и разрушают (внутриклеточно) бактерии и обломки клеток и выделяют ферменты, разрушающие межклеточное вещество соединительной ткани. Процессы, ведущие к фагоцитозу и заканчивающиеся им, и составляют суть нагноения. Кожный покров, окружающий очаг воспаления (нарыв), истончается и прорывается: заноза, обломки клеток и накопившиеся фагоциты выбрасываются из организма. Пораженный участок ткани постепенно восстанавливается.

Таким образом, в воспалении участвуют два компонента: сосудистый, определяющий динамику выхода плазмы и клеток в очаг воспаления и собственно клеточный – накопление и функционирование фагоцитирующих клеток. Каков же механизм описанных процессов? Активация трех главных систем, участвующих в воспалении, определяет состав и динамику “действующих лиц”. Они включают систему образования кининов, систему комплемента и систему активированных фагоцитирующих клеток.

Образование кининов

Заноза – кусочек древесины, состоящий из высокополимерных молекул целлюлозы и представляющий собой отрицательно заряженную чужеродную для организма поверхность. На ней адсорбируется так называемый фактор Хагемана (ФХ) – один из

начальных компонентов системы свертывания крови. Этот белок, предшественник специфической протеазы², присутствует в крови и имеет сродство к отрицательно заряженным поверхностям. В жидкой фазе крови он спонтанно диссоциирует на два фрагмента – ФХа и ФХб – с сильным преобладанием недиссоциированной формы. ФХа адсорбируется на поверхности занозы, где стабилизируется. Он обладает протеолитической активностью, субстратом которой являются сам ФХ и другой белок – прекаллекреин, также являющийся предшественником протеазы (рис. 1). Прекаллекреин, отщепляясь под действием ФХа фрагмент, превращается в протеазу каллекреин.

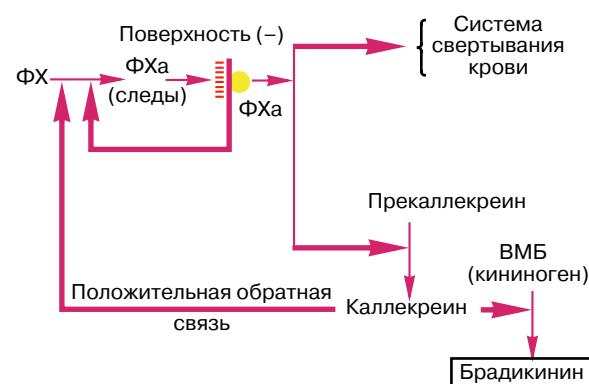


Рис. 1. Генерация брадикинина:

ФХ – фактор Хагемана; ФХа – ферментативно активный фрагмент ФХ; поверхность (-) – отрицательно заряженная поверхность; ВМБ – высокомолекулярный белок, кининоген; стрелки – ферментативная реакция.

Каллекреин резко усиливает образование ФХа из ФХ и одновременно действует на новый субстрат, так называемый высокомолекулярный белок (ВМБ). Этот белок под действием каллекреина отщепляет короткий пептид – брадикинин, который состоит из 9 остатков аминокислот и является одним из главных медиаторов воспаления. Брадикинин действует на эндотелий сосудов, вызывая “размыкание” краев клеток сосудистого эндотелия и открывая тем самым путь плазме крови в очаг воспаления.

Таким образом, данная система, во-первых, обнаруживает чужеродное тело и делает это по его отрицательно заряженной поверхности. Поверхности же собственных клеток устроены так, что они не адсорбируют ФХа, не стабилизируют его и не индуцируют тем самым дальнейшую цепь событий. Это самый простой и примитивный способ отличать “свое” от “не своего”, используемый организмом в

¹ Эндотелий – клеточный пласт, образующий стенку кровеносного капилляра. Клетки эндотелия плотно смыкаются друг с другом, создавая непроницаемую для жидкости и непроходимую для клеток крови границу.

² Протеазы – ферменты, расщепляющие белки. Протеолиз – ферментативное расщепление белка.

естественном иммунитете. Вторая особенность системы образования кининов – ряд каскадных усилий начальной реакции. Каскадное усиление определяется ферментативными звенями реакции, резко усиливающими эффект первичных взаимодействий. В рассмотренной цепи реакций таких каскадных усилий три. Первое – при адсорбции ФХ_α на поверхности и образовании положительной обратной связи ФХ_α → ФХ → ФХ_α + ФХ_β; второе – при образовании каллекреина, энзиматически действующего на ФХ с образованием ФХ_α, который, в свою очередь, ведет к образованию каллекреина, и третье – при ферментативном действии каллекреина на предшественник брадикинина. Таким образом, “точечная” начальная реакция на чужеродной поверхности порождает макроскопические, видимые простым глазом физиологические изменения в формирующемся очаге воспаления. Активированный ФХ индуцирует и систему свертывания крови, что способствует изоляции очага воспаления (см. рис. 1).

Комплемент

Вторая, более тонкая система врожденного иммунитета – система комплемента (С). Она включает одиннадцать белков крови, в большей части представленных неактивными предшественниками протеаз. Активация системы комплемента в естественном, то есть врожденном, иммунитете начинается с его третьего компонента (С3). С3 спонтанно диссоциирует на С3_a и С3_b, образуя следовые количества этих фрагментов. С3_b ковалентно связывается с поверхностью бактериальной клетки, стабилизируется там и проявляет протеолитическую активность по отношению к белку В¹, превращая его в фрагмент В_b (рис. 2). К фиксированному на клеточной поверхности С3_b специфически присоединяется В_b, образуя ферментативно активный комплекс С3_bВ_b, направленный к исходному С3 и следующему компоненту комплемента С5, который он расщепляет на С5_a и С5_b. Таким образом, на мемbrane бактериальной клетки формируется стабильный и ферментативно активный комплекс, обладающий двойной энзиматической активностью – генерацией новых молекул С3_b/С3_a и С5_b/С5_a. Компоненты С3_b и С5_b фиксируются на мемbrane, они сами по себе обладают биологической активностью. Что касается С3_a и С5_a, эти полипептиды, состоящие соответственно из 77 и 74 аминокислотных остатков, остаются в среде, являясь сильнейшими медиаторами воспаления (см. рис. 2).

Компонент С5_b образует на мемbrane новые центры ферментативной активности, направленные на активацию особого комплекса, атакующего мембрану. Последний состоит из нескольких ком-

понентов, последовательно активирующих друг друга и фиксирующихся на клеточной мемbrane, присоединяясь друг к другу (С6–С8). Конечный компонент системы комплемента (С9) включается в комплекс, атакующий мембрану, и становится начальным звеном полимеризации. Присоединяя к себе несколько таких же, как и он сам, молекул, он погружается в мембрану, полимеризуется в кольцо и образует поры, “продырявливающие” оболочку клетки, что ведет к ее гибели. Таким образом, система комплемента распознает чужеродную клетку и запускает целую реакцию активации биологически активных белков, что ведет к приобретению комплексом токсической активности и гибели клетки. Кроме того, компонент С3_b (и в меньшей степени С5_b), фиксированный на поверхности бактериальных тел, резко усиливает их фагоцитоз. Это обусловлено присутствием на мемbrane фагоцитирующих клеток рецепторов к С3_b и С5_b, которые существенно повышают сродство фагоцитов к бактериям, покрытым С3_b и С5_b. Это чрезвычайно важный феномен, один из главных в антибактериальном иммунитете.

Иная судьба у растворимых факторов С3_a и главным образом С5_a. Эти биологически активные пептиды обладают рядом свойств, важных для развития воспаления: прямым действием на проницаемость сосудов и, самое главное, способностью активировать так называемые тучные клетки (см. рис. 2). Тучные клетки активно синтезируют и хранят большие запасы мощного медиатора воспаления, биологически активного амина – гистамина. Тучные клетки рассеяны повсеместно в соединительной ткани и особенно вдоль кровеносных сосудов. Они несут на своей поверхности рецепторы к С3_a и С5_a, и, когда к ним присоединяются эти пептиды, тучные клетки секretируют гистамин в окружающую среду. Роль гистамина в воспалении многогранна. Во-первых, он быстро и резко влияет на сосудистую капиллярную сеть. Эндотелий капилляров под его воздействием выделяет сосудорасширяющие вещества, и проток крови через очаг воспаления существенно возрастает (покраснение и нагрев). Между клетками эндотелия образуются “щели”, и плазма выходит из капилляров в зону воспаления, свертываясь и изолируя тем самым распространение инфекции из очага. По градиенту концентрации гистамина фагоциты “поднимаются” к источнику воспаления. Таким образом, гистамин действует подобно брадикинину, но более активно и быстро, благодаря чему и является медиатором острой фазы воспаления.

Возвращаясь к комплементу, следует еще раз подчеркнуть многонаправленность его действия (токсичность для микроорганизмов, усиление фагоцитоза, генерация медиаторов воспаления) и каскадное усиление всех направлений его активности. И опять в случае комплемента возникает вопрос, как его начальный компонент С3_b отличает “чужую” поверхность от “своей”. И другой вопрос: как

¹ Белок В – компонент сыворотки крови, не относящийся собственно к системе комплемента.

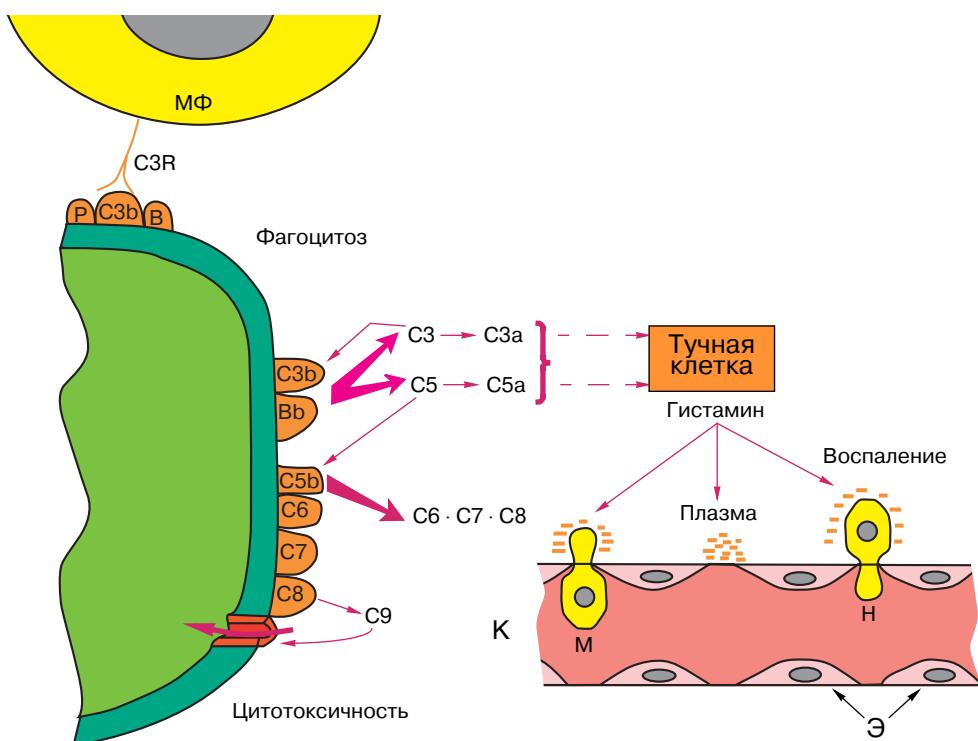


Рис. 2. Путь активации комплемента в воспалении:

C3 – C9 – компоненты системы комплемента; C3b, C5b – фрагменты C3 и C5, связанные с мембраной; C3a и C5a – пептиды, отщепившиеся соответственно от C3 и C5; C6 – C8 – компоненты комплекса, атакующего мембранный; C9 – белок, полимеризующийся в мемbrane; Bb – фрагмент белка B, связанный с мембраной; стрелки – каскадно-усиливающиеся компоненты реакции; МФ – макрофаг; C3R – рецептор к C3b компоненту комплемента; К – капилляр; Э – эндотелиальная выстилка капилляра; Н и М – диапедез нейтрофила и моноцита (размеры бактериальной клетки на схеме увеличены в несколько тысяч раз).

ограничивается каскадно разрастающийся процесс и почему он не захватывает весь организм? C3b может фиксироваться на биологических мембранах “своих” или бактериальных клеток, но мембранные собственных клеток обладают защитными системами – белками, которые препятствуют образованию комплекса C3bBb и делают C3b чувствительным к протеазе сыворотки крови, разрушающей его. Эта же протеаза разрушает C3b, находящийся в несвязанной форме, и тем самым препятствует распространению “каскада” по организму. Такова система комплемента. Очевидно, что она стоит в центре формирования воспаления и прямо ведет к его важнейшему компоненту – фагоцитозу.

Фагоцитоз

Фагоцитоз был открыт и понят как важнейший элемент воспаления и естественного иммунитета И.И. Мечниковым в 1882 году. Громадная роль фагоцитоза не только во врожденном, но и в приобретенном иммунитете становится все более очевидной благодаря работам последнего десятилетия. Как уже говорилось, фагоцитоз начинается с диапедеза фагоцитов и накопления их в очаге воспаления.

Главную роль в этом процессе играют моноциты и нейтрофилы. Моноциты, придя в очаг воспаления, превращаются в макрофаги, тканевые фагоцитирующие клетки. Фагоциты, взаимодействуя с бактериями, активируются, их мембрана становится “липкой”, в цитоплазме накапливаются гранулы, наполненные мощными протеазами. Возрастают поглощение кислорода и генерация активных форм кислорода (кислородный взрыв), включая перекись водорода и гипохлорит, а также окись азота (рис. 3). В дополнение к перечисленным признакам активации макрофаги начинают выделять в среду мощные медиаторы воспаления, среди которых особой активностью отличаются так называемый фактор некроза опухолей (ФНО), γ -интерферон (Int- γ) и интерлейкин-8 (IL-8). Все они являются биологически активными пептидами, дополняющими действие брадикинина и производных системы комплемента – C3a и C5a.

Какова же их роль в воспалении? Начнем с ФНО. Это небольшой белок, синтезируемый и секретируемый макрофагами, обладает множественной активностью. Он активирует сами же макрофаги и нейтрофилы, а также индуцирует синтез и экспрессию на

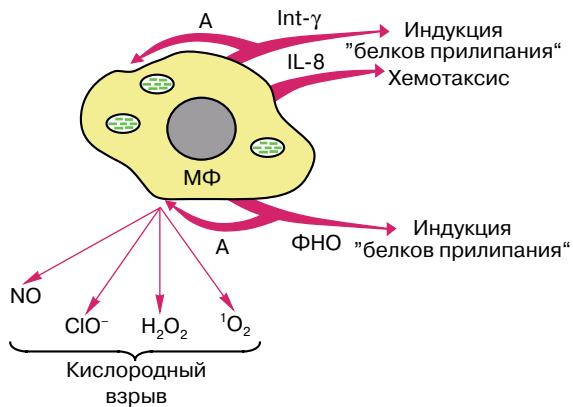


Рис. 3. Активированный макрофаг – медиаторы воспаления:

МФ – макрофаг; ФНО – фактор некроза опухолей; IL-8 – интерлейкин-8; А – аутостимуляция МФ; Int- γ и ФНО; NO – окись азота; ClO⁻ – гипохлорит; O₂[·] – синглетный кислород. Кислородный взрыв – продукция активных форм кислорода. Внутри макрофага находятся гранулы, содержащие бактерии и их фрагменты.

мемbrane клеток сосудистого эндотелия особых белков, специфически взаимодействующих с углеводами клеточной поверхности моноцитов и нейтрофилов. Поверхность эндотелия благодаря этому становится “липкой” для этих клеток.

IL-8 играет в воспалении особую роль – он вызывает появление в клетках эндотелия рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами с высоким сродством, так что эти клетки останавливаются в капиллярах, расположенных в районе воспаления. IL-8 наиболее эффективен в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. Именно IL-8 наряду с другими факторами воспаления стимулирует моноциты и нейтрофилы к диапедезу и миграции по его градиенту в очаг воспаления. Фагоциты имеют рецепторы к IL-8, которые “чувствуют” разницу в его концентрации со стороны, обращенной к его источнику, и с противоположной стороны и направляют свое движение по оси максимального отличия.

Int- γ также “многоцелевой” медиатор воспаления. Одна из главных его функций – аутоактивация макрофагов и активация нейтрофилов. Как уже упоминалось, в этих клетках резко усиливается синтез протеаз, которые накапливаются в специальных цитоплазматических органеллах – лизосомах. В них происходит “кислородный взрыв” – продукция активных форм кислорода и окиси азота, высокотоксичных для микроорганизмов. Поверхность фагоцитов становится “липкой”, так как количество различных рецепторов на ней, включая рецепторы к С3 β , резко увеличивается, как увеличивается и “ощупывающая” подвижность цитоплазмы этих клеток. Когда такая клетка встречается с бактерией,

то она “прилипает” к поверхности фагоцита, обволакивается его псевдоподиями¹ и оказывается внутри клетки, где и разрушается протеазами.

Так заканчивается цикл “воспаление – фагоцитоз”. Мы видим, насколько мощный и многогранный защитный механизм действует в этом случае. Однако его слабость в его однообразии, как бы в monotony of mechanism, срабатывавшего одинаково при встрече с различными врагами. Естественно, что многообразные, живые и многочисленные популяции микроорганизмов вырабатывают обходные пути для проникновения в организм.

Одни микробы начинают синтезировать белки, функционально сходные с теми, которые не дают С3 β фиксироваться на собственных клетках организма, другие “одеваются” в капсулу, резистентную к токсическому действию комплемента. Иные микробы синтезируют специфические протеазы, “резающие” хеморецепторы моноцитов и нейтрофилов, и клетки теряют направление движения в очаг воспаления. Наконец, имеются и такие микроорганизмы (например, микобактерии, вызывающие туберкулез или проказу), которые после захвата их макрофагом поселяются в нем, и макрофаг становится безопасным “домом” для их развития и существования. В таких ситуациях естественный иммунитет бессилен, и в дело вступают уже более изощренные и гибкие механизмы иммунитета приобретенного.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный журнал. 1996. № 5. С. 4 – 10.
2. Пол У. Иммунология: В. 3т. М.: Мир, 1987. Т. 1. Гл. 24 и 27.
3. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991.
4. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии. М.: Наука, 1995.
5. Хэм А., Кормак Д. Гистология: В 5 т. М.: Мир, 1983. Гл. II.

* * *

Гарри Израилевич Абелев, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, академик РАЕН, руководитель лаборатории иммунохимии НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Автор более 220 научных работ, одной монографии.

¹ Псевдоподии – выросты цитоплазмы, непрерывно образующиеся и исчезающие, как бы ощупывающие микроокружение клетки.