Министерство здравоохранения Украины

Национальный фармацевтический университет

Кафедра фармакологии

Реферат на тему:

«Медиатор воспаления - брадикинин»

Выполнили:

Студентка 3курса

1 группы

Бомбина Екатерина

Харьков-2010

**Введение**

Боль для пациентов - один из важнейших клинических признаков любого патологического процесса и одно из самых отрицательных проявлений болезни. В то же время своевременная и правильная оценка болевого синдрома помогает врачу составить представление о характере заболевания.

В понятие боли включаются, во-первых, своеобразное ощущение боли и, во-вторых, реакция на это ощущение, характеризующаяся определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций внутренних органов, двигательными безусловными рефлексами и волевыми усилиями, направленными на устранение болевого воздействия.

Реакция на боль чрезвычайно индивидуальна, так как зависит от влияния факторов, из которых основное значение имеют локализация, степень повреждения тканей, конституциональные особенности нервной системы, воспитание, эмоциональное состояние пациента в момент нанесения болевого раздражения.

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место. В то время как другие виды чувствительности в качестве адекватного раздражителя имеют определенный физический фактор (тепловой, тактильный, электрический и пр.), боль сигнализирует о таких состояниях органов, которые требуют специальных сложных приспособительных реакций. Для боли нет единого универсального раздражителя. Как общее выражение в сознании человека боль вызывается разнообразными факторами в различных органах.

**Кинины**

В настоящее время кининам придают исключительно важное значение в происхождении болевого ощущения. Учение о медиаторах боли обогатилось не только новыми экспериментальными фактами, но и чрезвычайно важными теоретическими положениями.

Наши представления о болетворном действии гистамина потребовали пересмотра. Во всяком случае, он оказался не единственным (и даже не главным) медиатором боли.



**Рис. 21. Интенсивность болевого ощущения при нанесении различных биологически активных веществ на дно кантаридинового пузыря.** 1 — ацетилхолина — 10-4; 2 — ацетилхолина — 5∙10-5; 3 — свежей плазмы; 4 — плазмы, постоявшей 4 мин. в стеклянной пробирке; 5 — ацетилхолина — 10-3; 6— серотонина — 10-6; 7 — брадикинина — 10-6

Кинины — сложные белковоподобные соединения — полипептиды, называемые иногда кинин-гормонами, или местными гормонами. К кининам, непосредственно связанным с проблемой боли, относятся в первую очередь **брадикинин, каллидин,** а также и **энтеротоксин,** известный под названием **субстанции Р**. Кинины обладают чрезвычайно сильным действием на животный организм. Они расширяют сосуды, увеличивают скорость кровотока, снижают кровяное давление и, что особенно важно, вызывают боль при соприкосновении с химиорецепторами.

Вещества эти обнаруживаются в ядах некоторых змей, пчел, ос, скорпионов. Они образуются в плазме в процессе свертывания крови, содержатся в коже, железах, воспалительных эксудатах и т.д. Происхождение кининов довольно сложное. В крови содержатся предшественники кининов — кининогены. Под влиянием специфических ферментов — калликреинов — кининогены превращаются в кинины. В нормальных физиологических условиях кинины быстро разрушаются особыми ферментами — кининазами.

Наибольший интерес для проблемы боли представляет брадикинин. Это — нонапептид, т.е. девятичленный пептид, в состав которого входит пять аминокислот: серин, глицин, фенилаланин, пролин и аргинин. Содержание брадикинина в плазме крови ничтожно. Не совсем ясно, какой цели служит брадикинин в организме, но тот факт, что он постоянно содержится в моче, говорит о его физиологической роли. Значение брадикинина в возникновении болевого ощущения не вызывает в настоящее время сомнений.

**Каллидин**

Другой болетворный кинин — каллидин — состоит из десяти аминокислот. Это — декапептид. В моче каллидин отсутствует, так как быстро превращается в брадикинин. Брадикинин оказывает сильное влияние на сосудистую систему. В этом отношении он во много раз активнее гистамина. Как и гистамин, брадикинин резко повышает проницаемость сосудов. Если его ввести в толщу кожи, почти сразу возникает выраженный отек. Среди всех известных сосудорасширяющих веществ брадикинин является наиболее мощным. Но особенно сильно действует он на болевые рецепторы. Достаточно ввести в сонную артерию 0,5 мкг брадикинина, чтобы вызвать сильнейшую боль сначала в области щитовидной железы, затем в челюстях, висках и наружном ухе.

Как правило, особо острую боль испытывает человек, если ему вводят брадикинин в артерию. Введение в вену не столь эффективно, боль в этих случаях не так сильна и длится недолго. Мучительные боли возникают при образовании брадикинина и каллидина в воспалительных очагах. По-видимому, боль, которую мы испытываем при различных видах воспаления, связана с образованием кининов.

Раствор химически чистого брадикинина вызывает сильнейшее болевое ощущение при нанесении его на основание кантаридинового пузыря в разведении 10-7 — 10-6 г/мл.

Если ввести брадикинин собаке в артерию, она начинает биться в лямках, стремится вырваться из рук экспериментатора, укусить его, она кричит, извивается, стонет. Кровяное давление повышается, дыхание учащается. Американский ученый Лим на Международном съезде физиологов в Токио в 1965 г. демонстрировал фильм, в котором показал действие брадикинина при введении его в артерию собаки. Все присутствовавшие в демонстрационном зале имели возможность наблюдать, какую мучительную боль испытывает при этом животное.

Внутрикожное введение брадикинина человеку также является причиной жгучей боли, которая наступает через 2—3 сек. после инъекции. Мы уже говорили о том, что плазма крови, постоявшая 5 мин. в стеклянной пробирке, при нанесении ее на дно кантаридинового пузыря, вызывает сильную боль. Боль эта вызвана брадикинином, образовавшимся при соприкосновении плазмы со стеклом. Но плазма, находившаяся в той же пробирке примерно 1,5 часа, уже боли не вызывает. Кинины разрушились под влиянием ферментов — кининаз.

**Образование кининов**

Образование и распад кининов в человеческом организме тесным образом связаны с системой свертывания крови. Кининогены, предшественники кининов — белки, образующиеся в печени,— можно выделить из крови и тканей человека, а также всех видов животных, за исключением птиц. В плазме крови они содержатся в альфа-2-глобулиновой фракции. Под влиянием фермента калликреина кининогены превращаются в кинины. Однако активный калликреин в крови отсутствует. В плазме он находится в неактивной форме (калликреиноген), которая превращается в калликреин под влиянием одного из многочисленных факторов (фактора Хагемана), участвующих в сложном процессе свертывания крови. У животных, у которых фактор Хагемана отсутствует (например, у собаки), кинины при соприкосновении плазмы со стеклом не образуются.

Таким образом, кинины (брадикинин, каллидин и некоторые другие полипептиды) — вещества, вызывающие боль (PPS — pain promoting Substances),— начинают свою жизнь в организме в ту минуту, когда звучит первый звонок, возвещающий о мобилизации свертывающей системы крови в сосудах или тканях, подвергшихся травме, удару, ранению, ожогу и т.д. Но оказывается, что образование их связано не только со свертыванием крови, но и с растворением образовавшихся сгустков фибрина. Фермент, растворяющий фибрин,— плазмин — также принимает участие в образовании кининов, активируя калликреиноген и превращая его в калликреин.

Почти тотчас же, когда целость тканей нарушается и кровь приходит в соприкосновение с участком, где только что произошла тканевая катастрофа — в одних случаях ограниченная, в других обширная, начинается цепная реакция мобилизации кининообразующих факторов. Она протекает медленно, исподволь. Максимальное количество кининов обнаруживается лишь через 15— 30 мин. И постепенно, по мере изменения химизма тканей, начинает усиливаться болевое ощущение. Требуется какое-то время для того, чтобы оно достигло вершины.

Люис показал, что воспаление, сопровождающееся болью, проходит в своем развитии две стадии. В первой накапливаются гистамин, серотонин, частично ацетилхолин, во второй — кинины. При этом гистамин способствует активированию кининовой системы. Гистаминовая боль как бы переходит в кининовую. Эстафета переходит от одного алгогенного вещества к другому. Боль порождает боль.

Разумеется, организм не беззащитен перед грозным натиском кининов. Существует немало средств защиты, подавляющих, нейтрализующих, компенсирующих их действие. Так, из печени и околоушной железы быка удалось выделить препарат, инактивирующий калликреин и, следовательно, препятствующий превращению кининогенов в кинины. Препарат этот, названный тразилолом, нередко значительно смягчает тяжелые болевые ощущения, улучшает состояние больных и даже уменьшает число смертных случаев от шока, вызванного нестерпимыми болями. Некоторые авторы утверждают, что различные противоревматические препараты — фенилбутазон, 2:6-дигидробензойная кислота, аспирин, салициловый натрий — препятствуют превращению кининогенов в кинины.

Но каково же значение кининов в возникновении болевого синдрома при некоторых заболеваниях, причины которых подчас не могут разгадать самые опытные врачи?

**Значение брадикинина в организме**

Начнем с того, что брадикинин вызывает боль в разведении 10-7 г/мл. Это соответствует 100 нанограммам, т.е. 1/10 000 000 г. При некоторых воспалительных процессах в суставах заполняющая их жидкость содержит в 1 мл в среднем 50 нанограммов брадикинина. По мере увеличения количества брадикинина или каллидина в суставной жидкости боль при ревматических поражениях становится все более и более интенсивной. Чем больше кининов, тем мучительнее боль. И это относится не только к суставам, а, по существу, ко всем органам и тканям нашего тела.

Казалось бы, достаточно нейтрализовать кинины — в боль прекратится. Но, увы, болетворные вещества в организме не исчерпываются ни гистамином, ни серотонином, ни кининами. Природа изобретательна. Для нее боль — средство самозащиты, линия обороны, сигнал опасности, во многих случаях предупреждение о роковом исходе. И природа не ограничивается двумя или тремя механизмами болевой сигнализации. Оборона должна быть надежной. Пусть лучше избыток, чем недостаток физиологических мер защиты.

Большое значение для возникновения боли имеет открытое в 1931 г. шведскими учеными Эйлером и Геддамом особое вещество, содержащееся в кишечнике и мозгу и названное субстанцией Р. По своему строению оно также принадлежит к полипептидам и состоит из нескольких аминокислот: лизина, аспарагиновой и глютаминовой кислот, аланина, лейцина и изолейцина. Оно близко к брадикинину, но по ряду химических свойств отличается от него.

Субстанция Р может быть выделена из желудочно-кишечного тракта. Но особенно богаты ею все отделы центральной нервной системы и задних (чувствительных) корешков спинного мозга. Меньше ее в передних корешках и периферических нервах.

При нанесении субстанции Р на основание кантаридинового пузыря в дозе 10-4 г/мл возникает сильная боль. Особенно мучительный характер приобретает она при испытании очищенных препаратов.

Существует немало и других полипептидов, вызывающих боль. К ним относится ангиотензин — вещество, образующееся при действии гормона почек (ренина) на глобулины плазмы. Болетворные свойства ангиотензина слабее, чем брадикинина. Но, как известно, ангиотензин обладает лишь побочными болевыми свойствами. Основное его действие — повышение кровяного давления. Гормоны гипофиза — окситоцин и вазопрессин — также вызывают боль в очень высоких разведениях. Из воспалительных эксудатов было выделено болевое начало, получившее название лейкотоксина. К нему близко другое вещество — некрозин, также обладающее алгогенными свойствами при введении в толщу кожи.

Этот беглый перечень болетворных соединений, образующихся в организме, далеко не полон. В процессе метаболизма, особенно нарушенного, патологического возникают различные химические соединения, способные вызвать боль.

Опыт показывает, что особенно острые боли испытывает больной в тех случаях, когда химические вещества попадают в брюшную полость. Гной, желчь, содержимое желудка и кишечника, моча, каловые массы, соприкасаясь с химиорецепторами брюшины, вызывают тяжкие боли в области живота и диафрагмы. Этим-то и объясняются внезапные, буквально невыносимые, как бы прокалывающие насквозь боли, когда содержимое желудка или кишечника (например при прободении язвы, при разрыве желчного пузыря, при перфоративном аппендиците) заливает брюшную полость. Боли эти нередко кончаются шоком, остановкой сердечной деятельности и внезапной смертью.

При прободении язвы желудка в брюшину изливается большое количество соляной кислоты. Это тоже может вызвать болевой шок. Такие же болевые ощущения возникают при разрыве мочевого пузыря, когда насыщенный солями раствор мочи проникает в полость живота. И желудочный сок, и моча, нанесенные на основание кантаридинового пузыря, вызывают мучительную боль. По шкале Кила она получает высший балл.

Но разнообразие болетворных веществ вовсе не ограничивается метаболитами, образующимися в самом организме. Каждый из нас испытывал боль при инъекции лекарственных веществ в кожу, в мышцу, даже в вену. Мы вскрикиваем от боли, когда нас кусают оса или пчела, Нам больно, если нас обжигает крапива.

Болетворные вещества содержатся в ядовитых и неядовитых выделениях различных насекомых, земноводных, рыб, а между тем это — хорошо изученные химические соединения типа ацетилхолина, гистамина, серотонина. Во многих случаях мы испытываем боль потому, что различные ферменты, проникающие в наш организм при укусе, способствуют образованию кининов или других болетворных химических соединений. Иногда это оксидазы, липазы, дегидразы, нарушающие тканевое дыхание. Иногда токсины, напоминающие бактериальные. Иногда вещества, подавляющие действие ферментов. Иногда парализующие нервную систему яды.

Пчелиный яд содержит не только свободный гистамин в довольно высокой концентрации, но и вещества, освобождающие связанный гистамин в пораженной ткани жертвы нападения. Под влиянием яда сосуды расширяются, проницаемость их повышается, образуется отек. Немецкие ученые Нейман и Габерманн выделили из пчелиного яда две белковые фракции, способные вызвать боль. По-видимому, они действуют на свободные нервные окончания и вызывают характерную для укуса пчелы боль.

Осиный яд содержит не только гистамин, но и серотонин, а также сходное с брадикинином вещество, получившее название «осиного кинина». Оно способно вызвать острую жгучую боль, но не является ни брадикинином, ни каллидином.

Огромное количество ацетилхолина содержит яд шершня. В нем же обнаруживаются серотонин, гистамин, а также кинин, отличающийся по своим болетворным свойствам от осиного.

Интересно отметить, что змеиные яды, в особенности яд кобры, гадюки и некоторых других ядовитых змей, не содержат ацетилхолина, серотонина или гистамина. Змеиный укус вызывает мгновенную боль благодаря большому количеству калия и высокому содержанию в нем освободителей гистамина. Но основное болетворное действие змеиного яда связано с наличием в нем ферментов, реализующих образование кининов из кининогенов.

Раздражающее и жгучее действие крапивы также зависит от наличия в ней гистамина, серотонина и некоторых других, пока еще мало изученных веществ, способствующих освобождению гистамина из связанной формы.

**Заключение**

Брадикинин, являющийся одним из медиаторов боли, воспаления, играет важную роль в повышении проницаемости микрососудов. Именно он повышает проницаемость сосудов, вызывая «размыкание» краев их эндотелия и открывая тем самым путь плазме крови в очаг воспаления. Его образование – сложный биохимический процесс, в основе которого лежит взаимодействие ряда факторов. Изначально в процесс вступает фактор Хагемана – важный компонент системы свертывания крови. Проходя ряд последовательных изменений, он в конечном итоге превращается в протеазу каллекреин, который и отщепляет от высокомолекулярного белка биологически активный пептид брадикинин. Помимо участия в образовании брадикинина, фактор Хагемана индуцирует систему свертывания крови, что способствует изоляции очага воспаления, препятствуя распространению инфекции по организму.

Снижение артериального давления обусловлено в основном действием брадикинина и ацетилхолина. Биогенные амины и брадикинин повышают проницаемость сосудов так, что при аллергии во многих случаях развивается отек. Наряду с расширением сосудов в некоторых органах наблюдается их спазм. Так, у кроликов аллергическая реакция проявляется в виде спазма сосудов легких.

Биологически активные амины и кинины в нормальных условиях являются медиаторами болевой чувствительности. Все они вызывают боль, жжение, зуд при воздействии в очень малых количествах, могут влиять и на другие нервные рецепторы в кровеносном русле и тканях.

Кинины, серотонин и гистамин вызывают сокращение неисчерченной мышечной ткани бронхов.

**Источники информации**

**1.** <http://oddandeven.narod.ru/Nauka_o_boli/ch06.htm>

**2.**http://gastrosite.solvay-pharma.ru

**3.** <http://asthmanews.ru/?p=1716>

**4.** [http://pathophysiology.dsmu.edu.ua](http://pathophysiology.dsmu.edu.ua/)