

УДК 616.831-005.4-002-085

БАРИНОВ Э.Ф., ЕВТУШЕНКО С.К., МАКСИМЕНКО Т.Л., БАРИНОВА М.Э.,
ТВЕРДОХЛЕБ Т.А., ЕВТУШЕНКО И.С.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ МОЗГЕ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Резюме. В научном обзоре обосновывается роль лейкоцитов и микроглии в патогенезе воспаления ишемизированного мозга. Первоначальное повреждение нейронов возникает в течение нескольких минут после ишемии, тогда как воспалительная реакция, способствующая прогрессированию патологии, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Акцентировано внимание на том, что миграция нейтрофилов в паренхиму мозга и секреция ими протеаз — одна из основных причин гибели нейронов и глии при реперфузионном и отсроченном повреждении мозга. Обсуждается роль интегрина, CXCR1/2-рецепторов хемокинов, ФНО- α , TLR2 и TLR4, Slit1-белка, ангиотензина II, адреналина и серотонина в модуляции функциональной активности лейкоцитов. Показано, что повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера опосредуется P2Y2-рецепторами, связанными с G-белком, вызывающим увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , и P2Y1-рецепторами, действующими путем ингибирования аденилатциклазы. Интерес к лимфоцитам продиктован наличием лимфопении после инсульта, что предопределяет возможность аутоиммунного воспаления у данного контингента больных. Приведенные авторами данные подтверждают тот факт, что после ишемии головного мозга моноциты/макрофаги активируются через хемокиновый рецептор CCR2 и действуют опосредованно через TGF- β 1, необходимый для поддержания функциональной целостности нейрососудистого комплекса.

Ключевые слова: инсульт, ишемизированный мозг, лейкоциты, микроглия, механизмы реализации воспаления.

На основании нейроиммунологических исследований последних лет установлено, что различные клетки, принадлежащие к нервной, иммунной или эндокринной системе, синтезируют общие идентичные сигнальные молекулы — пептидные гормоны, биогенные амины, различные биологически активные вещества, являющиеся медиаторами межклеточных взаимодействий и влияющие на воспалительный процесс. Было показано, что во многих органах и тканях присутствуют эндокринные клетки, объединенные в систему APUD-клеток (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

Установлено также, что нервная и иммунная системы имеют тесные взаимосвязи и участвуют в регуляции системного гомеостаза посредством продукции и секреции идентичных регуляторных пептидов (пептидные гормоны, цитокины, хемокины, интегрин и другие молекулы), которые синтезируются нейронами и клетками глии головного мозга. Помимо нейронов и микроглии

источниками цитокинов и других сигнальных молекул являются макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, эозинофильные лейкоциты, мигрирующие в головной мозг при повреждении или воспалительных процессах.

Изменение функции иммунной системы существенно влияет на дилатацию и спазм сосудов за счет стимуляции иммунокомпетентных клеток и специфического антителообразования в ответ на эндогенные антигены. Наличие повышенной проницаемости гематоэнцефалического

Адрес для переписки с авторами:

Баринов Эдуард Федорович
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича 16,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
ДонНМУ им. М. Горького
barinoff@dsmu.edu.ua

© Баринов Э.Ф., Евтушенко С.К., Максименко Т.Л.,
Баринова М.Э., Твердохлеб Т.А., Евтушенко И.С., 2013
© «Международный неврологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

барьера (ГЭБ) дает возможность для проникновения в ткань мозга альбуминов, глобулинов, кроме того, возможен обратный механизм — проникновение антигенов мозга в кровеносное русло.

Анализ литературных и собственных экспериментальных данных с клиническими наблюдениями позволил выделить 6 возможных механизмов регуляции возникающего аутоиммунного воспаления в ишемизированной зоне мозга (пенумбре) и вокруг нее.

1.1. Реакция лейкоцитов периферической крови при развитии инсульта

В ряде исследований показано, что воспаление играет существенную роль в патогенезе геморрагического инсульта. Действительно, у пациентов с геморрагическим (ГИ) и ишемическим (ИИ) инсультом выявлен высокий лейкоцитоз, причем в случае разрыва стенки сосуда количество лейкоцитов в крови превышало $10 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Для сравнения, при ИИ, связанном с атеросклерозом крупных краниальных артерий, количество лейкоцитов достигало $8,7 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$; кардиоэмболией — $8,2 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$; эмболией мелких сосудов — $8,4 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,022$). После поправки на возраст, пол, тяжесть инсульта и наличие сосудистых факторов риска в модели множественной регрессии установлено, что именно повышенное количество лейкоцитов является фактором, независимо связанным с альтерацией стенки артерии у пациентов, перенесших инсульт (отношение шансов (ОШ) 2,56, 95% ДИ 1,60–4,11; $p < 0,001$). Вероятно, лейкоцитоз отражает наличие предсуществующего воспаления, индуцирующего альтерацию стенки артерии. Лейкоцитоз может длительно поддерживаться (в течение 18 месяцев) после инсульта [2]. При этом сохранение функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) играет важную роль в поддержании воспалительной реакции после ишемического инсульта. Тем не менее в современной литературе имеется лишь несколько исследований, касающихся процесса активации и роли ПМЯЛ. Существует мнение [3], что активация ПМЯЛ в периферической крови должна быть отнесена к системной воспалительной реакции в ответ на ишемический инсульт, но таковая не отражает активность ПМЯЛ в зоне ишемизированного мозга. В этом контексте ингибирование функциональной активности ПМЯЛ рассматривается как перспективная терапевтическая стратегия лечения пациентов, перенесших инсульт. Более низкий лейкоцитоз при госпитализации пациентов с инсультом является предиктором хорошего или удовлетворительного функционального состояния пациента через 1 год после острого нарушения мозгового кровообращения [4].

Что касается причин изменения лейкоцитопоза при инсульте, то общепризнанной точки зрения нет. Известно, что маркером синдрома иммунодепрессии, индуцированной инсультом, являются: лимфоцитопения, нарушение функции Т-хелперов и моноцитов. Доказано, что объем

зоны повреждения мозга (пенумбры) является главным фактором, вызывающим лимфоцитопению на 1-й и 4-й дни после инсульта [5]. Количество клеток-киллеров снижалось после инсульта, тогда как моноцитов увеличивалось параллельно с развитием неврологического дефицита. Снижение Т-хелперов, экспрессии антигена DR-моноцитов и продукции моноцитами ФНО- α связано с развитием инфекций. Однако только объем поражения мозга преобладал в качестве раннего независимого предиктора респираторных инфекций (ОШ 1,03; ДИ от 1,01 до 1,04)! Не обнаружено разницы в периферической воспалительной реакции (т.е. повышении количества лейкоцитов в крови) при транзиторной ишемической атаке (ТИА) и инсульте у пациентов на момент госпитализации [6]. В обеих группах процент нейтрофилов и моноцитов был значительно выше, чем у здоровых лиц (в случае ТИА: нейтрофилы — 67,9 %, моноциты — 8,2 %; при инсульте: нейтрофилы — 64,9 %, моноциты — 7,7 %; $p < 0,001$). Абсолютное количество нейтрофилов также было значительно выше, чем в контроле. Процент и абсолютное количество лимфоцитов в обеих группах были значительно ниже, чем в контроле (ТИА и инсульт соответственно 21,7 и 24,7 %; $p < 0,001$).

Количество лейкоцитов и их соотношение рассматриваются в качестве прогностического критерия исхода у пациентов с инсультом и ТИА. Наиболее значимое исследование в этом отношении было проведено на 868 пациентах: ИИ составил 75 %, ГИ — 14,3 %, ТИА — 10,7 % [7]. Оказалось, что отношение нейтрофилов и лимфоцитов (НЛО) было значительно выше у пациентов, которые умерли ($p < 0,001$). Величина показателя при ТИА была значительно ниже, чем у пациентов с ИИ и ГИ ($p < 0,001$). В группе с ИИ величина НЛО значительно выше в группе с атеросклерозом или тромбозом крупных артерий ($p < 0,001$). Предлагается использовать НЛО в качестве простого критерия для прогнозирования госпитальной летальности при ишемическом и геморрагическом инсульте.

1.2. Активация биогенных аминов при инсульте

В литературе обсуждается роль гуморальных факторов, в частности ангиотензина II (АТ II), адреналина, серотонина и др. биологически активных веществ в модуляции функциональной активности лейкоцитов. Участие АТ II в патогенезе инсульта рассматривают, во-первых, в связи с наличием АТ₁-рецепторов к АТ II на сегментоядерных НФ и эндотелиальных клетках сосудов мозга [8, 9]. Во-вторых, циркулирующий в крови и локально образующийся ангиотензин II регулирует мозговое кровообращение путем стимуляции АТ₁-рецепторов, экспрессированных на эндотелиальных клетках цереброваскулярных сосудов и в центрах мозга, контролирующих церебральный кровоток. Повышенная экспрессия АТ₁-рецепторов является основным фактором снижения растяжимости сосудистой стенки, а также изменения соотношения синтаз eNOS/iNOS и воспали-

тельной реакции кровеносных сосудов головного мозга при генетически детерминированной гипертензии. Приведенные факторы могут предопределять повышенную чувствительность мозга к ишемии и инсульту. В-третьих, воспаление (фаза адгезии клеток крови) и повреждение ГЭБ (проницаемость, объем инсульта) усиливаются при АТ II-индуцированной гипертензии [9]. Эффект был значительно меньше при длительном введении АТ II у мышей, не имеющих АТ₁-рецепторов (линия мышей АТ₁ aR-/-). Воспаление стенки сосуда сопровождается адгезией нейтрофилов к эндотелию сосудов, что может способствовать ишемическому повреждению мозга. В этом контексте важно было ответить на вопрос: влияет ли антагонист АТ₁-рецепторов на адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам у пациентов с инсультом. Для ответа на этот вопрос авторы [10] провели исследование *in vitro* с мозгом, изъятым в течение 48 часов после смерти у 12 пациентов с ишемическим инсультом. Нейтрофилы, добавленные к монослою клеток эндотелия человека (ECV-304), инкубировали с кандесартаном (блокатором АТ₁-рецепторов). Кандесартан, как и дипиридамол (антиагрегант), значительно подавлял прикрепление нейтрофилов к эндотелию вследствие снижения экспрессии адгезивной молекулы *Mac-1*. Эффект не воспроизводился при использовании НФ пациентов, перенесших инсульт, или здоровых людей. Авторы [11] представили доказательства, что одним из механизмов, опосредующих воспаление в микрососудах мозга при действии АТ II, является окислительный стресс. Результаты прижизненной микроскопии сосудов мягкой мозговой оболочки свидетельствуют об увеличении в 4,2 раза ($p < 0,05$) адгезии лейкоцитов уже на 4-й день инфузии АТ II; при этом проницаемость ГЭБ возросла в 3,8 раза ($p < 0,05$). Использование антиоксиданта (Tempol) значительно ослабляло взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и сохраняло барьерные функции ГЭБ. В-четвертых, на экспериментальной модели инсульта показано, что блокада АТ₁-рецепторов снижала функциональную активность НФ, экспрессию на них молекул адгезии и повышенную проницаемость микрососудов головного мозга [8]. Феномен увеличения проницаемости ГЭБ при высоком уровне АТ II продолжает изучаться. Некоторые исследователи [12] подтвердили в эксперименте на мышах, что длительное введение АТ II приводит к повышению АД и сопровождается повышенной проницаемостью ГЭБ, высокой плотностью лейкоцитов и тромбоцитов, прикрепленных к эндотелию. Иммунодефицитные мыши (Rag-1(-/-)) демонстрировали снижение рекрутирования лейкоцитов и отсутствие изменений проницаемости ГЭБ при введении АТ II. Аналогичная защита отмечалась у мышей с дефицитом молекул RANTES (-/-) и Р-селектина (-/-), что позволило рассматривать данные молекулы в качестве эффекторных звеньев сигнализации при стимуляции АТ₁-рецепторов. В-пятых, блокаторы АТ₁-рецепторов являются эффективными для профилактики и лечения инсульта [13]. В клиническом исследовании SCOPE был

проанализирован эффект блокатора АТ₁-рецепторов к ангиотензину II — кандесартана на развитие осложнений при АГ у пожилых пациентов. Было установлено, что смертность при фатальном инсульте и инфаркте миокарда возникала значительно реже в случае использования кандесартана. Исследование ACCESS было проведено с целью оценить безопасность умеренного снижения АД при использовании кандесартана в начале лечения инсульта. Исследование показало, что даже при отсутствии снижения АД введение кандесартана в течение 7 дней начиная с первых суток после возникновения инсульта снижает 12-месячную смертность (7,2 и 2,9 % в группе плацебо и кандесартана соответственно). Стабильная блокада АТ₁-рецепторов уменьшает тяжесть цереброваскулярной патологии и воспаления в мозге, обеспечивает поддержание кровотока в зоне «полутени» и существенно ограничивает повреждение нейронов. Интересно, что защита от ишемии связана с ингибированием ренин-ангиотензиновой системы и непосредственно не связана со снижением АД, поскольку аналогичное снижение артериального давления в результате введения блокатора β -адренорецепторов и Ca²⁺-каналов не защищает от ишемии головного мозга [14]. Ингибирование АТ₁-рецепторов также повышает экспрессию АТ₂-рецепторов, связанных с высокой активностью eNOS и последующим усилением вазодилатации. Прямое ингибирование АТ₁-рецепторов и опосредованная стимуляция АТ₂-рецепторов способствуют нормализации растяжимости (эластичности стенки) церебральных сосудов, снижению воспаления в зоне ишемии и снижению чувствительности мозга к ишемии. Приведенные результаты показывают, что ингибирование АТ₁-рецепторов следует рассматривать в качестве профилактической терапевтической меры защиты мозга от ишемии и возможной терапии воспалительных заболеваний головного мозга.

Интересными представляются факты, касающиеся влияния *адреналина* на функцию лейкоцитов при развитии инсульта. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) является важным патогенетическим фактором повышения восприимчивости пациента к инфекции после инсульта. Так, в рамках исследования PANTHERIS авторы [15] исследовали влияние активации СНС на иммунодепрессию и частоту постинсультных инфекций. В однофакторном анализе было установлено, что больший объем зоны инсульта, повреждение коры в различных регионах бассейна средней мозговой артерии (СМА) коры и активация СНС (повышенный уровень норадреналина в крови) связаны с нарушениями функции иммунной системы (снижение экспрессии mHLA-DR на моноцитах) и более высокой восприимчивостью к инфекциям. Многофакторный анализ подтвердил, что повышение уровня норадреналина и ишемия участка коры в зоне мозговой артерии являются независимыми факторами риска развития постинсультных инфекций. Сходной точки

зрения придерживаются и другие [16]. Ряд исследователей считают, что постинсультная иммунодепрессия связана с объемом инсульта мозга, но не конкретным местом поражения. Проанализированы клинико-лабораторные показатели и данные визуализации мозга у 384 пациентов (174 женщины, средний возраст — $70,8 \pm 12,9$ года) в течение 24 ч после начала острого ишемического инсульта в зонах васкуляризации СМА. Пациенты с поражением, захватывающим > 33 % территории СМА, имели более высокий уровень в сыворотке метанефрина и норметанефрина, а также нейтрофилоцитоз, при этом снижалось количество эозинофилов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами, имеющими поражение менее 33 % территории, кровоснабжаемой СМА. У больных со значительным объемом ишемии мозга возросла частота инфекций в течение 14 дней после инсульта, особенно легочной инфекции. Таким образом, можно предположить специфическую роль гиперактивации симпатического отдела вегетативной нервной системы в патогенезе воспаления и иммунодепрессии, индуцированной инсультом.

1.3. Состояние проницаемости гематоэнцефалического барьера

Инсульт относится к заболеваниям с необратимой альтерацией клеток и отсутствием репаративной регенерации, что объясняет неудовлетворенность результатами лечения. Хотя первоначальное повреждение нейронов возникает в течение нескольких минут, воспалительная реакция, способствующая прогрессированию патологии, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Поскольку транспорт лейкоцитов из крови в ткань контролируется состоянием гематоэнцефалического барьера, последний рассматривается в качестве одной из мишеней терапевтического воздействия. ГЭБ формируется в основном для защиты головного мозга от притока компонентов плазмы, которые могут нарушить функции нейронов. ГЭБ состоит из специализированных эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды головного мозга, перицитов и астроцитов. Барьер является динамической структурой, которая изменяется при неврологических заболеваниях, таких как инсульт. Эндотелий и астроциты выделяют белки внеклеточного матрикса (ВКМ) для создания и поддержания функции базальных мембран. Рецепторы к ВКМ, такие как интегрины и дистрогликаны, также экспрессируются на микрососудах мозга и опосредуют связь между клетками и компонентами матрикса. Белки ВКМ и рецепторы вызывают разнообразные молекулярные сигналы, которые позволяют клеткам нервной ткани адаптироваться к изменениям окружающей среды, регулируют рост и подвижность клеток. Состав ВКМ изменяется при нарушении ГЭБ и непосредственно влияет на прогрессирование неврологических заболеваний [17].

ГЭБ обладает очень низкой проницаемостью микрососудов в ЦНС благодаря взаимодействию между эндоте-

лиальными клетками сосудов и окружающими клетками нервно-сосудистого комплекса. Проницаемость может модулироваться (увеличиваться или уменьшаться) при действии различных факторов, включая медиаторы воспаления, секретируемые клетками, принимающими участие в воспалении, в частности и нейтрофилами [18]. Мишенью медиаторов воспаления является эндотелий сосудов мозга, участвующий в формировании ГЭБ. Интерес к механизмам, лежащим в основе такой модуляции, обусловлен стремлением ограничить развитие отека мозга. Проникновение полярных растворенных веществ через эндотелий сосудов мозга обеспечивается парацеллюлярным путем (строго контролируется плотными контактами) и везикулярным механизмом. Медиаторы воспаления влияют на оба пути, но в большей степени на плотные контакты. Поскольку лейкоциты, участвующие в воспалительной реакции, индуцируют перициты, астроциты, гладкомышечные клетки, микроглию, тучные клетки и нейроны, то часто трудно определить место действия вазоактивных медиаторов. Многие медиаторы увеличивают как проницаемость эндотелия, так и диаметр сосуда, что совместно приводит к значительной утечке жидкости через ГЭБ и отеку мозга.

Привлекают внимание патофизиологов механизмы повышения проницаемости эндотелия при инсульте [19]. Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга экспрессируют нуклеотидные рецепторы, и их активация может вызвать повышение проницаемости ГЭБ. Эффекты опосредованы преимущественно P2U (P2Y₂)-рецепторами, связанными с G-белком, вызывающим повышение Ca²⁺, и P2Y₁-рецепторами, действующими путем ингибирования аденилатциклазы. Также установлено, что брадикинин увеличивает проницаемость ГЭБ, действуя на V₂-рецепторы. Как следствие, повышается внутриклеточное содержание Ca²⁺, активируется фосфолипаза A2, формируются метаболиты арахидоновой кислоты и свободные радикалы. Последние индуцируют проницаемость эндотелия. Имеются доказательства, что ИЛ-1β усиливает действие брадикинина при ишемии. Серотонин (5HT) увеличивает проницаемость ГЭБ, эффект воспроизводился не во всех исследованиях. Однако в тех случаях, когда проницаемость барьера повышается, имели место активация 5-HT₂-рецепторов и Ca²⁺-зависимое увеличение проницаемости ГЭБ. Гистамин является одним из нескольких нейротрансмиттеров ЦНС, который вызывает формирование фенестр в эндотелии. В культуре эндотелия показано повышение проницаемости, опосредованной H₂-рецепторами, и повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺, тогда как H₁-рецепторы снижают проницаемость, и это связано с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата. Метаболиты арахидоновой кислоты вызывают открытие ГЭБ для крупных молекул, в том числе белков. Предполагают, что эффект арахидоновой кислоты связан с образованием свободных радикалов в процессе активации циклооксигеназы и липоксигеназы.

1.4. Миграция нейтрофилов в ишемизированный мозг

Миграция лейкоцитов через ГЭБ включает несколько этапов: начинается роллингом лейкоцитов по поверхности эндотелия и завершается их прохождением через щели между эндотелиальными клетками. Нейтрофилы первыми реагируют на травму и воспалительные заболевания ЦНС, такие как ишемический и геморрагический инсульт. Исследования, проведенные в последние три десятилетия, показали, что НФ имеют неоднозначное влияние при инсульте. Ряд исследований подтверждает причастность НФ к исходу инсульта. Так, при снижении нейтрофильной инфильтрации зоны повреждения мозга путем воздействия на CD18⁺-клетки или молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) отмечено улучшение исходов инсульта. Ряд исследователей обращают внимание на то, что активация нейтрофилов имела место до инсульта и это могло способствовать прогрессированию заболевания. Клинические испытания не выявили преимуществ в случае блокады НФ у пациентов с инсультами. Можно предположить, что действие НФ сопряжено с неким пороговым эффектом. В тех случаях, когда количество НФ достигает критической величины по отношению к объему повреждения мозга, формируется противовоспалительный фенотип, который способен ограничивать альтерацию. Действительно, если инфильтрацию нейтрофилов стимулировать путем введения в зону инсульта хемокина CXCL1, то наблюдается снижение проницаемости стенки сосудов. Сходное уменьшение проницаемости эндотелиального монослоя было смоделировано в культуре тканей, когда НФ добавляли к эндотелиальным клеткам, выделенным из сосудов мозга. Накопленные данные свидетельствуют, что НФ могут быть представлены в ЦНС как провоспалительным (N1), так и противовоспалительным (N2) фенотипами, в зависимости от сигналов микроокружения [20]. Причем N2-фенотип может формироваться, когда нейтрофильная инфильтрация достигает определенного уровня. Это свидетельствует, что механизмы, которые способствуют инфильтрации нейтрофилов в зону инсульта, могут быть направлены на восстановление архитектоники в зоне инсульта.

Увеличение инфильтрации мозга нейтрофилами происходит в ранние сроки после инсульта, играет важную роль в острой воспалительной реакции мозга и модулирует восстановление неврологического статуса после инсульта. Основываясь на результатах многих экспериментальных исследований, в литературе сформировалась парадигма, что умеренная инфильтрация нейтрофилами мозга происходит через 24 часа после моделирования ишемии мозга, при этом НФ локализуются преимущественно вокруг артериальных сосудов на периферии зоны инсульта [21]. Отсутствие НФ инфильтрации в зоне ишемии было подтверждено у 25 человека с инсультом в начальный период времени [22]. Тем не менее миграция НФ в паренхиму мозга и секреция ими протеаз считаются основными причинами гибели нейронов при реперфузионном (отсрочен-

ном) повреждении после ишемии. Терапия, направленная на ограничение выхода НФ из сосудистого русла после инсульта, оказалась неэффективной [22]. Более того, летальность в группе пациентов с острым ишемическим инсультом при блокаде адгезивных молекул ICAM-1 (Enlimomab) была значительно выше, чем в контрольной группе. Подавление экспрессии *интегрин* может быть достигнуто уменьшением стимуляции нуклеотидных рецепторов P2X7 при разрушении АТФ посредством CD39. Необходимо подчеркнуть, что блокада интегрин отменяла появление постишемического провоспалительного фенотипа лейкоцитов. Эти данные совпадают с результатами исследований *in vitro*, продемонстрировавших, что ишемия эндотелия сосудов не способствует миграции НФ из крови в ткань. Вероятно, требуется переосмысление причин этого явления и мишеней терапии, направленной на снижение реперфузионного повреждения мозга после инсульта.

Известно, что CXCR1/2-рецепторы хемокинов вовлечены в процесс рекрутирования НФ, тем не менее вклад этих рецепторов при транзиторной ишемии мозга еще недостаточно изучен. Было исследовано [23] влияние репариксина (feviproxin), аллостерического антагониста CXCR1/2-рецепторов, в модели окклюзии средней мозговой артерии и реперфузии у мышей. Предварительное введение репариксина уменьшало моторный дефицит у животных после ишемии и реперфузии. Гистологический анализ показал, что ишемическое повреждение также ослаблялось, вероятно, вследствие снижения активности миелопероксидазы НФ и секреции ими ИЛ-1 β . Полученные результаты свидетельствуют, что блокада хемокиновых рецепторов CXCR1/2 может обеспечить нейропротекторное действие путем уменьшения проникновения НФ в ткань мозга. В качестве хемоаттрактантов могут выступать и различные цитокины, экспрессия которых повышается в ишемизированном мозге. ФНО- α является плеiotропным цитокином, который опосредует ключевую роль во многих физиологических и патологических клеточных процессах, включая острое и хроническое воспаление, апоптозе, противоопухолевом иммунитете и инфекции. Первые результаты применения ингибитора ФНО (SB-239063) продемонстрировали значительную защиту головного мозга и снижение неврологического дефицита при инсульте [21].

Вызывают интерес и рецепторы лейкоцитов TLR2 и TLR4, обеспечивающих участие НФ в воспалении ишемизированного мозга. Исследование, проведенное на 110 пациентах с ИИ, подтвердило повышение экспрессии TLR4 в нейтрофилах через 72 ч и 7 дней после возникновения заболевания, причем этот показатель был независимо связан с прогнозом исхода и объемом ИИ. У TLR4-дефицитных мышей заметно снижалось воспаление на границе с зоной ишемии, что было связано с уменьшением рекрутирования нейтрофилов и моноцитов, а также активности микроглии [24].

Миграция НФ может также контролироваться экспрессией *Slit1*-белка (хемоотталкивающий протеин) и

его рецептора *Robo1* [25]. Известно, что циркулирующие НФ экспрессируют высокие уровни *Slit1*. Вход НФ в зону ишемии происходит через 24 часа после начала патологического процесса, когда экспрессия *Robo1* на эндотелии сосудов значительно снижена. Эти данные подтверждают тот факт, что протеин *Robo1* может образовывать барьер, препятствующий миграции НФ в мозг. Действительно, блокада *Slit1* на НФ в сочетании с выключением антителами *Robo1* на эндотелиальных клетках (HUVEC) обеспечивали значительное увеличение миграции НФ. Очевидно, в физиологических условиях наличие *Slit1* на НФ и *Robo1* на эндотелиальных клетках сосудов мозга генерирует силу отталкивания лейкоцитов, чтобы предотвратить проникновение лейкоцитов в мозг. Даже кратковременное уменьшение экспрессии *Robo1* на эндотелиальных клетках коры головного мозга способствует неконтролируемой инфильтрации в мозг НФ, экспрессирующих *Slit1*, что запускает воспалительную реакцию.

При анализе нейтрофильной инфильтрации ишемизированного мозга заслуживает отдельного обсуждения конститутивная гибель НФ (*anoxmoz*), обеспечивающая регуляцию количества и функции нейтрофилов, благодаря чему поддерживается гомеостаз нейтрофилов и ограничивается воспаление [26]. Баланс между апоптозом НФ и некрозом ткани, инфильтрированной лейкоцитами, определяет степень повреждения нервной ткани. Биологический смысл апоптоза в данном контексте заключается в предотвращении поступления токсического содержимого НФ в окружающие ткани. Апоптоз НФ и последующий их фагоцитоз макрофагами являются основными механизмами клиренса НФ, которые были рекрутированы в участки альтерации, и тем самым ограничивается воспаление. НФ имеют короткий период жизни, который может увеличиваться за счет провоспалительных цитокинов, в том числе гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкина-8 (ИЛ-8), Gro-альфа [27]. С другой стороны, противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, ускоряют апоптоз ЛПС-активированных НФ. Спонтанный апоптоз НФ не требует Fas, поскольку обеспечивается протеолитическим каскадом каспазы (в частности, каспазы-3 и -8), кальпаином и протеасомами, которые активируют киназы (например, каспаза-3-опосредованная активация протеинкиназы С-дельта). Данные механизмы вызывают диссоциацию актинсвязывающих белков фибриллярного актина, а также участвуют в изменении функции клеточной плазмолеммы [28]. В регуляции апоптоза НФ участвуют члены семейства Bcl-2-белков — Mcl-1 и A1. Рецепторы клеточной поверхности и протеинкиназы, в частности митогенактивируемые протеинкиназы, также играют определенную роль в трансдукции сигналов, которые приводят к апоптозу НФ или их выживанию. Понимание механизмов регуляции апоптоза лейкоцитов и молекул, опосредующих фагоцитоз погибших клеток, может привести к новому пониманию патогенеза воспаления при ишемии мозга. В связи с этим селективное

воздействие на хроническое воспаление путем целевого апоптоза НФ может оказаться перспективным в стратегии реабилитации больных после инсульта.

1.5. Возникновение аутоиммунных реакций в мозге и СМЖ после инсульта

Интерес к лимфоцитам прежде всего продиктован развитием лимфопении после инсульта, что предотвращает развитие инфекционных осложнений у данного контингента больных. Имеется еще одна достаточно существенная реакция — развитие иммунного ответа на антигены мозга после инсульта. Как показали экспериментальные исследования, вероятность развития аутоиммунных ответов на указанные антигены возрастает при системном воспалении, сопровождающем инсульт. Важно было определить, предрасположены ли пациенты, имеющие инфекции в постинсультном периоде, к развитию аутоиммунных реакций на антигены нервной ткани. Исследование, проведенное [29], базировалось на анализе 114 больных с ИИ. Пациенты, у которых были инфекции, особенно пневмония, чаще имели позитивный ответ Th1-клеток на основной белок миелина и глиальный фибриллярный кислый белок в течение 15 и 90 дней после инсульта ($p = 0,019$ и $p = 0,039$ соответственно). Причем более выраженный ответ Th1-клеток на основной белок миелина в течение 90 дней был связан с уменьшением вероятности хорошего исхода заболевания даже после поправки на тяжесть инсульта и возраст пациента (ОШ 0,477; 95% ДИ 0,244–0,935, $p = 0,031$). Это исследование показывает, что иммунный ответ на антигены мозга может возникать после инсульта. Хотя эти реакции могут быть эпифеноменом ишемического повреждения мозга, ответ лимфоцитов на основной белок миелина имеет клинические последствия. Потенциальная роль постишемических аутоиммунных реакций после инсульта заслуживает дальнейшего изучения.

Установлено, что после ишемического инсульта Т-лимфоциты способствуют воспалению мозга, что усугубляет альтерацию нейронов. В настоящее время ведется активный поиск оптимальных методов модуляции иммунных реакций в мозге после повреждения ГЭБ. Ранее было показано у больных с рассеянным склерозом, что Fingolimod (аналог рецепторов сфингозин-1-фосфата) предотвращает выход лимфоцитов из первичных и вторичных лимфоидных органов, что предполагает возможность достижения положительного эффекта при инсульте в случае введения Fingolimod [30]. Проведенные исследования подтвердили, что данная субстанция в отличие от плацебо улучшала неврологические функции и снижала отек мозга через 24 и 72 ч после моделирования инсульта у мышей линии CD-1 ($p < 0,05$). При этом в ткани головного мозга накапливалось значительно меньше лимфоцитов. Кроме того, лечение Fingolimod значительно снижало экспрессию молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), уровень интерферона- γ (ИФН- γ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) в мозге через 72 часа после моделирования

($p < 0,05$). Таким образом, Fingolimod за счет уменьшения инфильтрации Т-лимфоцитов в мозге может улучшать короткие и долгосрочные последствия после моделирования инсульта.

Попытка проникнуть в суть процессов, регулирующих развитие иммунных реакций в зоне ишемии, привела к пониманию роли регуляторных Т-лимфоцитов (*Tregs*) [31]. В эксперименте на трансгенных мышцах линии C57BL/6J и Foxp3 (EGFP), подвергнутых 30-минутной окклюзии СМА, обнаружено значительное накопление *Tregs* в ишемизированном полушарии через 14 и 30 дней. В этих случаях имела место активация микроглии, дендритных клеток и макрофагов. Присутствие *Tregs* в мозге при ИИ указывает на длительный характер изменения иммунологических реакций в ткани мозга и участия клеток головного мозга в иммуномодуляции. Последние данные свидетельствуют, что функциональная недостаточность *Tregs* усугубляет повреждение головного мозга после ишемии [32]. Системное введение *Tregs* через 2, 6 или даже 24 часа после окклюзии средней мозговой артерии привело к заметному уменьшению зоны инсульта и улучшению неврологических функций до 4 недель. *Treg*-индуцированная нейропротекция сопровождалась снижением нарушения ГЭБ в течение ранних стадий ишемии, снижением воспаления и уменьшением проникновения лейкоцитов в поврежденный участок мозга. *Tregs*, оказывая раннюю нейропротекцию, не проникают в паренхиму мозга. Как показали исследования *in vivo* и *in vitro*, *Tregs* подавляют продукцию металлопротеиназы 9 нейтрофилов, тем самым, вероятно, предотвращают повреждение ГЭБ. В дополнение к выраженной нейропротекции отмечено снижение постинсультной лимфопении при введении *Tregs*, что предполагает благотворное влияние на иммунный статус.

Воспаление часто рассматривается в качестве новой терапевтической мишени в подострой стадии инсульта. Однако, кроме вторичного повреждения, воспаление индуцирует репарацию и ремоделирование участка альтерации. При этом отдельные субпопуляции моноцитов/макрофагов могут детерминировать исход поражения, связанного с воспалением [33]. В течение 24 часов после инсульта незрелые моноциты *Ly6C* проникали в пограничную зону ишемии мозга и дифференцировались в зрелые фагоциты *Ly6C* (LO) уже в зоне альтерации [34]. Инфильтрация ткани моноцитами/макрофагами была *CCR2*-зависимой; нет доказательств рекрутирования моноцитов через *CX3CR1*. Истощение циркулирующих моноцитов или селективное выключение *CCR2*-позитивных клеток вызывало задержку клинического ухудшения и трансформации зоны кровоизлияния. Кровотечение часто происходило вокруг тонкостенных, расширенных сосудов на границе ишемии и сопровождалось снижением экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и коллагена-4 наряду с уменьшением активации *Smad2*. Таким образом, моноциты/макрофаги рекрутировались через хемокиновый рецептор *CCR2* и действуют через

TGF- $\beta 1$, необходимый для поддержания целостности нейрососудистого комплекса после ишемии головного мозга.

1.6. Активация микроглии и аутоиммунное воспаление

Как известно, воспаление является важной частью патофизиологии инсульта, особенно в контексте реперфузии. Восстановление мозгового кровотока является очевидной и первоочередной задачей. Известно, что наряду с центральными нейрональными ответами происходит активация периферических иммунных ответов (авторами статьи особенно акцентировано внимание на этом феномене) — от нескольких дней до нескольких недель в ишемизированной ткани. Начинается приток клеток воспаления. Получены подтверждения этой концепции: блокирование различных фаз воспалительного каскада предупреждает накопление разрушительных иммунных клеток, таких как нейтрофилы и Т-клетки.

В саногенезе мозговой функции велика роль микроглии. Микроглия — это иммунные клетки центральной нервной системы (ЦНС), они служат сенсорами и эффекторами в ткани мозга в нормальных и патологических условиях. Микроглия вовлекается в большинство патологических процессов в ЦНС и отвечает на любой вид патологических изменений, выполняя функции макрофагов: фагоцитоз, секрецию провоспалительных цитокинов и презентацию антигенов. Микроглия участвует в ремоделировании синапсов и нейрогенезе. Включается в формирование кровеносных сосудов и действует в качестве фагоцитов для удаления отмирающих клеток во время процесса программированной клеточной гибели.

После ишемического повреждения микроглия, находящаяся в очаге повреждения и вблизи него, активируется в течение нескольких минут, накапливается в участке поражения и в зоне пенумбры. Постишемическая пролиферация микроглии достигает пика через 48–72 часа после очаговой мозговой ишемии и может продолжаться в течение нескольких недель после первоначального повреждения. Однако активированная микроглия может оказывать и повреждающее действие при инсульте путем высвобождения активных форм кислорода посредством оксидазы НАДФ-Н (восстановленный никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат), провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ-1 β)), нейрососудистых протеаз, таких как матриксная металлопротеиназа (ММП-9).

И все же активация микроглии отражает ее важную физиологическую функцию защиты нейронов и обеспечения целостности ЦНС. Есть убедительные свидетельства тому, что активированная микроглия может сохранять и поддерживать выживание нейронов посредством высвобождения нейротрофических и противовоспалительных молекул, обезвреживания токсических продуктов или проникающих патогенных факторов, а также привлечения стволовых клеток к очагу воспаления для содействия нейрогенезу.

Утрата вазорегуляторного действия оксида азота приводит к вазоконстрикции, поражению микрососудистого кровотока, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток. Этот совокупный ответ способствует опосредованному цитокинами и матриксной протеазой воспалению в кровеносных сосудах головного мозга и всего организма.

Таким образом, данный научный обзор показал роль аутоиммунного воспаления в ишемизированном мозге и предопределил возможное его влияние на ишемию.

В настоящее время для лечения инсульта необходимо вести поиск лекарств, которые могли бы предотвратить гибель нейронов, но и настойчиво искать средства, которые смогли бы восстановить функциональное взаимное влияние всех клеток в нервно-сосудистой единице. Взаимодействие между клетками внутри этой единицы и лежит в основе ремоделирования угасающей функции нейрона, а следовательно, и иннервируемой им мышцы.

Применив действительно интегративный подход, включающий мультимодальную передачу сигналов между клетками разных типов, учитывающий широкое многообразие механизмов как острого инсультного повреждения, так и отсроченного восстановления после инсульта, возможно добиться реального прогресса в лечении этого трудного заболевания.

В частности, клеточная терапия костно-мозговыми мононуклеарами является одним из вариантов лечения инсульта. Доклинические исследования показали, что лечение с помощью мононуклеарных клеток может уменьшить очаг поражения после инсульта и улучшить его исход. Сегодня оценены возможность, безопасность и клинический результат при внутривенном введении мононуклеаров костного мозга (в среднем 80 млн CD34⁺-клеток) пациентам с ишемической формой инсульта. У 7 пациентов из 11 имел место благоприятный клинический исход [35]. Исходя из вышесказанного, возможно констатировать, что клеточная терапия должна быть направлена на повышение физиологических функций моноцитов/макрофагов, микроглии, участвующих в репарации зоны ишемии, а не на блокаду их обновления.

Таким образом, накопленный экспериментальный и клинический материал относительно роли лейкоцитов и микроглии в патогенезе воспаления ишемизированного мозга позволяет идентифицировать новые возможности терапии инсульта.

Список литературы

1. Grond-Ginsbach C., Giossi A., Aksay S.S., Engelter S.T., Lyrer P.A., Metso T.M. et al. Elevated peripheral leukocyte counts in acute cervical artery dissection // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — 20(10). — 1405-1410.
2. Noonan K., Crewther S.G., Carey L.M., Pascoe M.C., Linden T. Sustained inflammation 1.5 years post-stroke is not associated with depression in elderly stroke survivors // *Clin. Interv. Aging.* — 2013. — 8. — 69-74.
3. Mo X.Y., Li T., Hu Z.P. Decreased levels of cell-division cycle 42 (Cdc42) protein in peripheral lymphocytes from ischaemic stroke

patients are associated with Golgi apparatus function // *J. Int. Med. Res.* — 2013. — 41(3). — 642-653.

4. Palm F., Kleemann T., Dos Santos M., Urbanek C., Buggle F., Safer A. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2), CHA(2) DS(2) — VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — 20(1). — 117-123.

5. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N., Giese T., Lorenz A., Auffarth G. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke.* — 2009. — 40(10). — 3226-3232.

6. Ross A.M., Hurn P., Perrin N., Wood L., Carlini W., Potempa K. Evidence of the peripheral inflammatory response in patients with transient ischemic attack // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — 16(5). — 203-207.

7. G?khan S., Ozhasenekler A., Mansur Durgun H., Akil E., Ust?ndag M., Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2013. — 17(5). — 653-657.

8. Ito H., Takemori K., Suzuki T. Role of angiotensin II type I receptor in the leucocytes and endothelial cells of brain microvessels in the pathogenesis of hypertensive cerebral injury // *J. Hypertens.* — 2001. — 19(3 Pt 2). — 591-597.

9. Nagai M., Terao S., Vital S.A., Rodrigues S.F., Yilmaz G., Granger D.N. Role of blood cell-associated angiotensin II type I receptors in the cerebral microvascular response to ischemic stroke during angiotensin-induced hypertension // *Exp. Transl. Stroke Med.* — 2011. — 3. — 15.

10. Hallevi H., Hazan-Halevy I., Paran E. Modification of neutrophil adhesion to human endothelial cell line in acute ischemic stroke by dipyridamole and candesartan // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — 14(9). — 1002-1007.

11. Zhang M., Mao Y., Ramirez S.H., Tuma R.F., Chabrashvili T. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870012> // *Neuroscience.* — 2010. — 171(3). — 852-858.

12. Vital S.A., Terao S., Nagai M., Granger D.N. Mechanisms underlying the cerebral microvascular responses to angiotensin II-induced hypertension // *Microcirculation.* — 2010. — 17(8). — 641-649.

13. Doggrell S.A. Telmisartan — killing two birds with one stone // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2004. — 5(11). — 2397-2400.

14. Saavedra J.M., Benicky J., Zhou J. Mechanisms of the Anti-Ischemic Effect of Angiotensin II AT(1) Receptor Antagonists in the Brain // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2006. — 26(7-8). — 1099-1111.

15. Harms H., Reimnitz P., Bohner G., Werich T., Klingebiel R., Meisel C., Meisel A. Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — 32(6). — 552-560.

16. Walter U., Kolbaske S., Patejdl R., Steinhagen V., Abu-Mugheisib M., Grossmann A. et al. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — 20(1). — 153-159.

17. Baeten K.M., Akassoglou K. Extracellular matrix and matrix receptors in blood-brain barrier formation and stroke // *Dev. Neurobiol.* — 2011. — 71(11). — 1018-39.

18. Easton A.S. Regulation of permeability across the blood-brain barrier // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — 763. — 1-19.

19. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2000. — 20(2). — 131-147.

20. Easton A.S. Neutrophils and stroke — Can neutrophils mitigate disease in the central nervous system? // *Int. Immunopharmacol.* — 2013 Jul 1. (Epub ahead of print)
21. Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D., Renda C., Pinto A., Licata G. Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2009. — 9(14). — 1240-1260.
22. Enzmann G., Mysiorek C., Gorina R., Cheng Y.J., Ghavampour S., Hannocks M.J. et al. The neurovascular unit as a selective barrier to polymorphonuclear granulocyte (PMN) infiltration into the brain after ischemic injury // *Acta Neuropathol.* — 2013. — 125(3). — 395-412.
23. Sousa L.F., Coelho F.M., Rodrigues D.H., Campos A.C., Barcelos Lda S., Teixeira M.M. et al. Blockade of CXCR1/2 chemokine receptors protects against brain damage in ischemic stroke in mice // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2013. — 68(3). — 391-394.
24. Sansing L.H., Harris T.H., Welsh F.A., Kasner S.E., Hunter C.A., Kariko K. et al. Toll-like receptor 4 contributes to poor outcome after intracerebral hemorrhage // *Ann. Neurol.* — 2011. — 70(4). — 646-56.
25. Gangaraju S., Sultan K., Whitehead S.N., Nilchi L., Slinn J., Li X., Hou S.T. Cerebral endothelial expression of Robo1 affects brain infiltration of polymorphonuclear neutrophils during mouse stroke recovery // *Neurobiol. Dis.* — 2013. — 54. — 24-31.
26. Luo H.R., Loison F. Constitutive neutrophil apoptosis: mechanisms and regulation // *Am. J. Hematol.* — 2008. — 83(4). — 288-295.
27. Akgul C., Moulding D.A., Edwards S.W. Molecular control of neutrophil apoptosis // *FEBS Lett.* — 2001. — 487(3). — 318-322.
28. Hofman P. Molecular regulation of neutrophil apoptosis and potential targets for therapeutic strategy against the inflammatory process // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* — 2004. — 3(1). — 1-9.
29. Becker K.J., Kalil A.J., Tanzi P., Zierath D.K., Savos A.V., Gee J.M. et al. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome // *Stroke.* — 2011. — 42(10). — 2763-2769.
30. Rolland W.B., Lekic T., Krafft P.R., Hasegawa Y., Altay O., Hartman R. et al. // *Exp. Neurol.* — 2013. — 241. — 45-55.
31. Stubbe T., Ebner F., Richter D., Engel O., Klehmet J., Rojl G. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2013. — 33(1). — 37-47.
32. Li P., Gan Y., Sun B.L., Zhang F., Lu B., Gao Y. et al. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia // *Ann. Neurol.* — 2012 Nov 24. (Epub ahead of print)
33. Hammond M.D., Ai Y., Sansing L.H. Gr1 + Macrophages and Dendritic Cells Dominate the Inflammatory Infiltrate 12 Hours After Experimental Intracerebral Hemorrhage // *Transl. Stroke Res.* — 2012. — 3(1). — 125-131.
34. Gliem M., Mausberg A.K., Lee J.I., Simiantonakis I., van Rooijen N., Hartung H.P., Jander S. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models // *Ann. Neurol.* — 2012. — 71(6). — 743-752.
35. Prasad K., Mohanty S., Bhatia R., Srivastava M.V., Garg A., Srivastava A. et al. Autologous intravenous bone marrow mononuclear cell therapy for patients with subacute ischaemic stroke: a pilot study // *Indian. J. Med. Res.* — 2012. — 136(2). — 221-8.

Получено 05.07.13 □

Барінов Е.Ф., Євтушенко С.К., Максименко Т.Л.,
Барінова М.Е., Твердохліб Т.О., Євтушенко І.С.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ В ІШЕМІЗОВАНОМУ МОЗКУ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)

Резюме. У науковому огляді обґрунтовується роль лейкоцитів і мікроглії в патогенезі запалення ішемізованого мозку. Первісне ушкодження нейронів виникає протягом декількох хвилин після ішемії, тоді як запальна реакція, що сприяє прогресуванню патології, може тривати від декількох днів до декількох місяців. Акцентовано увагу на тому, що міграція нейтрофілів у паренхіму мозку й секреція ними протеаз — одна з основних причин загибелі нейронів і глії при реперфузійному та відстроченому ушкодженні мозку. Обговорюється роль інтегрину, CXCR1/2-рецепторів хемокинів, ФНО- α , TLR2 і TLR4, Slit1-білка, ангіотензину II, адреналіну й серотоніну в модуляції функціональної активності лейкоцитів. Показано, що підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра опосередковується P2Y₂-рецепторами, що пов'язані з G-білком, що викликає збільшення рівня внутрішньоклітинного Ca²⁺, і P2Y₁-рецепторами, що діють шляхом інгібування аденілатциклази. Інтерес до лімфоцитів продиктований наявністю лімфопенії після інсульту, що визначає можливість автоімунного запалення в даного контингенту хворих. Наведені авторами дані підтверджують той факт, що після ішемії головного мозку моноцити/макрофаги активуються через хемокиновий рецептор CCR2 і діють опосередковано через TGF- β 1, необхідний для підтримки функціональної цілісності нейросудинного комплексу.

Ключові слова: інсульт, ішемізований мозок, лейкоцити, мікроглія, механізми реалізації запалення.

Barinov E.F., Yevtushenko S.K., Maksimenko T.L.,
Barinova M.E., Tverdokhleb T.A., Yevtushenko I.S.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

MECHANISMS OF INFLAMMATION REGULATION IN THE ISCHEMIC BRAIN (SCIENTIFIC REVIEW)

Summary. This scientific review substantiates the role of leukocytes and microglia in the pathogenesis of inflammation in ischemic brain. Primary neuronal damage occurs within a few minutes after ischemia, while the inflammatory response, contributing to the progression of disease can last from a few days to several months. The attention is focused on the fact that the migration of neutrophils into the brain parenchyma and secretion of proteases — one of the main causes of neurons' and glia death in reperfusion and delayed brain injury. There is discussed the role of integrin, CXCR1/2 chemokine receptors, TNF- α , TLR2 and TLR4, Slit1-protein, angiotensin II, epinephrine and serotonin in the modulation of the functional activity of leukocytes. It has been shown that increased blood-brain barrier permeability is mediated by P2Y₂ receptors related to G-protein, causing an increase in intracellular Ca²⁺, and by P2Y₁ receptors affecting by inhibition of adenylate cyclase. Interest in lymphocytes is dictated by the presence of lymphopenia after a stroke that creates the possibility of autoimmune inflammation in this cohort of patients. These authors' data confirm the fact that after cerebral ischemia monocytes/macrophages are activated through chemokine receptor CCR2 and act indirectly through TGF- β 1, required to maintain the functional integrity of the neurovascular complex.

Key words: stroke, ischemic brain, leukocytes, microglia, the mechanisms of inflammation.