

ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

А. А. Гелетка, акад. УАН, проф. И. А. Григорова, доц. К. А. Лещенко

Харьковский национальный медицинский университет

Проведен обзор современных литературных данных об участии биологически активных цитокинов (FNO-α, IL-4); плазменно-клеточных показателей липидного обмена, количества десквамированных эндотелиальных клеток венозной крови, активно участвующих в процессе атерогенеза и эндотелиальной дисфункции у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: эндотелий, цитокины, атеросклероз, ишемический инсульт.

ЗНАЧЕННЯ ВИВЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ, МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

О. О. Гелетка, акад. УАН, проф. І. А. Григорова, доц. К. О. Лещенко

Проведено огляд сучасних літературних даних про участь біологічно активних цитокінів (FNO-α, IL-4); плазмово-клітинних показників ліпідного обміну, кількості десквамованих ендотеліальних клітин венозної крові, що беруть активну участь у процесі атерогенезу та ендотеліальної дисфункції у хворих у ранньому відновлювальному періоді ішемічного інсульту.

Ключові слова: ендотелій, цитокіни, атеросклероз, ішемічний інсульт.

THE VALUE OF ANALYSIS OF BIOCHEMICAL, METABOLIC AND IMMUNE INDICES IN PATIENTS WITH SURVIVED ISCHEMIC STROKE

A. A. Geletka, I. A. Grygorova, K. A. Leshenko

In the article is given a review of the modern literature on the participation of biologically active cytokines (FNO-α, IL-4); indices of the plasma-cell lipid metabolism, the amount of desquamated endothelial cells of venous blood, which is actively involved in the process of atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients in the early recovery phase of the ischemic stroke.

Keywords: endothelium, cytokines, atherosclerosis, ischemic stroke.

Ишемический инсульт (ИИ) — самая частая форма (около 80 %) острых нарушений мозгового кровообращения. Условия, предрасполагающие к развитию ИИ, можно разделить на локальные и системные. К наиболее значимым локальным факторам относится атеротромбоз. Процесс атеросклеротических повреждений сосудов базируется на межклеточных взаимодействиях, прежде всего между эндотелием и лейкоцитами. Именно это взаимодействие стимулирует синтез биологически активных цитокинов, адгезионных молекул, факторов коагуляции, фибринолиза и т. д. Повышение активности этих белков ассоциируется с процессами атерогенеза и тромбообразования [3].

На поверхности макрофагов имеются так называемые «сквенеджер»-рецепторы, имеющие сродство к липопротеинам низкой плотности. В процессе прогрессирования заболевания происходит накопление этих липопротеинов в макрофагах и моноцитах, находящихся в интиме сосудов. Такое внутриклеточное накопление липидов является токсическим, зачастую приводит к гибели

клетки и способствует формированию и последовательному увеличению зоны атеросклеротического поражения [2].

Защита интимы сосуда от дальнейших повреждений должна сводиться к ослаблению лимфоцитарной активности в интиме сосуда, снижению воспалительной реакции в зоне повреждения. В связи с этим важную защитную роль при атеросклерозе отводят противовоспалительным цитокинам [1].

Цитокины действуют как на малых, так и больших расстояниях, обеспечивают взаимодействие между разными категориями иммунокомпетентных клеток, а также выполняют роль эффекторных молекул иммунных реакций. Среди множества биологических эффектов и реакций, опосредуемых цитокинами, главными являются иммунные реакции, воспалительный ответ, связь иммунной системы с эндокринной и нервной системами, регуляция гемопоэза, ангиогенез, репаративные процессы в тканях.

К группе цитокинов относятся: интерлейкины (ИЛ) — макромолекулы, продуцируемые

лимфоцитами; монокины, продуцируемые моноцитами; макрофаги; интерфероны; факторы некроза опухоли (ФНО); хемокины, которые способны регулировать хемотаксис и активность лейкоцитов, а также воспалительные реакции.

По механизму действия цитокины можно разделить преимущественно на 2 группы: провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (ФНО- α , ИЛ-1 (2, 6, 8), интерферон- γ (ИФ- γ) и др.); противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (ИЛ-4 (10), TGF- β и др.).

Цитокины впервые были обнаружены в середине 1960-х годов в супернатанте культуры лимфоцитов (термин был предложен в 1974 г.). Цитокины в крови содержатся в очень маленьких концентрациях (пг/мл). Свое действие на клетки-мишени они оказывают через специфический собственный рецептор. Связывание их с рецептором приводит к экспрессии определенных генов в клетке-мишени и, как следствие, к изменению ее активности [4].

Цитокины — это низкомолекулярные белки с регуляторными свойствами. Действие цитокинов является антигеннеспецифическим, они способны воздействовать на любые клетки, содержащие соответствующие рецепторы и находящиеся в адекватной физиологической активности. Поэтому специфическая диагностика патологических состояний с помощью определения уровня цитокинов невозможна. Но определение их концентрации в крови дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания [7].

ФНО являются многофункциональными цитокинами. Они обладают цитотоксическими, провоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. Вырабатываются главным образом моноцитарно-макрофагальными клетками, Т-лимфоцитами, тучными клетками. В низких концентрациях стимулируют функцию фагоцитов, являются митогеном В-лимфоцитов. Секрция ФНО- α усиливается под влиянием ИФ- γ . ФНО- α способен также стимулировать активность лейкоцитов, участвующих в воспалении, повышать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, что способствует повышенному прилипанию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к поверхности этих клеток, а также стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов [10].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) синтезируется Тн2-клетками, тучными клетками, НК-лимфоцитами. Эндотелиальные клетки под влиянием ИЛ-4 секретируют белок МСР-1 и хемокины, которые действуют активирующе на эозинофилы. ИЛ-4 относится к противовоспалительным цитокинам,

оказывает блокирующее действие на эффекты, вызываемые ИФ- γ , такие как продукция ИЛ-1, оксида азота и простагландинов.

Особый интерес представляет изучение концентрации цитокинов сыворотки крови у больных в раннем восстановительном периоде ИИ, так как изменения иммунного статуса, как правило, напрямую или косвенно сопряжены не только с возникновением очага ишемии, но также связаны с выбором тактики лечения и прогнозом заболевания [13].

Одним из информативных показателей эндотелиальной дисфункции является количество десквамированных эндотелиальных клеток венозной крови [5].

Эндотелий представляет собой пласт клеток, выстилающий кровеносные сосуды и эндокард, лимфатические сосуды. Источником развития эндотелия является мезенхимальная ткань. Эндотелиоциты формируют межклеточные контакты и создают непрерывную выстилку сосудов. В ходе дальнейшей цитодифференцировки в соответствии с органной спецификой возникают специализированные формы эндотелиоцитов.

Эндотелий выполняет ключевую функцию в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, при процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности. Решающую роль при этом играет образующаяся в эндотелии окись азота (NO). Окись азота выполняет важную функцию в регуляции коронарного кровотока, а именно расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью. Увеличение тока крови, например, при физической нагрузке, приводит к механическому раздражению эндотелия. Это механическое раздражение стимулирует синтез NO, который, выходя за просвет, обуславливает релаксацию мышц сосудов и таким образом действует сосудорасширяюще. Другие факторы, например ацетилхолин, который также через специфические рецепторы воздействует на синтез NO, одновременно обладают способностью непосредственно через сокращения гладких мышечных клеток вызывать вазоконстрикцию. Если функции эндотелия в норме, то перевешивает вазодилатирующее действие ацетилхолина. При повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции. Это неравновесие между вазодилатацией и вазоконстрикцией характеризует состояние, которое называют эндотелиальной дисфункцией. На практике это означает: внутрикoronарное введение ацетилхолина при здоровом эндотелии и его нормальной функции вызывает расширение коронарных артерий. А с развитием артериосклероза или при наличии коронарных факторов риска может наблюдаться парадоксальная вазоконстрикция [8, 9].

Незащищенное положение эндотелия, который, как одноклеточный внутренний слой,

покрывает изнутри стенки сосудов, делает его уязвимым по отношению к различным воздействиям и известным сердечно-сосудистым факторам риска. Так, при гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина липопротеидов низкой плотности на стенках сосудов. Холестерин липопротеидов низкой плотности окисляется, при этом высвобождаются кислородные радикалы, что опять-таки привлекает моноциты. Они могут проникать в сосудистую стенку и взаимодействуя с окисленными липопротеидами низкой плотности усиливать высвобождение кислородных радикалов.

Артериальная гипертензия также изменяет морфологию и функции эндотелия. По сравнению с пациентами с нормальным давлением в этих случаях развивается усиленное взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с клетками эндотелия, а повышенное давление крови благоприятствует, кроме того, окислительному стрессу на стенке сосуда, в результате уменьшается зависящая от эндотелия вазодилатация [11].

Существенно вредным фактором для функции эндотелия является курение. После потребления никотина происходит значительное увеличение циркулирующих клеток эндотелия в периферической крови, а это является признаком

усиленного клеточного цикла и десквамации («слущивания») эндотелия. Уже в молодом возрасте у курящих людей обнаруживается усиленная уязвимость эндотелия и тенденция к усилению эндотелиальной дисфункции в соответствии с возрастом и количеством потребляемого никотина. Сходным действием обладает и хроническая гипергликемия [12].

Следовательно, определение количества десквамированных эндотелиоцитов венозной крови является дополнительным маркером дисфункции эндотелия.

Комплексное изучение таких показателей как концентрация провоспалительных цитокинов ФНО-α и противовоспалительной группы (ИЛ-4); количества десквамированных эндотелиоцитов венозной крови; липидного спектра сыворотки крови, а также подсчет липидсодержащих нейтрофилов с определением среднего цитохимического коэффициента в раннем восстановительном периоде ИИ, имеет не только теоретическое, но и практическое значение, позволяет оценить тяжесть и прогноз заболевания, выбрать оптимальную терапевтическую стратегию, которая, помимо лечебного эффекта, могла бы улучшить качество жизни у постинсультных больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Витковский Ю. А. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro / Ю. А. Витковский // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 43–46.
2. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб: Питер Ком, 1999. — 512 с.
3. Коломиец И. М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение / И. М. Коломиец // Воен. мед. журн. — 2003. — № 5. — С. 29–35.
4. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
5. Baer F. M. Klinik III fuer Innere Medizin, Universitaet zu Koeln. Dysfunctional Endothelium as a Target Organ — Clinical Implications for Therapeutic Interventions? / F. M. Baer // Herzkreislauf, 1998. — № 9. — P. 284–286.
6. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, J. Fabian // Klin. Wochenschr. — 1978. — Vol. 56 (20). — P. 1033–1036.
7. Esmon C. T. Does inflammation contribute to thrombotic events? / C. T. Esmon // Haemostasis. — 2000. — Vol. 30, Suppl. 2. — P. 34–40.
8. Forstermann U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzel // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 1708–1714.
9. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
10. Tumor necrosis factor induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells in vitro / B. Robaye, R. Mosselmans, W. Fiers [et al.] // J. Pathol. — 1991. — Vol. 138. — P. 447–453.
11. Vita J. A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J. A. Vita, J. F. Keaney // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 640–642.
12. Winn R. K. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases / R. K. Winn, J. M. Harlan // J. of Thrombosis and Haemostasis. — 2004. — Vol. 3, № 8. — P. 1815–1824.
13. Zierath D. CNS Immune Responses Following Experimental Stroke / D. Zierath, M. Thullberg, J. Hadwin // Neurocritical. Care. — 2011. — Vol. 14. — P. 274–284.