2СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

  1История

  4При диализе сыворотки против воды лизирующий материал разде-

 4лялся на осаждаемую фракцию эуглобулинов и растворимую фракцию

 4псевдоглобулинов. Ни одна из этих фракций не обладала литичес-

 4кой активностью, но при объединении фракций активность восста-

 4навливалась. Борде (Bordet) назвал взаимодействующие между со-

 4бой вещества алексином, а Эрлих (Ehrlich) - комплементом.

 4/2350к/

  4АПК был описан в 1954г. Луисом Пиллемером и сотр. Они пока-

 4зали, что зимозан дрожжей способен полностью инактивировать С3

 4в ходе инкубации его с сывороткой при 37 5о 4С, никак при этом не

 4влияя на титры С1, С4 или С2. Новый механизм активации С3 был

 4назван системой пропердина (от лат. perdere - разрушать)./2350к/

  5Опыт: Если в сыворотку внести чужеродные эритроциты, то че-

 5рез 5-10 минут происходит просветление сыворотки - лизис эрит-

 5роцитов комплементом.

  \_В кровотоке сосредоточено 5 ферментативных систем ., активиру-

ющихся ограниченным протеолизом:

 - ССК-ФС (свертывающая система крови - фибринолитическая

система), регулирующие гемостаз,

 - ККС-РААС (калликреин-кининовая система - ренин-ангиотен-

зин-альдостероновая система), регулирующие локальное кровоснаб-

жение (давление),

 - СК (система комплемента).

 "Неограниченный" (дальнейший) протеолиз любых компонентов

может осуществить любой протеолитический фермент неспецифическо-

го действия (трипсин, катепсины лизосом и пр.). Поэтому в пато-

логии возможна активация систем с любого этапа. Запуск системы

комплемента начиная с С5 (формирования сразу мембраноатакующего

комплекса = МАК) называют реактивным лизисом.

 Система комплемента состоит из собственных компонентов, ре-

гуляторных белков и рецепторов.

  \_1. Собственные компоненты.

  4Компонент С1 состоит из трех субкомпонентов.

 ( 2С1rC1s 0) 42 0C1q п \_оздние компонент .ы

 \ \_ Ca2+  ./ / \

 C1  2C2 0 C3 C4 C5 C6 C7 C8 C9,

 факторы (ф.)  2Д 0,  2В 0, Р (пропердин)

 Ферментативными свойствами обладают фактор Д, субкомпонены

С1r,С1s, фрагменты С2а, Вв, ингибитор - фактор (ф.) I.

 Рис. (а,b,с,d,е)

 Компоненты С2, С3, С4, С5 и фактор В расщепляются (ограни-

ченным протеолизом) на фрагменты "а" и "b":

 С2 ─── 76 0 С2b + С2a  7)

 С3 ─── 76 0 С3а + С3b │ - большие гидрофобные фрагменты,

 С4 ─── 76 0 С4а + С4b  78 0 связывающиеся с мембранами или

 С5 ─── 76 0 С5а + С5b │ рецепторами

 ф.В ─── 76 0 Ва + Вb  70 0

  79 0─┬─ 70

 малые (низкомолекулярные)

 фрагменты, связывающиеся

 с рецепторами (ТК) или быстро

 инактивирующиеся в кровотоке

  5C3b.C4b,C5b = С3в,С4в,С5в

  5Фрагмент b в молекуле С3b расщепляется на с и d (C3c, C3d),

 5далее фрагменты e, f, dg.

  \_2. Регуляторные белки:

──────────────────────────────┬───────────────────────────────

  3Жидкофазные регуляторы │ Мембраносвязанные регуляторы

──────────────────────────────┼───────────────────────────────

- С1-In - С1- инактиватор │- gp 45-70

- фактор I (=С3в/С4в-In │- CR2 (рецептор для С3d)

  5- сериновая протеаза), 0 │ \_Кофакторы фактора I (фермента) .:

  5кофакторы фактора I - 0 │- мебранные кофакторные белки

  5фактор Н,С4вр,СR1,МСР,ФУР 0 │ (МСР=CD46)

- фактор H │- ФУР (DAF=CD55) - фактор, уско-

- С4вр (С4в-связывающий белок)│ ряющий расщепление конвертаз

- белок S (витронектин) │- ф. Н

 │- СR1 (= CD35 - рецептор для С3в,

 │ С4в

 │ 4- С4bp (жидкофазный)

- аутоантитела к С3в и С4в, │ \_Ингибиторы МАК .:

 к С3-конвертазе комплемента │- S-белок │ связывают жидкофаз-

 - нефротические факторы │- кластерин│ ный МАК

 (стабилизаторы конвертазы) │- СD59 (молекула инактивирует МАК

- карбоксипептидаза N │ на поверхности клеток)

  4(инактивирует анафилатоксины 0│- С8р (С8-связывающий белок

  4- С5а, С3а, С4а, Ва до  0 │  5= фактор гомологичной рест-

  4С5а-dearg, C3a-dearg)  0 │  5рикции - HRF) с М.60кД

 │- молекулярный ингибитор

 │ реактивного лизиса (MIRL=CD59

 │ с М. 19кД)

──────────────────────────────┴────────────────────────────────

  1а) жидкофазные

  4- С1-In - С1- инактиватор,

  4- фактор (ф.) I (=С3в/С4в-In - сериновая протеаза), кофакто-

  4ры фактора I - фактор Н, С4вр, СR1, МСР, ФУР.

  4- фактор H,

  4- С4вр (С4в-связывающий белок),

  4- белок S (витронектин),

  4- карбоксипептидаза N (инактивирует анафилатоксины - С5а и

  4др.);

  4- аутоантитела к С3в и С4в (нефротические факторы) - стаби-

  4лизируют конвертазы. /2290к-х/ 0  4Обычно определяются у боль-

  4ных мембранопролиферативным (мезангиокапиллярным) гломеру-

  4лонефритом и липодистрофией, для которых характерна гипо-

  4комплементемия с повышенной утилизацией С3. Выявлены и у

  4здоровых лиц. /2419к/ 0

  4- хондроитин 4-сульфат протеогликан (ХСП) сыворотки крови

  4человека, который обладает выраженным ингибирующим дейс-

  4твием на С1q. 0  4Его структура сходна с ингибитором С1q, вхо-

  4дящим в состав клеточной мембраны некоторых лимфоцитов.

  4ХСП, представляет собой С1q-рецептор, элиминированный в

  4сыворотку. 0

  4- Фибронектин, сывороточный гликопротеин с М. 400 кД, свя-

  4занный со многими клетками плазмы крови, способен взаимо-

  4действовать с коллаген-подобной областью С1q, и, очевидно,

  4играть существенную роль в клиренсе материала, покрытого

  4C1q, например, иммунных комплексов. 0

  1б) мембраносвязанные 0 (предохраняющие собственные клетки от

комплементарного лизиса) - клеточные ядерные протеины

  4- ФУР (DAF=CD55) - фактор, ускоряющий расщепление (удержива-

  4ется в мембране с помощью фосфатидилинозитольного "якоря")

 ┌───┐ ┌───┐ ┌───┐

 │ │ │ │ + │С2а│

 │С4b│ ┌─┐ │С4b│┌─┐ └───┘

 │ ├───┐│0│ Диссоциация │ ││0│

 │ │С2а││0│ ─────────────── 76 0 │ ││0│

 │ ├───┘│0│DAF (дестабилизация) │ ││0│DAF

 └─┬─┘ │0│ └─┬─┘│0│

 ===│====== │==== ==│== │=============ЦПМ

  4- gp 45-70

  4- С8р (С8-связывающий белок,= фактор гомологичной рестрикции

  4=HRF) с М.60кД

  4- мебранные кофакторные белки (МСР=CD46)

┌───┐ ┌───┐ + ┌───┐

│ │ │ │ │ │

│С4b│ ┌─┐ │С4b│┌─┐ ┌─┐ │С4с│

│ │ │0│ Связывание │ ││0│ Расщепление │0│ └───┘

│ │ + │0│ ───────── 76 0 │ ││0│ ───────── 76 0 ┌───┐│0│

│ │ │0│МСР │ ││0│МСР ф. I │С4с││0│МСР

└─┬─┘ │0│ └─┬─┘│0│ └─┬─┘│0│

==│====== │==== ==│== │==== ==│== │====

  4- молекулярный ингибитор реактивного лизиса (MIRL=CD59). Это

  41-цепочный гликопротеин с М. 19кД, который предотвращает

  4самосборку МАК. 0

  4- СR1, CR2

  5Шесть регуляторных белков (С4вр, фактор Н, МСР, DAF, CR1,

 5CR2) относятся к семейству генетически, структурно и функцио-

 5нально родственных протеинов, которые эффективно контролируют

 5комплемент в в конвертазе и называются семейством регуляторов

 5активации комплемента (RCA). Каждый член RCA состоит в значи-

 5тельной степени или полностью из богатого цистеином белка. Пов-

 5торение последовательностей приблизительно в 60 аминокислот

 5обозначается  \_повторо-контролирующим белком комплемента (ССРRs)

 5или термином "короткие согласованные повторы", связывающие ком-

 5поненты С3 и С4. МСР и DAF обладают 4 модулями повторно-контро-

 5лирующих белков комплемента (ССРRs), фактор Н - из 20 повторов,

 5С4вр - из 59 CCPRs. /2290к-х/

  \_3. Рецепторы . (R)

 C1qR

 СR1 (=CD35) - для С3в/С4в

 - кофактор для фактора I в отношении расщепления С3b

 фрагмента комплемента

 - рецептор имеется на фагоцитах, эритроцитах (связывает и

 временно транспортирует ИК)

 - sСR1 ингибирует активацию комплемента (in vitro).

  4Совместное функционирование СR1 (М. А или F - 190кД; В или S

 4- 220кД) и ф. I приводит к превращению С3в в С3вi, а затем в

 4С3dg с М. 42кД, который может быть превращен в С3d с помощью

 4ряда неспецифических протеаз. /7641/91/

 СR2 (CD21) - рецептор для С3d; рецептор вируса Эпстайна-Бар-

 ра

 СR3 - для C3bi /iC3b-?/

 CR4 - для iC3b и С3dg

 C5aR

 C3eR - на фагоцитах (хемотаксис)

  4Рецепторы для компонентов СК (CR1, CR2, CR3, СR4, C3eR, DAF,

 4HR, C1q, B) присутствуют на тучных клетках, нейтрофилах, базо-

 4филах, моноцитах, эозинофилах, Т и В-лимфоцитах, эритроцитах,

 4макрофагах, гломерулярных подоцитах, фолликулярных дендритичес-

 4ких клетках, фибробластах, гранулоцитах. 0

  \_Рецепторы для фрагментов системы комплемента

 /1700к/95/

──────────┬────────┬─────────┬─────────────────────────────────

 Клетка │Рецептор│ Лиганд │ Эффект

──────────┴────────┴─────────┴─────────────────────────────────

Моноциты/ С1qR + C1q Стимуляция фагоцитоза,

макрофаги CR1,3,4 + C4b,C3b АГ-презентирующей функции,

 iC3b адгезии к КМ (=клеткам-мишеням),

 C5aR + C5a хемотаксиса

Нейтрофилы С1qR + C1q Стимуляция фагоцитоза,

 CR1,3,4 + C3b,iC3b адгезии к КМ,

 C5aR + C5a хемотаксиса,

 C3a/C4aR+ C3a реакции дегрануляции

Тромбоциты С1qR + C1q Cтимуляция адгезии

В-лимфоциты С1qR + C1q Cтимуляция АТ-образования

 СR1 + C4b - " -

 CR2 + C3dg,iC3b - " - и стимуляция пролиферации

 (повышение вторичного ИО)

  5? + Вв - " -

  5? + Ва Снижение пролиферативной актив-

  5ности

Т-лимфоциты С5aR + C5a Cтимуляция пролиферации

 C3a/C4aR+ C3a Торможение пролиферации клеток

NK-клетки CR3,4 + iC3b Стимуляция ажгезии к КМ

Эндотели- C1qR + C1q Связывание с ИК-ми

альные С5aR-? + C5a Активация

клетки - + МАК - " -

Фибробласты С9 стимулирует синтез коллагена

───────────────────────────────────────────────────────────────

  \_Синтез ..

 Большинство белков комплемента синтезируется в печени (гепа-

тоцитами), селезенке, кишечнике, костном мозга, а также лимфо-

эпителиальными клетками в очаге воспаления. /7073/ Все компо-

ненты комплемента могут насинтезироваться местно макрофагами

(так называемая "лейкоцитарная комплементарная система"). Это

происходит в местах скопления лейкоцитов (допустим, в зоне ост-

рого воспаления).

  4С1.

  4Синтез С1 и его субкомпонентов осуществляется некоторыми

 4клетками подвздошной, прямой кишки и аппендикса, клетками уро-

 4генитального тракта. Некоторые виды карцином кишечника и мо-

 4че-половой системы продуцируют названные компоненты. Тканевые

 4фибробласты синтезируют компоненты С1 комплекса, однако, синтез

 4и секреция С1r и C1s не зависят от скорости синтеза и секреции

 4С1q. Это подтверждается выявлением случаев селективных дефици-

 4тов С1r и C1q. В настоящее время не выявлен синтез С1q клетками

 4тощей кишки, ротовой полости, печени, почек, легких, лимфоидных

 4узлов и тимуса.

  4C1-In.

  4Переимущественным местом синтеза С1-In является печень.

  4С1-инактиватор присутствует в гранулах тромбоцитов. /0566/

  4С2 - продуцируется моноцитами-макрофагами.

  4С4 - продуцируется моноцитами-макрофагами и клетками почек.

  4С3 - продуцируется нейтрофилами, моноцитами, гепатоцитами,

  4фибробластами и мезенгиальными клетками, эпителиальными

  4клетками почек, альвеол,

  4С5 - продуцируется нейтрофилами и макрофагами.

  4Фактор В - синтезируется фибробластами, эндотелием. /1700к/

──────────────────┬───────────────────────────────────────────────

Место │ Компоненты

синтеза ├─┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬───┬──┬──

 │ 2С 0│С1q│С1r│C1s│ С2│ С4│ С3│ С5│ С6│ С7│ С8│С9│В

──────────────────┼─┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼───┼──┼──

Печень │ │ - │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Мезенгиальные кл. │ │ │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Клетки почек │ │ - │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │ │

Клетки урогени- │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

тального тракта │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Клетки легких │ │ - │ │ │ │ │ + │ │ │ │ │ │

Тимус │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

ЛУ │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Фибробласты │ │ + │ + │ + │ │ │ + │ │ │ │ │ │+

Хондроциты │ │ + │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │

 \_Лейкоциты . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- Нейтрофилы │ │ │ │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │

- моноциты/мф │ │ + │ + │ + │ + │ + │ + │ + │ │ │ │ │

 │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- лимфоциты │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Эндотелиальные │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │+

клетки │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

Гладкомышечные │ │ │ │ │ │ + │ + │ │ │ │ │ │

клетки │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 \_Пищеварительная . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 \_система .: │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- ротовая полость │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- тощая кишка │ │ - │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- подвдошная кишка│ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

- аппендикс │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

- прямая кишка │ │ + │ + │ + │ │ │ │ │ │ │ │ │

-эпителиоциты + + + +

 \_ЦНС . │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- нейроны │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- астроциты │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- олигодендроциты │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

- микроглия │+│ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

 │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │ │

──────────────────┴─┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴───┴──┴──

  \_Возрастные особенности

 Система комплемента проявляет бактерицидную активность уже в

сыворотке плода, однако уровень комплемента у новорож-

денного низкий; с возрастом повышается.

  4Наибольшая активность комплемента обнаружена у крыс в период

 4полового созревания, затем, начиная с ювенильного возраста, ак-

 4тивность постепенно повышается и достигает максимума в предс-

 4тарческом возрасте. Обнаружены сезонные колебания комплемента с

 4максимумом в зимний период и минимумом в летнее время. Анало-

 4гичные изменения активности копмлемента наблюдаются и у людей

 4/КПК/. /1558к/

  \_ 2Активация

 Два основных пути активации - классический (КПК) и альтерна-

тивный (АПК). Неспецифически система комплемента может быть ак-

тивирована и инактивирована неспецифическими протеазами. Рас-

щепление ими сразу белка С5 может привести к т.н. реактивному

лизису клеток.

С1 ───── 76 0 С4в2а ─── 76 0 С4в2а3в ────────┐

 +Mg 52+ 0 │ +С6,С7,С8,С9

 Д ├─ 76 0 С5в ──────────── С5в-9

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ─── 76 0 С3вВв(С3в) 4n \_ 0Р . ───┘  5самосборка  0 МАК

 Для самосборки МАК используется до 12-18 молекул С9.

 Время активации всего каскада - не менее 3 минут. Если про-

теолитический фермент, например, трипсин поджелудочной железы

больных панкреатитом расщепляет сразу С5, то начинается так на-

зываемый  1реактивный лизис 0 МАК-ом.

  4Существует 2 концепции механизма действия МАК:

 41. повреждение трансмембранным каналом. 0  4Механизм погружения

  4(сфера  0─── 76 0  4разворот в цилиндрическую структуру в фосфоли-

  4пидном бислое). 0

 42. дестабилизация фосфолипидных молекул и активация ПОЛ.

 43. Не исключено, что МАК регулирует "мембранный гомеостаз" -

  4стимулирует освобождение арахидоновой кислоты, деструкцию

  4компонентов клеток (внеклеточную дегрануляцию и пр)-ТК.

  4/5985/ 0

 Сборка компонентов комплемента плохо идет в вязкой среде -

на слизистых оболочках, в интерстициальном пространстве и сов-

сем не происходит внутриклеточно.

  2Активация КПК 0 включает последовательную взаимодействие ком-

понентов С1 (С1q,C1r,C1s),  \_С4 ., С2, С3, С5,С6.С7,С8,С9 и их ре-

гуляторов:

 - С1-In (С1-инактиватор),

 - С4вр (=С4в-связывающий белок),

 - жидкофазный ф.I (фермент, инактиватор С3- и С5-конвертазы)

 с кофакторами

 -- ф. Н,

 -- CR1,

 - мембранный ингибитор DAF (= ФУР - фактор, ускоряющий рас-

 щепление С3/С5-конвертазы),

 - карбоксипептидаза N, отщепляющая аргинин от С3а и С5а ── 76

 С3а-dearg, C5a-dearg,

 - белок gp45-70 (=2-цепочный гликопротеид с М. 45+70 кД),

 - С8р (=С8-связывающий белок),

 - белок S (ингибитор самоборки МАК).

  2Активация АПК 0. Старое название АПК - пропердиновая система.

В настоящее время пропердином обозначается лишь фактор Р. Акти-

вация АПК происходит постоянно с медленной скоростью, недоста-

точной для проявления биологических эффектов.

 Схема

 Продукты активации:

 С3в

С1 ───── 76 0 С4в2а ──── 76 0 С4в2а3в ────────┐

 С4а С3а С5а │

 С2в-кинин │ │ │ +С6,С7,С8,С9

(отек Квинке) анафилатоксины (ТК) ├ 76 0 С5в ─────────── 76 0 С5в-9

 │ │ │ МАК

 Ва С3а С5а │

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ──── 76 0 С3вВв(С3в) 4n 0Р ───┘

 Д

 С3в + С5а - хемотаксис

 опсонин

 Ранние стадии активации комплемента по классическому пути в

большей степени контролируется С1-In. При активации С1 различ-

ными активаторами формируется комплекс C1r-C1s-C1-In, который

высвобождает C1q (22). Таким образом предотвращается активация

С4 и С2 компонентов каскада активации комплемента по классичес-

кому пути. Постоянное присутствие комплекса C1r-C1s-C1-In в

нормальной сыворотке показывает постоянную физиологическую ак-

тивацию С1, регулирующуюся C1-In.

 ИК-C1q(C1rC1s) 42 0 + C1-In ── 76 0 ИК-C1q + 2 C1-In 42 0(C1rC1s)

  4Для инактивации комплемента в серологических лабораториях

 4сыворотку прогревают 30 минут при 52 5о 4С. При этом инактивируются

 4термолабильные компоненты - С2 и фактор В. И наоборот, для ини-

 4циации комплементарного каскада по классическому пути использу-

 4ют т.н. гемолитическую систему - эритроциты барана, обработан-

 4ные антителами к ним, для запуска альтернативного пути - эрит-

 4роциты кролика.

 АКТИВАТОРЫ

──────────────────────────────────┬──────────────────────────────

 Активаторы КПК │ Активаторы АПК

──────────────────────────────────┼──────────────────────────────

- Клеточные и гуморальные  2ИК 0, │- КПК

 образованные Ig M и Ig G1,G3 │

 (в т.ч. гемолитическая система │

 /ЕА/  2эритроциты барана 0, обрабо- │ 2Эритроциты кролика

 танные антителами к ним), │ 5Лимфобластоидные клетки,

 │- Лимфоциты /?/

 │ 5коллаген

 │

-  2С-РБ--лиганд 0 (ПС С Str. и др.) │

-  \_Элементы деструкции . (кардиоли- │- Мембраны гепатоцитов /?/

 пин, цитоскелетные элементы │- Миелин (АПК)

 клетки, митохондрии; сиаловые │

 кислоты, кардиолипин, лецитин │

 некротизированных тканей) │

 │

- Комплексы полианион-поликатион │

 (гепарин-протаминсульфат...) │

  5ДНК, 0 РНК, 5 полинуклеотиды 0, │

 полиамины │

 │

 │

 │

 4- Агрегированные  0Ig M и G │- Агрегированные Ig A, Ig Е,

 │ другие белки

- Кристаллы урата, холестерина │Холестерин

 │ 5(кофактор I)

 │- Фактор CFB-III яда кобры

 │- Гемодиализные мембраны

  \_Ферменты .:

- фактор Хагемана /ССК/,

-  5трипсин, плазмин /в больших до 0- │ 5- трипсин,плазмин,

  5зах), │- тромбин

 5- катепсины /лизос-ые ферменты/ │- лизосомальные ферменты

  \_Микробы .:

- ЛПС (липидная часть - липид А) │Полисахариды микробного и

 грамотрицательных бактерий │растительного происхождения

 (пирогенал, сальмозан, бластоли-│(ЛПС, зимозан, декстран,

 зин) │инулин)

  5│Липидные компоненты

  5│(эволюционно чужеродные) /?/

 │Другие эндотоксины

 │

  5- Некоторые вирусы и паразиты (без антител)

 -- ретровирусы │

  5- Вируспораженные клетки /=ВПК/

  5и вирус-проконтактированные  0│

  5клетки (нейраминидаза вирусов  0│

  5приводит к потере 30-40% сиало-  0│

  5вой кислоты клеток человека, что 0│

  5приводит к активации комплемен-  0│

  5та) /7501/  0│

 5- Некоторые Г- бактерии 0 │Грибы (например, зимозан

 5- Белок (б.) А (St), связывающий 0 │дрожжей)

  5Fс-фрагмент Ig (тоже своего 0 │ 4Сигаретный дым

  5рода ИК) - комплекс 0 │ 4Волокна асбеста,

  5(Ig G) 42 5-б.А/ 0 │ 4хлопковая пыль

 │ 4пыльца хлебных злаков

- Опсонизированные антителами │ 4заплесневелое сено

 (Ig M, Ig G) или С-РБ микробы │ 4радиографические контрастные

 │ 4среды

──────────────────────────────────┴───────────────────────────

  5Способностью связывать С1q обладает целый ряд субстратов:

  5- ИК. С1q связывает преимущественно Ig G3, затем G1, G2 и

  5G4. /1997/

 С1q связывает С 4Н 03 домен Ig M (не С 4Н 04).

  5- Полианионные кислоты.

  5- Гепарин, декстран сульфат, поливинил сульфат, хондроитин

  5сульфат. При этом поливинил сульфат и декстран сульфат не

  5являются активаторами С1, а значит и КПК. 0

  5- полинуклеотиды, ДНК,

  5- карагенин,

  5- ЛПС (липополисахариды) различных бактерий - E.Coli, Kleb-

  5siella pneumonia, Mycoplasma pneumonia, R-мутант Salmonel-

  5la minnesota, 0

  5- липотейхоевая кислота из клеточной стенки St.Aureus,

  5- некоторые вирусы.

  5- Маннозо-связывающая сериновая протеаза проявляет С1s-по-

  5добную активность и таким образом активирует комплементар-

  5ный каскад. /7234/94/ 0

 Активация комплемента происходит при септическом, геморраги-

ческом, ожоговом, травматическом шоке, раннем постишемическом

периоде. /1983г./

 Уровень или активность комплемента повышены при миозитах,

подагре, периартериите, склеродермии, спондилите, саркоидозе,

умеренном ревматоидном артрите, ревматической лихорадке. /3095/

  \_ 2Функции

 Система комплемента играет важную роль в защите организма от

чужеродных агентов - бактерий, грибов, вирусов (блокада белков

адгезии, опсонизация). Вместе с тем биологически активные про-

дукты активации комплемента могут запускать патологические ре-

акции при воспалительных и дегенеративных заболеваниях

 - болезни ИК,

 - микробные инфекции,

 - подагра,

 - посттравматические поражения. /2405к/85/

 ПОЗИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (+)

 1.  2Опсонизация 0 мишеней фагоцитирующих клеток (фрагментом С3в

и в меньшей степени - С4в,С5в,С3вi,C3d,С2а,С1q) с последующим

 а) эндоцитозом (фагоцитозом), либо

 б) экзоцитозом.

 - С-ЗКЦ (комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность)

 -- Описана С-ЗКЦ мононуклеаров против ксеногенных эрит-

роцитов (по отдельности компоненты не активны). /5985/

 - Л-ЗКЦ (лектин-зависимая клеточная цитотоксичность). Не

исключено, что C1q стимулирует лектинзависимую клеточную цито-

токсичность. /5985-93,35/

 - АТ-ЗКЦ. С1q связывает Fс-фрагмент АТ в ИК и запускает

АТ-ЗКЦ перитонеальными макрофагами. /6645/89/

 С3в связывается с Fав-фрагментом иммунных комплексов /ИК/.

  4Некоторые Г- бактерии опсонизируются, но не фагоцитируются.

 - Стимуляция внутриклеточных процессов (С5а,С3в).

 - усиление выработки лимфокинов.

 Функция опсоническая имеет большее значение, чем цитотокси-

ческая, т.к. у С6-дефицитных людей (в организме которых не фор-

мируется МАК) нет повышенной чувствительности к инфекции и они

практически здоровы (хотя их сыворотка не лизирует бактерии).

/3003-50, 1584-68, 297-116/

 Если фагоцитируемый объект по размерам превышает сам фаго-

цит, то перекрестное связывание через фрагменты комплемента

объекта и лейкоцитов приведет к С-ЗКЦ (комплемент-зависимой

клеточной цитотоксичности) - внеклеточному перевариванию (см.

АТ-ЗКЦ).

 2. 2 Предупреждение преципитации  0ИК  2(С1q), солюбилизация (АПК)

 2и элиминция (СR1) ИК. 0

 Растворение (солюбилизация) ПИК - С3в (АПК),торможение пре-

ципитации иммунных комплексов - КПК.

 Связывание и перенос ИК эритроцитами имеет большое значение,

препятствуя их отложению в легких и клубочках почек. CR1 имеют

повышенную чувствительность к протеолизу при их контакте с мак-

рофагами печени и селезенки при "передаче" ИК с эритроцитарной

поверхности. /7632/91/

 Если ИК не растворяются, то может быть инициирована иммуно-

комплексная патология. /2405к/

 3.  2Лизис чужеродных клеток МАК 0 (участие в повреждении собс-

твенных клеток при аутоиммунной гемолитической анемии, гломеру-

лонефрите и пр.). Сыворотка очень с низким содержанием С3 не

обладает бактерицидной активностью.

 МАК - полый белковый цилиндр (высота 160 А, внутренний диа-

метр - 100 А), погружающийся за счет нескольких гидрофобных

компонентов С9 в фосфолипидную часть мембраны чужеродных кле-

ток. В результате содержимое клетки уравновешивается с окружаю-

щей средой и клетка гибнет.

 За счет опсонической и цитолитической функций комплемента

происходит защита организма от бактерий, вирусов, паразитов,

гетерологичных клеток. /3004,2079, 297, 1597-10,14;2059, 3036,

 42097 - 43/ Система комплемента - первая линия защиты против па-

 4разитов. /1995г./

  \_Относительная устойчивость ядерных клеток обеспечивается

 1) наличием в мембране видоспецифических ингибиторов компле-

ментарной активации: DAF, СR1, С4вр, С8р, gp45-70 (кофактор

фермента I), альфа-гликофорин и др.; собственные клетки могут

лизироваться из-за недостатка или полного отсутствия одного из

этих белков;

 2) эндоцитозом комплексов поздних компонентов;

 3) активными репаративными процессами. Существует "физиоло-

гический" способ защиты эукариотических клеток, например, нейт-

рофилов человека от атаки комплемента. Формирование МАК на не-

котором учстке клеточной мембраны провоцирует ее локальное вы-

пячивание, которое затем может полностью отделиться от клетки в

виде пузырька - " 1блебса 0", унося на себе МАК. В результате серь-

езное повреждение клтеки наступает не ранее, чем на ней образу-

ются тысячи МАК-ов. /2290к-х/

 Заболевания с  \_явлением поражения собственных клеток . при

участии комплемента /3451/85/:

 - длительная гипоксия тканей (недостаточный синтез мембран-

 ных защитных белков) /с/, допустим, при СКВ, постинфарк-

 тные состояния;

 - хронический гломерулонефрит (скопление ПИК ── 76 0 ишемия +

 активация комплемента), сывороточная болезнь (ПИК), имму-

 новаскулит (ПИК), хронический ревматоидный полиартрит

 (ПИК);

 - вирусные заболевания при условии экспрессии компонентов

 вирусного капсида на ЦПМ (в кровотоке или в зоне воспале-

 ния при условии синтеза компонентов комплемента лейкоцита-

 ми),

 - инфекционные (преимущественно вирусные) заболевания, соп-

 ровождающиеся появлением в организме человека нейраминида-

 зы (потеря сиаловых кислот повышает чувствительность кле-

 ток к комплементарному лизису),

 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия (недостаток ФУР в

 мембране эритроцитов).

  4Клетки (эритроциты) больных пароксизмальной ночной гемог-

  4лобинурией лизируются, по-видимому, не только из-за недос-

  4таточности или отсутствия ФУР, но и из за избытка (предпо-

  4ложительно) CR1. /2484/83;2318/80/ 0

 - Амилоидоз.

 - Воспаление ЦНС. Астроциты резистентны к литическому дейс-

 твию комплемента, однако олигодендроциты и нейроны чувс-

 твительны к киллингу комплементом in vitro. Сверхпродукция

 комплемента в зоне воспаления может привести к деструкции

 этих клеток с развитием патологического процесса.

 /2246к/96/

 - Состояния септицемии Г+ микрофлорой. /с/ Обработка эритро-

 цитов липотейхоевой кислотой (элемент бактериальной по-

 верхности) вызывает их лизис аутокомплементом после обрат-

 ного введения эритроцитов в кровоток животных. /2625к/99/

 - ЛПС Г- микрофлоры способен связываться с ЦПМ клеток, а не-

 которых бактерий и встраиваться к ЦПМ, "раздвигая" фосфо-

 липиды ЦПМ "в стороны" (менингококковая инфекция). Система

 комплемента, активируясь на поверхности данного фрагмента,

 в итоге лизирует клетку (гибель эндотелия ── 76 0 ТГС).

  4- АТ-зависимый комплементарный лизис (КПК) клеток гепатомы

  4(морской свинки)

  4-- повышается при воздействии ингибиторов метаболизма,

  4действии протеолиических ферментов, Х-лучей

  4(3000-9000R)

  4-- снижается при внесении в культуру L-эпинефрина, инсули-

  4на, гидрокортизона, преднизолона). /3019/78/

  4- Ряд аутоиммунных заболеваний /???/

  4-- Иммуногемолитические анемии /???/

 4.  2Регуляторная функция

 - С3в стимулирует метаболизм АК и высвобождение Pg E2, лей-

котриена В4 и ТХ В2 из моноцитов и макрофагов. /2290к-х/

 - С5а обуславливает синтез тромбопластина моноцитами и эндо-

телиальными клетками сосудов, являясь индуктором ТГС. /2290к-х/

 - Наличие комплемента в среде и адсорбция его терминальных

комплексов на тромбоцитах необходимы для их полноценного ответа

на тромбин. /2625к/99/

 -  2Регуляция ИО 0 (иммунного ответа):

 ИО снижается только при уменьшении уровня комплемента ниже

10% от нормы. При дефиците комплемента развиваются аутоиммунные

заболевания (развитие иммунотолерантности).

 Иммунорегуляторные и другие свойства комплемента

───────────────────────────────────────────────────────────────

С1q - стимулирует первичный ИО,

 презентация ИК дендритными клетками /?/

 - созревание В-лимфоцитов (С3вi,С3d,C3d-К)

С3b - контакт ИК с центрами антителообразования в Т-зо-

 нах лимфоузлов и селезенки;

 - стимуляция синтеза и секреции ИЛ-1

 - угнетение в условиях in vitro дифференцировки

 В-лимфоцитов;

 - стимуляция АТ-зависимой цитотоксичности нейтрофи-

 лов по отношению к клеткам, пораженным вирусами и

 ксеногенных клеток.

С3b в ИК - усиление реакции бласттрансформации В-лимфоцитов;

C3bi,C3d - стимуляция кооперации иммунокомпетентных клеток

 за счет агрегации ИК;

C1q,iC3b,C3d,C3b - стимуляция цитотоксичности лимфоцитов;

С3a - ингибирует ИО (блокирует Т-хелперы);

 - угнетение синтеза лимфокинов Т-лимфоцитами;

 - активация Т-супрессоров;

 - угнетает активность естественных киллеров в опы-

 тах in vitro;

С5а - стимулирует ИО (вызывает синтез ИЛ-1 макрофагами)

 - стимуляция синтеза ФАТ и метаболизма АК

 - агрегация лейкоцитов --- лейкоэмболизация мелких

 сосудов

 - сокращение гладкой мускулатуры трахеи и бронхов

 - усиление стимуляции Т- и В-лимфоцитов.

C5,6,7 - угнетение стимуляции лимфоцитов в смешанной куль-

 туре и при использовании ФГА;

С5b-9 - Стимуляция метаболизма АК

ф.В - в условиях in vitro стимулирует цитотоксичность

 моноцитов и распластывание клеток;

фактор H - стимулирует цитотоксическую активность лимфоцитов

 (возможно за счет сходства ответственных белков с

 терминальными компонентами комплемента) in vitro;

С1-In - Антикоагулянт (ингибитор фактора Хагемана)

───────────────────────────────────────────────────────────────

 "РЕГУЛЯТОРНЫЕ" ФУНКЦИИ ( \_+ .)

 5.  2Активация тучных клеток 0 анафилатоксинами - С5а и в гораз-

до меньшей степени - С3а, С4а, Ва. Биологическая активность С5а

в сто раз превышает активность С3а и в тысячу раз - С4а. Тучные

клетки, имеющие рецептор к фрагменут С5а, дегранулируют (гиста-

мин приводит к расслаблению артериол). Поэтому зона (воспале-

ния) с активацией системы комплемента краснеет.

 [3 активатора ТК: ацетилхолин пнс, аллергены, перекрестно

связывающие Ig E, анафилатоксины комплемента.]

 Генерализованная внезапная активация системы комплемента мо-

жет привести к т.н. анафилактическому шоку III типа (последс-

твие иммунокомплексной патологии). ИК в большом количестве мо-

гут неожиданно образоваться при введении в кровоток лекарствен-

ного препарата.

 Подобное состояние может быть следствием поступления в кро-

воток ЛПС или деструктированных элементов тканей.

 У экспериментальных животных с дефицитом комплемента труднее

получить шок при введении ЛПС. /2625к/99/

 6.  2Хемотаксис 0: С5а и в меньшей степени С3а, С3е, Ва, комп-

лекс С5в67.

  5С3a,C5a,Ba,С5b67 - стимуляция хемотаксиса иммунокомпетентых

  5клеток в зону воспаления;

  5С3е усиливает миграцию В-клеток из костного мозга.

 После внутрисосудистой активации системы комплемента содер-

жание нейтрофилов в крови снижается до 8-20% от исходного уров-

ня  4(скопления нейтрофилов в сосудах легких-?) 0. /2412к/

 7. Индуктор  2воспаления

 - стимуляция ПОЛ - С3в

 - стимуляция РО лизосомальных ферментов.

 - Повышение сосудистой проницаемости (С5а,С3е)

 НЕГАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (-)

 8. Как исключение, лизис собственных клеток (чаще в очагах

ишемии, когда перестают экспрессироваться защитные мембранные

белки). /см. материал выше/

 9. Обуславливают анафилактический шок III типа. (См. функцию

активации тучных клеток).

 ИНГИБИТОРЫ

 Многообразие функций обуславливает множество регуляторов

данной системы.

 Регуляторы

 Отек Квинке возвр.инфекции

 С1-In,геп. ┌──ф.I + ф.Н┐

С1 ───── 76 0 С4в2а ───┴ 76 0 С4в2а3в ─┴──────┐

 С4вр │ +С6,С7,С8,С9

 Д ├ 76 0 С5в ─────────── 76 0 С5в-9

С3вВ ─── 76 0 С3вВв ──── 76 0 С3вВв(С3в) 4n 0Р ───┘ белок S МАК

 Карбоксипептидаза N C8р, ...

 (ингибитор - лет.исход)

 Ингибиторы комплементарной активации

 /1700к/95 и пр./

──────────┬────────┬─────────────────┬─────────────────────────

Ингибитор │ Лиганд │ Локализация │ Модуляторы активности

──────────┴────────┴─────────────────┴─────────────────────────

 Ингибиторы начальных этапов

С1-In C1r/C1s Плазма Гамма-ИФ

Гепарин С1-In Интерстиций

 (в 15 раз усиливается активность С1-In)

С4bp C4b - " -

 Ингибиторы С3- и С5-конвертаз

ФУР=DAF C3b/C4b Мембранный ИЛ-4

- расщеп- (эндотелиальные,

ление-ус- эпителиальные

коряющий клетки,эритроциты,

фактор лейкоциты и др.)

(CD 55)

Фактор I C3b/C4b - " - Кофакторы - фактор Н, С4bp,

 + iC3b/iC4b CR1, CR2, МСР

Фактор Н C3b Плазма Гамма-ИФ, альфа-ФНО

 \_Мембранные кофакторные белки (МСР) .:

CR1 (CD35) C3b Мембранные ИЛ-2, ИЛ-4, альфа-ФНО, С5а

СR2 (CD21) +C3d - " -

 (лимфоциты, фолл-ые

 дендритные клетки)

CD46 C3b/C4b (эндотелиальные,

 эпителиальные

 клетки,лейкоциты и др.)

gp45-70

 Ингибиторы образования МАК

S-белок С5в-7, Плазма

(витро- С5в-8,

нектин) С5в-9

Кластерин С5в-7 - " -

(SP 40,40)

Гомологичный Мембранный

ф.рестрикции

(HRF) С5в-8 Мембранный

Протектин С5в-8 - " - Гамма-ИФ, ИЛ-1

(CD 59)

───────────────────────────────────────────────────────────────

  2I. Недостаточность  0компонентов и регуляторов

 комплемента

 Приобретенные дефициты отдельных компонентов системы компле-

мента, в отличие от наследственных, развиваются вследствие иди-

опатических или хронических заболеваний различной природы.

 Причины дефицита можно объединить в следующие группы.

 1) Постоянный повышенный катаболизм  \_компонентов комплемента

вследствие хронической активации последней (системные аутоим-

мунные заболевания - СКВ, ДКВ, нефриты, ревматоидный атрит, по-

ражения эндокринной нервной системы и др., хронические вирус-

ные, бактериальные и паразитарные инфекции, опухоли). Все эти

заболевания характеризуются постоянной персистенцией ИК в био-

логических жидкостях организма и их депозицей в пораженных ор-

ганах и тканях, что способствует КПК.

 2) дефицит регуляторных белков. Примером вторичного дефицита

функции  \_регуляторных факторов . может служить группа заболеваний

печени или опухолей крови, сопровождаящихся относительным

уменьшением уровня отдельных компонентов или их биологической

активности.

 3)  \_Дефицит рецепторов .. Дефицит функции рецепторного аппарата

приводит к нарушению нормального клиренса ИК, содержащих фраг-

менты комплемента, дестабилизации конвертаз КПК и АПК и, как

результат, усилению катаболизма компонентов комплемента, увели-

чению времени жизни активированных фрагментов, развитию иммун-

но-воспалительных реакций.

───────────┬───────────────────────────────────────────────────

Компоненты │ Функции и недостаточность белков

комплемента│

───────────┴───────────────────────────────────────────────────

  2Недостаточность собственных компонентов:

 1С1q │стимуляция первичного ИО  0── 76

 │Агаммаглобулинемия, развитие ИД, тяжелые комбиниро-

 │ванные иммунодефицитные состояния. /279/

 1С1q  0│ 1Предотвращение образования ИК  0── 76

 │СКВ, ДКВ, СКВ-подобные заболевания, рекурентные

 │кожные и висцеральные инфекции, васкулиты, гломе-

 │рулонефриты, синдром Ротмунда-Томсона, сепсис.

С1r │СКВ-подобные заболевания, рекурентные инфекции,

 │гломерулонефриты.

С1s │СКВ-подобные заболевания.

С1r-C1s │ДКВ+артрит.

С4 │Признаки СКВ СКВ,СКВ-подобные заболевания,

 │(васкулиты, ревматоидная пурпура),

 │IgA-нефропатии, подострый склерозирующий панцефалит.

 │наследственная адреналовая гипертензия.

  1│Депрессия первичного и вторичного иммунного ответа

 │на Т-зависимые АГ.

 │отсутствие иммунологической памяти, фаз амплификации

 │и переключения Ig M на Ig G;

С2 │Торможение гуморального иммунного ответа;

 │(низкие титры антител при первичном ИО).

 │СКВ, ДКВ, СКВ-подобные заболевания,

 │ревматоидная пурпура, васкулиты,

 │Возвратные рецидивирующие инфекции;

 │смешанные заболевания, синдром Шенлейн-Геноха.

С3 │Субнормальный первичный,нормальный вторичный

 │иммунный ответ без переключения Ig M на Ig G.

 │Возвратные пиогенные инфекции,

 │СКВ-подобные заболевания, васкулиты.

 │гломерулонефриты.

С5 │поздние│ │ Практически здоровы

С6 │компо- │ │ (поэтому важнее опсоническая

С7 │ненты │ │ функция)

С8 │ │ │ Повышенная чувствительность

С9 │ │ │ к нейссериальным инфекциям

С5 - │нарушение хемотаксической и бактерицидной активности

 │сыворотки. /297/

 │рекурентные инфекции, менингококковая, гонококковая

 │инфекция.

 │СКВ-подобные заболевания,

 │СКВ + синдром Шегрена + гонококковая инфекция, ДКВ.

 4С6 - описан больной с гонококковым кожным и суставным синдро-

 4мом. Сыворотка больного не обладала бактерицидной активностью

 4(в прошлом больной обладал отличным здоровьем). Геморрагические

 4инфаркты кончиков пальцев. Не обнаружено нарушений ССК. /297/

С7 │Отклонений ИО нет. Менингококковая инфекция, СКВ,

 │склеродермия, ревматоидные артриты, хронические

 │инфекции моче-половой системы.

С8 │Менингококковые и гонококковые инфекции, СКВ-по-

 │добные заболевания, хронические гнойные инфекции,

 │пигментная ксеродерма.

 │Сыворотка лишена гемолитической и бактерицидной

 │активности. /297/

С9 │Менингококковая инфекция.

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

ф.В │

ф.D │

ф.Р(про- │

 пердин) │

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

  2Недостаточность регуляторов:

С1-In │Отек Квинке (приобретенный и наследственный ангио-

 │невротический отек /АНО/ с аутосомно-доминантным

 │типом наследования)

 │+СКВ подобные заболевания, СКВ, лимфопролиферативные

 │заболевания, паразитарные инвазии

 │(частота встречаемости 1/150000, 90% носителей ге-

 │терозиготны по деффектному гену).

C4вр │

ф. I │Возвратные рецидивирующие инфекции;

ф. Н │Возвратные пиогенные инфекции.

 │ф. Н блокирует дифференцировку В-лимфоцитов в ПК.

карбокси- │В присутствии ингибитора карбоксипептидазы гибель

пептидаза │кролика (гиперпродукция С5а ── 76 0 ТК ── 76 0 шок)

N │

белок S │

С8р │

ФУР (DAF) │Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

gp 45-70 │связывает С3в

СR1 │-кофактор ф. I (в 104-105 раз эффективнее, чем

 │активность ф. Н)

альфа-2-МГ│(=(макроглобулин)

Гепарин │

АТ-III │(=антитромбин-3)

─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─ ─

  2Недостаточность рецепторов для фрагментов комплемента:

С1qR │ для С1q │

СR1 │ для С3в │

СR2 │ для С3dg/C3d│

CR3 │ для С3вi │ дефицит сопровождается существенными

 │ (инактивиро-│ нарушениями первичного и вторичного

 │ ванного С3в)│ иммунного ответа.

С5аR │ для С3а,С5а │

 │ │

──────────┴─────────────┴──────────────────────────────────────

 Таким образом, недостаточность

- С1,С2,С4,С5 сопровождается пиогенными инфекциями и ИК-ми за-

 болеваниями (синдромом, подобным системной красной волчанке

 /СКВ/);

- недостаточность С6, С7, С8, ф.Р приводит к повышенной чувс-

 твительности к нейссериям (комплементарный лизис - основной

 фактор защиты от менингококков и гонококков, т.к. фагоцитоз

 данных микробов незавершенный).

  2II. Гиперактивация комплемента

 1)  2Отек Квинке  0(ангионевротический отек /АНО/ Квинке)

 Ангионевротический субэпителиальный отек /АНО/ области описан

в 1882г. Quincke. (Термин "ангионевротический" не вполне обосно-

ван, поскольку согласно полученным данным неврогенные механизмы

не играют существенной роли. /6506/) В 1888г. Osler выявил ау-

тосомно-доминантный тип наследования болезни. В 1963г. Donald-

son показал, что у лиц с АНО дефицит С1-эстеразного ингибитора

(С1-In).

  4С1-In - одноцепочный гликопротеид с М. 105 кД, синтезирующий-

 4ся преимущественно клетками печени. Период полувыведения инакти-

 4ватора С1-компонента комплемента составляет 64 часа. С1-In - се-

 4риновая протеаза, образующая 1:1 комплекс с субстратом. Известно

 42 гено- и 3 фенотипа белка. С1-In локализован в 11 хромосоме;

 4описано более 60 мутаций гена, включая делеции в области 4-7 эк-

 4зонов генотипа 1 (Kreuz W. et al. / Biomedical Progress. - 1999.

 4- V.12, N 1. - P.1-7).

  1Причина 0

 Отек Квинке развивается вследствие количественной или функци-

ональной, врожденной или приобретенной  \_недостаточности С1-In

(менее 25% от нормы).

 Снижение функциональной активности С1-In может быть обуслов-

лено:

 - синтезом аутоантител к регулятору. /0566/

 - нарушением синтеза его гепатоцитами,

 - вызванным врожденным биосинтетическим дефектом (аутосом-

 но-доминантное наследование),

  4Поскольку недостаточность С1-In не связана с активацией туч-

 4ных клеток и выбросом гистамина, отек Квинке не может считаться

 4аллергической реакцией. 0

  \_Следствием дефицита . С1-In при АНО является гиперпродукция

С2в-кинина и брадикинина. Уровень брадикинина во время атак по-

выше в 12 и более раз и нормализуется при ремиссиях. (Поскольку

отек не связан с активацией тучных клеток и выбросом гистамина,

болезнь не может считаться аллергической реакцией, но инициирую-

щим агентом могут стать активаторы системы комплемента, включая

иммунные комплексы и с аллергеном.)

 1) Активация ранних компонентов классического пути комплемен-

та приводит

 - к временному снижению уровня (вплоть до истощения) С1, С4

 и С2,

 - к  \_гиперпродукции С2в .-кининоподобного вещества, способству-

 ющего увеличению проницаемости сосудов.

 Внутрикожная инъекция C1s здоровым донорам вызывает процес-

сы, сходные с наблюдаемыми при атаке АНО. К развитию отека при-

водит введение С1s (при недостаточности С2, С4 или С3).

 ф.I+ф.Н (ингибиторы)

 С1 ─┬─ 76 0 С4в2а ─────────/───────── 76 0 С4в2а3в (блокада последую-

 │ щей цепи активации)

  7^

 гиперпродукция С2в-кинина

  7^

 повышение сосудистой проницаемости

  7^

 отек

 Инициации активации системы комплемента могут способство-

вать физическое напряжение, тревога или другие психические фак-

торы. /1407к/

 2) С1-инактиватор на 75% ответственен за торможение фактора

Хагемана (ф.XII), поэтому при недостатке ингибитора происходит

гиперактивация фактора ХII и, как следствие, калликреин-кинино-

вой системы /ККС/. В результате повышается уровень кининов, ко-

торый расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость, что спо-

собствует развитию отека.

 ┌── 76 0 активация свертывающей системы крови (ССК)

 Ф. XIIа──┼── 76 0 активация системы комплемента (КПК)

 └── 76 0 активация калликреин-кининовой системы (ККС)

 Во время атак

 - уровень С1-In падает в 2-3 раза - до 6-8 ед/мл (при норме

 18-28 ед/мл),

 - снижается активность и уровень прекалликреина,

 - образуется комплекс калликреин-альфа-2-макроглобулин,

 - встречается расщепленный высокомолекулярный кининоген /ВМК/.

  1Клиника

 Начало заболевания возможно как с раннего детства, так и с

50-60 лет. Наиболее часто отек Квинке развивается в период юно-

шеского созревания. Чаще у девочек.

 Локализация отека, как правило, стабильная для данного инди-

видуума, у других лиц может меняться. В последнем случае речь

идет прежде всего о врожденной форме (аутосомно-доминантный тип

наследования). У одних больных проявление отека Квинке может

быть однократным, у других наблюдают рецидивы, что типично для

лиц с высокой заболеваемостью в семьях.

 Болезнь характеризуется повторяющимися эпизодами подкожных

отеков, которые могут начинаться с верхних дыхательных путей,

приводя к обструкции и асфиксии, или как боль в животе вследс-

твие отека стенки кишки (абдоминальные расстройства). (В от-

дельных случаях возможны множественные отеки.)

 При ангионевротическом отеке в отличие от крапивницы расши-

ряются более глубокие сосуды (субэпидермальная реакция), из ко-

торых выходит экссудат. Вместо зуда больные испытывают ощущение

напряженности. Набухание в большинстве случаев безболезненное,

без высыпаний на коже.

 Как и при крапивнице, различают острые и хронические формы.

 Появление АНО неожиданно и продолжается от нескольких часов

до нескольких дней (продолжительность атак - 1-3 дня, но может

быть и более). Проходит бесследно.

  \_Локализация отека

 - На лице (губах, веках, щеках) /в 2/3 случаев/

 -- Могут внезапно набухать одна или обе губы. В набухших

 губах возникает чувство жжения. Губы неподатливые, мало-

 подвижные, это мешает речи и приему пищи.

 -- Отек может распространяться на глотку и вызывать затруд-

 нение дыхания и глотания (отек гортани с частым леталь-

 ным исходом).

 - На коже (незудящий отек кожи без высыпаний)

 - Реже - на других частях тела (гениталиях, конечностях).

 Иногда отек развивается на языке, мягком небе и на язычке.

 - Нередко в процесс вовлекаются слизистые оболочки, особенно

 гортани, при этом часто наблюдают отек голосовой щели.

 - На локализацию отека в желудочно-кишечном тракте могут

 указывать привычные запоры.

 - Известны случаи поражения суставов. /6506/

 Дифференциальная диагностика возвратных ангиоэдем

 /2697к/99/

───────────────────────────────────────────────────────────────

 Отек Квинке Гистамин-медиируемые ангиоэдемы

───────────────────────────────────────────────────────────────

Наследственная Отсутствие наследственной предраспо-

предрасположенность ложенности

Уровень С1-In типа 1 Уровень С1-In нормальный

снижен

Терапия концентратами Терапия кортикостероидами, антигиста-

С1-инактиватора минными препаратами

Чаще спонтанное появление Различные триггеры

(способствуют травмы и

стресс)

 Нет продромальных предвестников,

 отсутствие желудочно-кишечной

 симптоматики

───────────────────────────────────────────────────────────────

  1Лечение

 - Описано 30 случаев реверсии тяжелых отеков с помощью вве-

дения очищенного С1-In.- Применение очищеннного С1-In необходи-

мо при хирургических вмешательствах для предупреждения развития

отека, а также в хирургии тяжелых отеков при трахеотомии.

 - Введение свежезамороженной плазмы (как прямой источник

С1-In). /0566/

 - Для предотвращения атак АНО успешно применяется антрипол,

транексамовая и эпсилон-аминокапроновая кислота (Е-АКК). Е-АКК

эффективна в 80% случаев АНО. Данные кислоты ингибируют актива-

цию С1, плазминогена и плазмин. /0566/

 - С1-In синтезируется в печени и выделяется тромбоцитами.

Синтез стимулируют анаболическими веществами - андрогенами, да-

назолом и станазолом. После лечения большинство пациентов дли-

тельное время не давали рецидивов отека, а осложнения АНО были

значительно снижены. /1630к/

 - Синтез стимулируется гамма-интерфероном. /0566/

 - Адреналин, эфедрин, хлористый кальций. /1407к/

  22) Гиперактивация С3 ядом кобры.

 Фактор яда азиатской или египетской кобры (ФЯК= СFB-III)

продуцируется клетками, выстилающими ядовитый мешок. После его

введения у жертвы начинается кровотечение. Фактор В, связываясь

с ФЯК, запускает АПК (ингибиторы не блокируют видоизменившийся

белок). Происходит гиперактивация и истощение С3. /2290к-х/

  23) Феномен Шварцмана 0 (сходен с эндотоксическим шоком-?/с/)

 ЛПС или ИЛ-1

 ┌────────────┴─────────────┬──────────┐

 │ │ АПК

Выброс тканевого фактора ФНО

 │ (ФЛ А2 --- ПОЛ---деструкция)

 │ │

 └───────────────┬────────────────────┘

 ТГС

 │

 Геморрагии

 Внутривенная активация комплемента ЛПС-ом (грамотрицательных

бактерий) или при сепсисе грамотрицательной микрофлорой (менин-

гококковый, сальмонелезный и др.).

 Происходит активация АПК ── 76 0 С3а, Ва, С5а ── 76 0 активация туч-

ных клеток ── 76 0 выброс гистамина ── 76 0 снижение АД.

 1. Опыт:

 - Кролику вводят ЛПС-ый эндотоксин. ── 76 0 Развивается слабая

 воспалительная реакция в коже.

 -- Если через сутки ввести в/в любой эндотоксин или колло-

 идное вещество, то в месте первоначальной инъекции че-

 рез 2-5 часов возникают геморрагии ( 1местная 0 реакция

 Шварцмана) /297/. У мышей - распространенные  \_подкожные

  \_кровоизлияния в области рта, заднего прохода, конъюнк-

  \_тивы, на кончике носа и хвоста .. /7503/

 Механизм: разрушение ЭК со встроенным ЛПС --- геморрагии

 /с/ /?/

 2. Когда две разделенные дозы ЛПС вводят в/в, развивается

 1генерализованный 0 феномен Шварцмана, характеризующийся  \_ТГС ., об-

ширными  \_геморрагическими некротическими поражениями . в двусто-

ронним кортикальным  \_некрозом почек .. /297/

 3. Убитые нагреванием клетки кампилобактеров (Г-) вызывали у

кроликов геморрагические и некротические изменения кожи (поло-

жительный феномен Шварцмана) в тех местах, куда предварительно

была введена суспензия бактерий. /2638к/

 Механизм:

 ЛПС ── 76 0 активация комплемента ── 76 0 С5а ── 76 0 хемотаксис нейтро-

 филов ── 76 0 выделение лизосомальных ферментов.

 ЛПС ── 76 0 выброс ИЛ-1 клетками ── 76 0 повышенный синтез ФНО ── 76

 выброс тромбопластина, активация ПОЛ ── 76 0 активация

 ССК, ингибиция фибринолиза ── 76 0 агрегация тромбоцитов

 ── 76 0 тромбы ── 76 0 геморрагии. /297/

 Опыт: инъекция ИЛ-1 (в/кож.) ── 76 0 скопление нейтрофилов в

 месте инъекции ИЛ-1.

 -- Если затем ввести в/в ЛПС, то развивается реакция

 Шварцмана в месте введения ИЛ-1 (через 4 часа).

 -- Аналогично повторное введение ИЛ-1 вызывает тоже

 реакцию Шварцмана.

  \_Т.о., основной механизм реализации связан с ИЛ-1.

 /7504,7505/

 Активация тромбоцитов (предварительное введение простацикли-

на значительно подавляет генерализованную реакцию Шварцмана).

/7502/83/ Антитела к гамма-ИФ предотвращают от развития реак-

ции. /7503/

 МАК активируют тромбоциты ── 76 0 РВ (реакция высвобождения) ── 76

выброс ф.Р3 (тромбопластический фактор) ── 76 0 способствует акти-

вации ССК (свертывающей системы крови). /316/

 Удаление комплемента частично защищает от развития феномена

Шварцмана. /1584-34/

  5СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И МИКРООРГАНИЗМЫ

 На поверхности микробов, как правило, нет комплемент-инакти-

вирующих факторов, поэтому они чувствительны к комплементарному

лизису.

 Механизмы резистентности микробов

 к системе комплемента

────────────────────┬──────────────────────────────────────────

 Микробы │ Механизм резистентности

────────────────────┼──────────────────────────────────────────

 │- размножение только на поверхности слизис-

 │ той оболочки (холера, дифтерия)

 │- размножение в интерстициальном прост-

 │ ранстве (за исключением мест скопления

 │ лейкоцитов ─── 76 0 продукция всех факторов

 │ комплемента макрофагами); /с/ - Salm.

 │- внутрилеточная локализация возбудителя

 │ (риккетсии, хламидии, бруцеллы, возбуди-

 │ тели туляремии и пр.)

 │- торможение комплемент-зависимого фагоци-

 │ тоза некоторыми Г- микробами

 │- устранение МАК с поверхности,

 │- препятствие погружения МАК в мембрану

 │ /6183-?/ аналогами DAF,СR1;

 │

БАКТЕРИИ │

 Г+ │- Толстая клеточная стенка, что обуслав-

 │ ливает затрудненный доступ к ЦПМ

 │ (лизоцим +).

 │

 │

- стафилококки │ Имеется антикомплементарная активность

- микобактерии │ Прочная оболочка, устойчивая к кислотам,

 │ щелочам, комплементу (туберкулез, лепра)

 │

ВИРУСЫ │

ВПГ (вирус простого │ Фактор, расщепляющий С3-конвертазу АПК,

герпеса) │

Вирус Эпштейна-Барра│ - " -, кофактор фактора I

Vaccinia virus │Блок С3-конвертазы

 │

ГРИБЫ │

Candida albicans │Связывание iC3b (аналог СR3),

 │ 1cбрасывают поврежденный участок /с/ 0 - рис.

 │ 1(почкование)

 │

ПРОСТЕЙШИЕ │

Трипаносомы круза │ Блокада С3-конвертазы АПК (аналогичный

 │ СR1 или DAF)

 │

Плазмодии │ Адгезия С3b (аналог пропердина)

────────────────────┴──────────────────────────────────────────

 Инактивировать систему комплемента способны

 - СГП (синегнойная палочка),

 - E.coli. Кишечная палочка связывается с DAF (данная способ-

 ность рассматривается как фактор вирулентности).

 - Связываться с клетками через DAF способны кишечная палоч-

 ка, некоторые энтеровирусы (вирусы ЕСНО и вирусы Коксаки

 В).

 - Cl.histolyticum (клостридии - возбудители газовой гангре-

 ны),

  1-  0Str. pyogenes. Пиогенный стрептококк (группа А) связывает-

 ся с МСР и ф.Н.

  4РЕГУЛЯТОРЫ

  4Стимуляторы

 4─────────────────────┬─────────────────────────────────────────

  4Стимулируют │ Механизм действия

  4Повышен │

 4─────────────────────┴─────────────────────────────────────────

  4Организменный уровень

 4Бальнеологическое

 4лечение /272-29/

 4- минеральные ванны

  4(ширинские и пр.)

 4Перегревание тела

  4Органный/тканевой уровень

  4Клеточный уровень

 4Некоторые паразиты

 4Грибы /дрожжи/ АПК

 4- зимозан (дрожжей)

 4Многие бактерии

 4- ЛПС Г- бактерий АПК

 4Вируспораженные клетки

 4Антимеланомные анти- КПК

 4тела /2405к/

 4Лимфобластоидные АПК

 4клетки

  4Субклеточный уровень

 4Элементы деструкции КПК

 4клеток

 4Некоторые вирусы

 4Коллаген АПК

  4Биохимический уровень

 4Комплексы полианион- КПК

 4поликатион

 4ДНК, полинуклеотиды

 4Радикалы кислорода Расщепление С3

 4Ферменты нейтрофилов Расщепление С3

 4Конъюгат фактора яда

 4кобры (ФЯК) /2405к/

 4Полисахарид яда

 4муравьев /2405к/

 4Протеазы (трипсин,

 4плазмин, катепсины)

 4Холестерин АПК

  4Фармакология

 4Содержащие тиол ле- Активируют АПК /2411к/ (При алкилирова-

 4карственные препараты нии тиоловой группы способность актива-

 4(димеркапрол, капто- ции АПК человека исчезала.)

 4прил, пеницилламин,

 4N-ацетилцистеин)

 4Бета-меркаптоэтанол Активирует АПК /2411к/

  4Химический уровень

 4Бета-1,3-глюкан /2405к/

 4Полисахарид сахарного

 4тростника /2405к/

 4Инулин /2409к/

 4Левамизол /2409к/ Активирует АПК подобно зимозану и инулину

 4Перфторированные

 4соединения Активация ──6 истощение комплемента

 4- Проксанол /2412к/ - " -

 4Полиионы

 4Карбогидраты КПК

 4- декстрансульфат

 4- полисахарид

  4муравьиного яда

 4- некоторые ди- и

  4трисахариды

  4Физический уровень

 4УФ облучение /2415к/

 4Раздел "воздух-плазма"/2416к/

 4Условия острой кисло- 50-кратное повышение уровня С1q в

 4родной токсичности бронхоальвеолярных промывных водах

 4(95% О2 66 часов, (в крови без изменений или незначитель-

 4крысы) ное снижение) /2417к/

  4С1q - маркер острого поражения легких.

 4Низкое атмосферное Повышение титра комплемента /272-29/

 4давление

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

  4Стимуляцию комплемента используют в онкологии.

  4Следует учитывать, что вслед за активация системы комплемен-

 4та может привести к ее истощению.

  4Ингибиторы

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

 4Ингибируют (уровень снижен) │ Механизм действия

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

  4Организменный уровень

 4Острый гломерулонефрит

 4СКВ

 4Тяжелый ревматоидный артрит

 4Холодовой васкулит

 4(криоглобулинемии - васкулите)

 4Нефротический синдром

 4Бактериемия /3095/

 4Недостаток витамина С, В, А, К (< витамина К при снижении коли-

 4чества кишечных палочек и энтерококков).

 4Антибиотикотерапия

 4(тетрациклин, пенициллин)

 4/2410к/

  4Органный/тканевой уровень

  4Клеточный уровень

  4Субклеточный уровень

 4Фактор Н-подобный белок

 4DAF (ФУР) Кофактор фактора I

  4(ускоряет расщепление С3в до iС3в)

 4Комплестатин Регулирует С3-конвертазу АПК

 4(микробный продукт) /2405к/

 4Производное грибкового Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4сесквитерпена - Предупреждает накопление гистамина

 4К76-С00Na /2406к/ в очаге воспаления (тормозит ТК)

  4Биохимический уровень

 4Кортикостероиды /2405к/

 4- преднизолон /2418к/

 4sСRI Ингибитор комплемента (связывание С3b)

 4С8вр

 4СD59 - протектин Связывает С9 на МАК (предотвращает

  4полимеризацию С9),но не влияет на пер-

  4форины

 4Цинк Вызывает полимеризацию С9

 4антитромбин-III

 4Гепарин Регулирует С3-конвертазу АПК /2405к/

 4лактоферрин

 4апопротеины ЛПВП

  4Фармакология

 4Пенициллины, левамизол-? Инактивация С2, С5, сборки МАК.

 4оксацилин, метациллин

 4/2405к/

 4Салициловая кислота,

 4индометацин /1922/

 4Фенилбутазон /1922/

 4Контрикал Тормозит активацию комплемента на ИК,

  4но не влияет на на образование ИК.

  4/2402к/

 4Секрет слюнных желез Снижает активность КПК и АПК, стимули-

 4пиявок рует фагоцитоз. /2399к/

 4Экстракт корня прострела Ингибирует КПК, но стимулирует связы-

 4раскрытого (pulsatilla ние С1q с ИК. (Кальченко В.В.,1988)

 4patens) = подснежника

 4Экстракт базилика кам-

 4форного, экстрагона,

 4чабера (пряности) /2414к/

 4Активность, связанная с Снижает активность КПК и АПК, актива-

 4митогеном лаконоса (вод- ция лейкоцитов, противовирусный, анти-

 4ный экстракт ягод расте- метаболический эффект. /2401к/

 4ния Phytolaccaamericana) Вызывает отек с быстрой гибелью мышей

 4/2404к/ /2413к/

  4Химический уровень

 4Эпсилон-аминокапроновая Ингибиция ранних стадий активации (С1).

 4кислота (Е-АКК) /2405к/

 4Фумаропимаровая к-та - " - /2405к/

 4Производние бензамидина, - " - /2405к/

 4диамины, - " - /2405к/

 4сурамин - " - /2405к/

 4леупептин, - " - /2405к/

 4соли золота - " - /2405к/, регулирует С3-конвер-

  4тазу АПК

 4Полилизин с М.4-300 кД Регулирует С3-конвертазу АПК /2405к/

 4Даназол, Повышают синтез С1-In /2405к/

 4анаболические стероиды - " -

 4Диамедины Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4Флуфенамовая кислота Ингибирует сборку МАК /2405к/

 4Этанол /2404к/

 4Восстановители тиоловых групп

 4/2404к/

 4Диметилсульфохид /2404к/

 4Комплексы ЭДТА-Са2+ /2404к/

 4Аминофосфатид

 4Азид натрия (0,1-0,2%,

 4больше 10 мМ)

  4Физический уровень

 4Северные широты

 4───────────────────────────────────────────────────────────────

  4Многие синтетические фармакологические средства, угнетающие

 4систему комплемента, являются высоко токсичными препаратами.

 4/2407к/84/

  4Кратковременная локальная гипоксия (наложение манжеты на ру-

 4ку и пр.) нормализует уровень комплемента.

  4РЕГИОНАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

  4ЦНС

  4В ЦНС комплемент синтезируется астроцитами, олигодендроцита-

 4ми, микроглией и нейронами. /2246к/96/ Астроциты резистентны к

 4литическому действию комплемента, а олигодендроциты и нейроны

 4чувствительны к киллингу комплементом in vitro. Сверхпродукция

 4комплемента в зоне воспаления может привести к деструкции этих

 4клеток с развитием патологического процесса. /2246к/96/

  4Липосомы, содержащие ганглиозиды (высокоантигенные компонен-

 4ты мембранных гликолипидов, широко представленных в ткани моз-

 4га), повреждаются системой комплемента (+АТ к ним). /2408к/

  4ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

  4Хондроциты синтезируют С1q, С1s, С4 и С2. /2247к/

  4СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

  4Гладкомышечные клетки аорты синтезируют С3 и С4, гладко-мы-

 4шечные клетки пупочного канатика - значительно меньшие коли-

 4чества С3 и С4. /2248к/