

Нові стратегії в лікуванні церебрального атеросклерозу

В.В. Кузнецов¹, М.І. Лісяний², Т.М. Довгопола¹

¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

²ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

Резюме. В статті представлені результати дослідження впливу Солкосерилу (Meda Pharmaceuticals Switzerland – гемодериват из крови молочных телят) на показателі нейроімуннологічного статусу хворих в віці 50-65 років з атеросклеротическою дисциркуляторною енцефалопатією II ст. Показано, що характер атеросклеротических бляшок обумовлює специфічність імунного профіля хворих. Так, у хворих з гіпоэхогенними бляшками церебрального атеросклерозу (ЦАС) в більшій степені напружені аутоімунні реакції, що проявляється достовірно високими рівнями в крові аутоантител к основному белку миелина и гиперсенсibiliзацией нейтрофилов к нейроспецифической энoлазе. У хворих з гетероэхогенними бляшками ЦАС домінують порушення клітинного імунітету в виде снижения NK-клеток (CD16) на фоні достовірного імунного дисбалансу. Полученные данные доказывают благоприятное нейроиммунотулирующее влияние при применении препарата Солкосерил при ЦАС.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, нейроімуннологічний статус, Солкосерил, церебропротекція.

Протягом тривалого часу судинні захворювання головного мозку залишаються однією з пріоритетних проблем у неврології [6]. Експерти ВОЗ вважають, що й у найближчі десятиріччя відбудеться зростання даної патології, оскільки населення «старіє», а фактори ризику судинних епізодів постійно зростають [30].

Атеросклероз вважається основним патологічним процесом, що вражає мозкові судини та артерії інших басейнів [1-3, 40]. На різноманітних моделях атеросклерозу показано, що разом із нагро-

мадженням ліпідів у стінці артерій виникають ознаки запалення, у розвитку якого приймають участь Т- і В-лімфоцити, макрофаги та лейкоцити [4-8]. Через полімодальну дію цих імунозапальних змін, на сьогодні не існує універсальних медикаментозних препаратів для лікування хворих із церебральним атеросклерозом, які б на високому доказовому рівні служили захистом перед церебральним інсультом. Саме тому, церебральний атеросклероз (ЦАС) є провідним фактором ризику гострих порушень мозкового кровообігу поряд із артеріальною гіпертензією.

Важливість усіх клітин імунної системи при атерогенезі ще не зовсім визначена (рис. 1), однак, декілька досліджень привертають увагу до нейтрофілів та NK-клітин (natural killer cells) [1].

Зокрема, дослідження відділу фармакології факультету наук здоров'я Li W., Lidebjer C. та співавторів (Швеція, 2008) виявили, що у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) значно вищий рівень апоптозу NK-клітин. Також, NK-клітини пацієнтів з ІХС були гіперчутливі до окислених ліпідів *ex vivo*, що служить індикатором механізму, який робить внесок у зниження NK-клітин при ІХС [9-10, 25, 27].

NK-клітини активуються через

Рисунок 1 Роль імунних регуляторних Т-клітин в атерогенезі згідно з Jacob George, 2008 (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine)

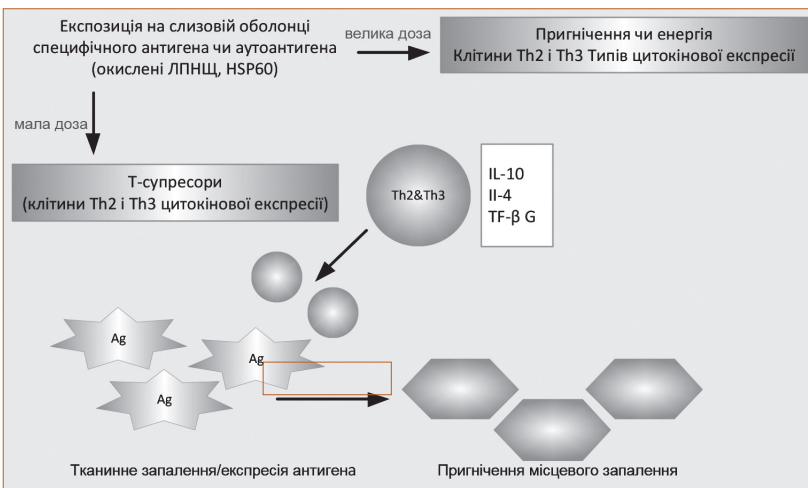


Примітки: FoxP3 – Фактор транскрипції протеїну; Ig – імуноглобін; IL – інтерлейкін; TGF-β – трансформуючий фактор росту β, що впливає на розвиток; TREGs – регуляторні Т-клітини

взаємодію їхньої рецепторної активації (CD16) з їхнім лігандом на клітинах із нормальною антигенною презентацією або на «самопошкоджених» клітинах. Активація NK-клітин призводить до швидкої продукції цитокінів, таких як IFN і TNF. Ці цитокіни чинять ефект на клітинну активність Т-хелперів (Th1), макрофагів (Мф) або ендотеліоцитів судин. У свою чергу, активовані Мф здатні впливати на NK-клітини та ендотеліоцити. На додаток, NK-клітини володіють цитолітичними властивостями через продукцію перфोरину і гранзимів. Цитокіни, що обумовлені антигенною презентацією клітин чи NK-клітин (IFN-, IL-12, IL-15, і IL-18) можуть пошкоджувати активацію NK-клітин [14, 35, 38]. Взаємодія Lu49 рецептора на NK-клітинах із молекулою МНС класу і на всіх типах клітин може сприяти інгібіції цих функцій NK-клітин. Щоб зрозуміти ефекти NK-клітинно-обумовлених ефектів при атеросклерозі, можливо, необхідно більш ретельно відноситися до відмінностей бляшок у навколишньому середовищі цитокінів. Виходячи з цього, можна вважати, що Т-клітини регулюють атерогенний потенціал NK-клітин у Lu49А трансгенних реципієнтів. Проте, дані Whitman вказують на те, що NK Т і Т-лімфоцити є вторинними відносно виражених дефектів NK-клітин, що спостерігаються в Lu49А мишей [16, 42].

Слід зазначити, що в організмі людини існують функціонально полярні відповіді клітинних клонів CD4+Т-хелперів (Th1) і CD8+Т-супресорів (Th2), що залежать від продукованих ними цитокінів. Так, лімфокіни Th1 типу беруть участь у генезі органоспецифічних захворювань (наприклад, інсулінозалежний цукровий діабет), а лімфокіни Th2 типу домінують при алергічних захворюваннях, прогресуючому системному склерозі [28]. Перехресна реакція між Т-лімфоцитами та макрофагами підвищує експресію потенційних прокоагулянтних тканинних факторів.

Рисунок 2 Активация імунних та запальних процесів шляхом муконазального введення специфічних антигенів (Thomas J. DeGraba, Stroke. 2006 February; 37(2): 291-293)



Запальні медіатори регулюють експресію тканинного фактора макрофагами бляшок, чим демонструється есенціальний зв'язок між запаленням артерій і тромбозом. При розриві бляшки індукований сигналами запалення тканинний фактор чинить тромбоутворення, що призводить до найбільш гострих ускладнень атеросклерозу [27, 40].

Часті прояви раннього ЦАС на фоні «помолодшання інсульту» та «постаріння населення» в цілому [26, 39], прямо вказує на актуальність впровадження новітніх методів антиатеросклеротичної терапії (рис. 2).

Виходячи з положення про те, що фокус атерогенезу, зокрема, церебральних форм прояву, зосереджений на нейроімунних реакціях, певний інтерес викликають препарати пептидного складу, котрі широко використовуються в ангіоневрології, оскільки володіють специфічними нейротрофічними властивостями. Ця група препаратів в якості активатора тканинного метаболізму відіграє важливу роль у мембраностабілізуючих і захисних процесах на клітинному рівні, що призводить до регенерації й репарації тканин, особливо в умовах гіпоксії. Одним із представників цієї групи є Солкосерил (Meda Pharmaceuticals Switzerland). Солкосерил відноситься до нейропротекторів та активаторів метаболізму й представляє продукт депротейнової очистки, який виділяється із крові телят у період росту. Солкосерил містить широкий спектр низькомолекулярних компонентів кліткової маси та сироватки крові з молекулярною масою 5000 Д (гліколіпіди, нуклеозиди й нуклеотиди, олігопептиди та амінокислоти).

Ключовими ефектами Солкосерилу, що обумовлює його активне використання в неврологічній практиці, є нейропротекція й антиоксидантні властивості. Отримано дані, що свідчать про вплив Солкосерилу на процес ексайтотоксичності – надлишкової активації амінокислотних рецепторів нейронів [21-23, 31].

Найбільше значення в процесах ексайтотоксичності має основна збуджуюча система головного мозку – глутаматергічна. **Глутаматергічна нейротоксичність є патогенетичною ланкою при різних за етіологією неврологічних захворюваннях: гострій та хронічній ішемії мозку, церебральному атеросклерозі.** Як відомо, глутамат викликає надходження іонів кальцію (Ca^{2+}) всередину клітини через N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептори та ініціює утворення оксиду азоту (NO), а також активує ферменти протейнінази, протеази, ендонуклеази, фосфоліпази.

Іншим дуже важливим пато-

генетичним механізмом, що обумовлює порушення метаболізму нейронів в умовах ішемії, є оксидантний стрес. При цьому Солкосерил забезпечує антиоксидантну дію.

Солкосерил у своєму складі містить цілий ряд сполук і хімічних елементів, що необхідні для тканини мозку: гліколіпіди, нуклеозиди та нуклеотиди, олігопептиди та амінокислоти. Одним із компонентів Солкосерилу є унікальна речовина – серофендікова кислота. За хімічним складом це 15-гідрокси-17-метилсульфінатизан-19-масляна кислота, низькомолекулярна ендогенна сполука, виявлена в ссавців і наділена цілим спектром біологічних властивостей, що пояснюють велику кількість ефектів препарату [11].

Osakda зі співавторами за допомогою спектрометрії встановили, що серофендікова кислота інактивує як позаклітинний, так і внутрішньоклітинний гідроксил-радикал [33], і, **таким чином, підвищує виживання нейронів на фоні оксидантного стресу.**

Іншим механізмом антиоксидантної дії серофендікової кислоти є потенціація синтезу ендогенних антиоксидантів: каталази, супероксиддисмутази, глутатіон-пероксидази та глутатіону [33]. За антиоксидантні властивості серофендікової кислоти «відповідає», в основному, диметилсульфоксид, друга частина молекули, атизан-дериват, володіє нейропротекторними властивостями. Серофендікова кислота знижує накопичення кальцію в середині клітини, інгібує перекисне окислення ліпідів і знижує активність NO-синтази [24]. Серофендікова кислота також викликає зниження активності S-нітрозосистеїну, донора NO [23]. Таким чином, Солкосерил покращує мозковий кровообіг при церебральній ішемії.

Крім цього, Солкосерил впливає на метаболізм у мітохондріях [20, 32]. Було виявлено його вплив на всі фази мітохондріального дихання (у тому числі за участю ендогенних субстратів) [20]. Солкосерил посилює надходження кисню та активує окислювальне фосфорилування [20]. Активуючи H^+ -АТФазу, посилюючи гідроліз АТФ, а також активуючи окислювальне фосфорилування та синтез АТФ, препарат зменшує індекс АДФ/кисень. Таким чином, Солкосерил збільшує як синтез АТФ, так і споживання кисню мітохондріями. Вважається, що ці властивості пов'язані з гідрофільними фракціями препарату [20]. Також було виявлено, що Солкосерил посилює активність цитохромоксидази мітохондрій у лімфоцитах та має імуномодулюючий вплив [19, 37].

Солкосерил має декілька механізмів дії:

- стимуляція надходження кисню в клітину,
- посилення транспорту глюкози через клітинну мембрану,
- підвищення синтезу внутріклітинного АТФ і збільшення долі аеробного гліколізу,

- попередження зниження K/Na -АТФази,
- блокада перекисного окислення ліпідів,
- попередження синтезу азоту,
- антиоксидантна протекція.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу нейроімунологічних процесів під впливом Солкосерилу у хворих на ЦАС.

Матеріали та методи

Із популяції хворих на ЦАС (25 чоловіків та жінок віком 50-65 років) були сформовані дві групи дослідження – група А (15 хворих із діагнозом атеросклеротична дисциркуляторна енцефалопатія II стадії) і група В (10 здорових осіб для контролю). У свою чергу, група А була розділена на дві підгрупи – група А₁ (6 пацієнтів із гіпоехогенними бляшками ЦАС) та група А_{1с} (9 пацієнтів із гетероехогенними бляшками ЦАС).

Імунологічне обстеження включало кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Москва), згідно з Інструкцією фірми виробника. Облік реакції проводили на проточному цитофлюориметрі «Becton Dickinson» США [34].

За допомогою даного методу визначали наступні субпопуляції лімфоцитів – CD3+–лімфоцити (Т-клітини); CD4+–лімфоцити (Т-хелпери); CD8+–лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори); CD16+–лімфоцити (NK-клітини), CD19+–лімфоцити (В-клітини). Рівень імунних комплексів у сироватці крові визначали за методикою Гашкова В. та ін. (1978) за допомогою 3,75% поліетиленгліколю з м. м. 6000 [15]. Адгезивна активність нейтрофілів при дії нейробілків була вивчена спектрофотометричними методами [17]. Аутоантитіла до нейроантигенів визначали за допомогою твердофазного ІФА за методикою Черенько Т.М. (1989) [29]. Ця методика визначає рівень антитіл до нейроспецифічних білків у сироватці крові. Принцип методу полягає в тому, що антитіла тестованого зразка взаємодіють з імобілізованим на твердій фазі антигеном, потім фіксують на собі антивидові антитіла (вторинні), кон'юговані з ферментом пероксидази хрину. Кількість зв'язаного кон'югату визначається за допомогою хромогенного субстрата, причому інтенсивність забарвлення, що розвивається, пропорційна кількості антитіл у зразках. Нейробілки – основний білок мієліну (ОБМ) і нейроспецифічної енолази (NSE) – одержували по методу Лісяного М.І. та Любича Л.Д. (2001) [9]. Ці дослідження проводились у групі А до й після завершення 10-денного курсу терапії Солкосерилом (по 10 мл в/в крапельних ін'єкцій на фізіологічному розчині) і в групі В.

Таблиця 1 Показники клітинного імунітету у хворих із ЦАС (M±m)

Група	Leu, 10 ⁹ л	lim, %	CD3, %	CD4, %	CD8, %	index	CD20, %	CD16, %
A (n=15)	5,30±0,86	32,50±1,63	65,30±1,11	33,70±0,60	29,20*±0,83	1,16±0,03	10,00±0,91	16,70±0,66
Ahy (n=6)	5,10±0,69	30,50±3,31	64,80±2,01	33,60±0,86	27,90*±1,02	1,20±0,06	10,50±1,58	17,30±1,07
Ahe(n=9)	5,60±0,43	33,20±1,47	65,60*±1,10	33,90*±0,78	29,60*±1,20	1,16*±0,05	10,20±0,99	16,80*±0,91
B (n=10)	6,00±0,40	33,00±1,22	60,50±2,41	30,00±1,24	24,00±1,19	1,30±0,05	9,00±0,54	18,50±0,04

Примітки: * - вірогідно щодо групи контролю (p<0,05); Leu - лейкоцити; lim - лімфоцити; CD3 - Т-лімфоцити; CD4 - Т-хелпери; CD8 - Т-супресори; Index - імунорегуляторний індекс; CD20 - В-лімфоцити; CD 16 - NK-клітини

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.

Результати та їх обговорення

Результати імунологічного дослідження показали, що рівень лейкоцитів і лімфоцитів у хворих на ЦАС (група А) суттєво не відрізнявся від рівня здорових осіб (контрольна група В). Проте, рівні субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ЦАС були порушені. Так, у групі А достовірно констатувалися лімфоцитоз у субпопуляції CD8 і лімфоцитопенія в субпопуляції CD16, що обумовило зниження імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) хворих на ЦАС (табл. 1).

Лімфоцитоз у субпопуляції Т-лімфоцитів-супресорів (CD8) і лімфоцитопенія в субпопуляції

NK-клітин (CD16) свідчить про дисбаланс імунної відповіді у хворих групи А. При цьому у хворих із гетероеогенними бляшками ЦАС (підгрупа Ahe) мав місце більш виражений розлад імунного балансу.

Під впливом Солкосерилу в крові хворих групи Ahe відносний рівень Т(CD8)-супресорів знижувався на 13% на фоні зростання (на 20%) відносної кількості NK(CD16)-клітин, що є ознакою відновлення імунного балансу (рис. 4).

У хворих на ЦАС відзначено високий рівень імунних комплексів, який перевищував значення контрольної групи в 1,6 разів, а також високий рівень нейросенсибілізації (табл. 2). Слід відмітити, що високий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) відрізнявся в підгрупах хворих на ЦАС. Так, рівень ЦІК був вищим в 1,4 рази у групі Ahe порівняно з гру-

Рисунок 3 Клітинний баланс імунітету у хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок

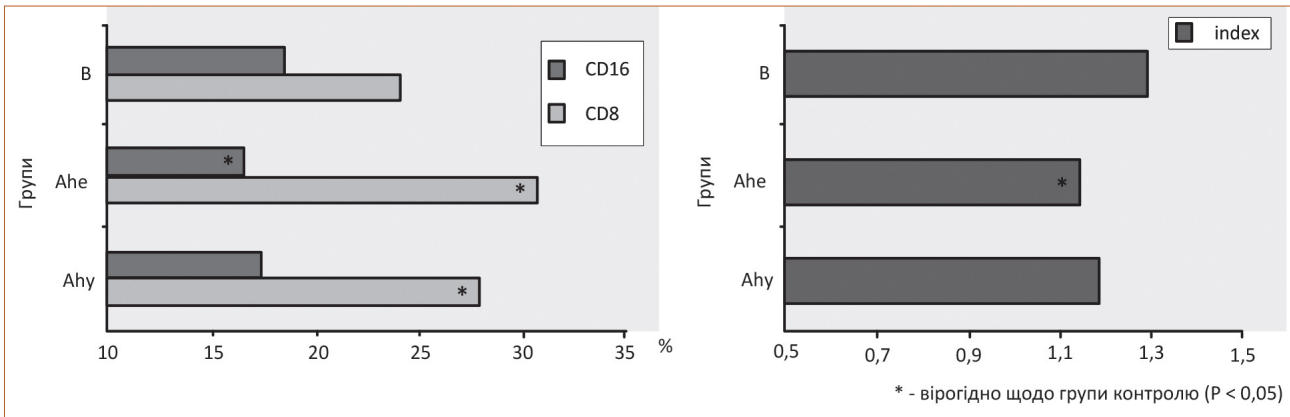
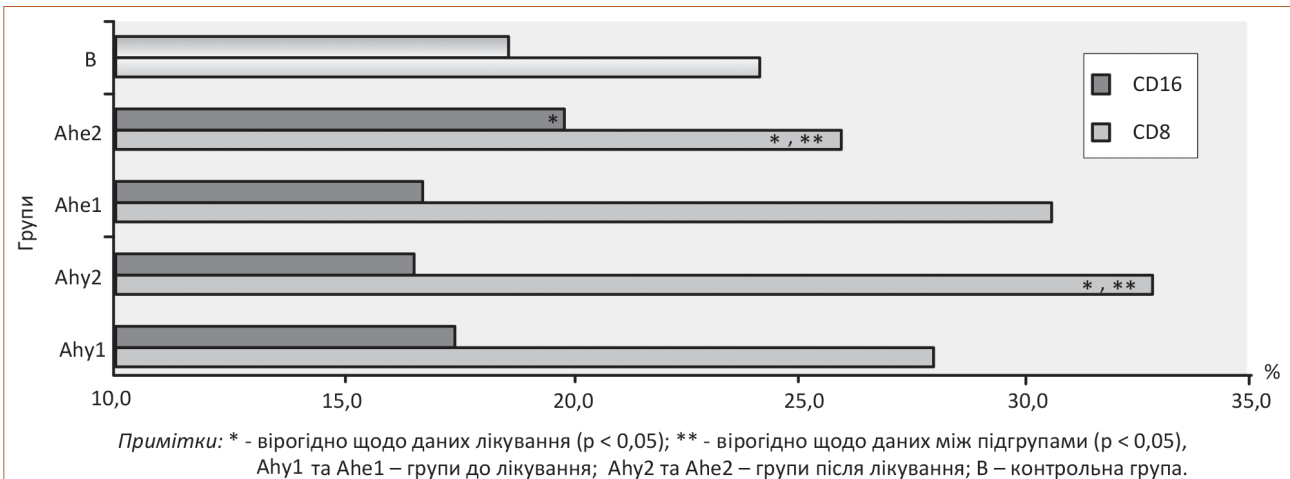


Рисунок 4 Вплив Солкосерилу на стан клітинного імунітету у хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок



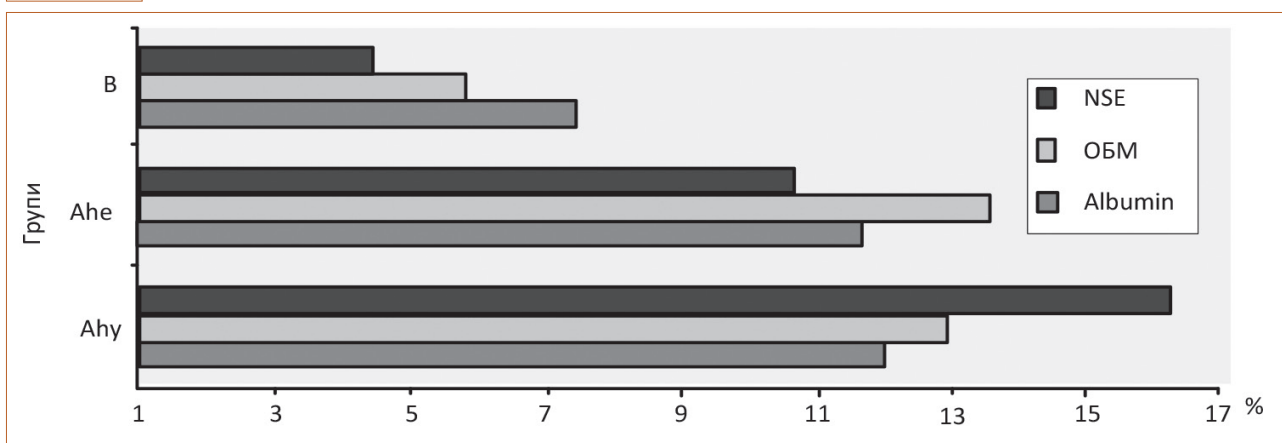
Примітки: * - вірогідно щодо даних лікування (p < 0,05); ** - вірогідно щодо даних між підгрупами (p < 0,05), Ahy1 та Ahe1 – групи до лікування; Ahy2 та Ahe2 – групи після лікування; B – контрольна група.

Таблиця 2 Рівень ЦІК і клінічної нейросенсибілізації у хворих із ЦАС

Група	Показник гормонального імунітету	Показники нейроаутоімунних реакцій				
	ЦІК, у.о.	AAneu, %	Albumin, %	Собм, %	NSE, %	ОБМ, у.о.
A (n=15)	117,00*±31,04	53,10±7,28	11,50±3,82	13,10±2,18	12,10±3,47	29,00±4,52
A _{Hy} (n=6)	98,80±17,38	52,30±1,76	12,00±2,32	13,00±2,28	16,30*,**±1,27	30,70*±2,82
A _{He} (n=9)	128,5±19,54	55,70±4,68	11,70±1,32	13,70±1,61	10,80*,**±1,22	28,80±5,32
B (n=10)	75,00±4,20	45,00±2,31	7,50±1,61	6,00±1,98	4,50±1,71	26,50±1,12

Примітки: * - вірогідно щодо групи контролю (p<0,05); ** - вірогідно щодо підгрупи A_{He} (p<0,05); AAneu – адгезивна активність нейтрофілів; Albumin – сенсibiлізація нейтрофілів до альбуміну; Собм - сенсibiлізація нейтрофілів до основного білка мієліну; NSE - сенсibiлізація нейтрофілів до нейроспецифічної енолази; ОБМ – рівень аутоантитіл до основного білка мієліну

Рисунок 5 Рівні сенсibiлізації нейтрофілів до альбуміну і нейроспецифічних білків у хворих із ЦАС

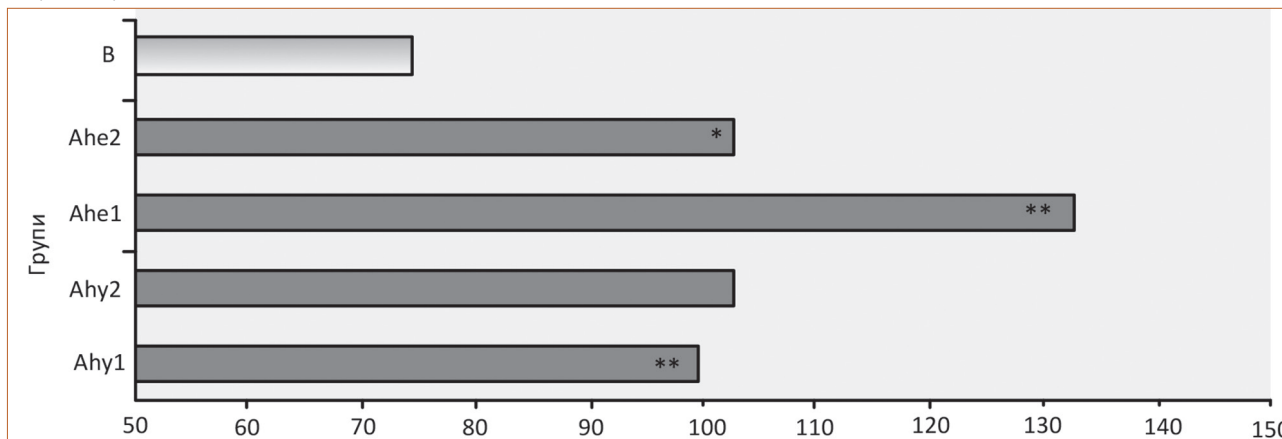


пою A_{Hy}. Після курсу Солкосерилу в сироватці крові хворих групи A_{He} рівень ЦІК зменшувався на 20% на фоні зниження (у 1,5 рази) сенсibiлізації нейтрофілів до основного білка мієліну (рис. 5, табл. 3).

Аналіз нейросенсибілізації показав, що у хворих на ЦАС має місце достовірна підвищена чутливість нейтрофілів до альбуміну (Albumin), основного білка мієліну (ОБМ) та нейроспецифічної енолази (NSE). При цьому, сенсibiлізація до NSE в групі A_{Hy}

достовірно перевищувала (у 1,5 рази) сенсibiлізацію нейтрофілів до NSE в групі A_{He} та в 3,6 рази – у групі B (табл. 2). Високий рівень сенсibiлізації нейтрофілів до NSE в групі A_{Hy} може вказувати на максимальний рівень нейроантигену в сироватці крові, порівняно з групою A_{He}. На користь чого свідчить і відносно менша концентрація ЦІК у групі A_{Hy} – імовірна ознака лише часткового зв'язування аутоантитіл з нейроантигенами [28]. Аналіз нейросенсибілізації показав,

Рисунок 6 Вплив Солкосерилу на рівень ЦІК у сироватці крові хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок



Примітки: * - вірогідно щодо даних лікування (p < 0,05); ** - вірогідно щодо даних між підгрупами (p < 0,05), A_{Hy1} та A_{He1} – групи до лікування; A_{Hy2} та A_{He2} – групи після лікування; B – контрольна група.

що у хворих на ЦАС має місце достовірна підвищена чутливість нейтрофілів до альбуміну (Albumin), основного білка мієліну (СОБМ) та нейроспецифічної енолази (NSE). При цьому, сенсibiliзація до NSE в групі А_{Hy} достовірно перевищувала (у 1,5 рази) сенсibiliзацію нейтрофілів до NSE в групі А_{He} та в 3,6 рази – у групі В (табл. 2). Високий рівень сенсibiliзації нейтрофілів до NSE в групі А_{Hy} може вказувати на максимальний рівень нейроантигена в сироватці крові, порівняно з групою А_{He}. На користь чого свідчить і відносно менша концентрація ЦІК у групі А_{Hy} – імовірна ознака лише часткового зв'язування аутоантител із нейроантигенами [28].

Середньогруповий показник рівня аутоантител до основного білка мієліну (ОБМ) в групі А суттєво не відрізнявся від значення в групі В. Однак, у підгрупі А_{Hy} він був достовірно високого рівня (табл. 2). Наявність у сироватці крові хворих групи А високих рівнів ЦІК та аутоантител до ОБМ свідчить про порушення проникності ГЕБ. Оскільки загальний рівень лімфоцитів у хворих групи А не порушувався, у той час як мав місце дисбаланс імунного профілю

та зниження CD16-клітин поряд зі збільшенням циркулюючих імунних комплексів та гіперсенсibiliзацію нейтрофілів до нейроспецифічних білків, можна вважати, що в розвитку ЦАС хворих групи А домінують саме аутоімунні ланки імунопатогенезу.

Застосування курсового лікування Солкосерилом достовірно нормалізувало ряд нейроімунологічних показників хворих на ЦАС (табл. 3).

У хворих із групи А_{Hy} після завершення курсу лікування Солкосерилом достовірно відновлювалася лише сенсibiliзація нейтрофілів до нейроспецифічної енолази (17%), у той час як імунний дисбаланс став на 15% виразнішим (табл. 3, рис. 7, 8).

Під впливом Солкосерилу кардинально змінився середньогруповий показник рівня аутоантител до (ОБМ), який до лікування був високого рівня в обох групах А_{Hy} та А_{He} – у групі А_{Hy} набув низького значення (становив 19,70±7,61 у. о. при нормі 25-28 у. о.), а в групі А_{He}, навпаки, відмітилася тенденція до його зростання (табл. 3).

Отримані результати цього дослідження вказують на порушення клітинних, гуморальних та аутоімун-

Таблиця 3 Вплив Солкосерилу на показники імунітету у хворих із ЦАС

Група	Leu, 10 ⁹ л	lim, %	CD3, %	CD4, %	CD8, %	Index	CD20, %	CD16, %
A (n=15)	5,92±1,03	29,40±2,71	64,11±7,02	31,67±4,32	29,53*, **±0,92	1,14±0,15	12,40±0,79	17,08±1,12
A _{Hy} (n=6)	6,57±0,39	27,60±1,34	69,03±2,10	33,67±2,32	32,83*, **±2,54	1,27±0,06	12,47±0,56	16,43±1,35
A _{He} (n=9)	5,60±0,68	30,44±1,67	62,00±4,99	30,67±3,14	25,88*, **±2,30	1,19±0,03	12,37±0,27	19,70*±1,24
Показник гуморального імунітету			Показники нейроаутоімунних реакцій					
	ЦІК, у. о.		AA _{Neu} , %	Albu _{min} , %	СОБМ, %	NSE, %	ОБМ, у. о.	
A (n=15)	99,33±4,09		57,11±1,76	11,89±0,96	10,22±1,04	12,33±2,09	30,62±3,31	
A _{Hy} (n=6)	104,00±5,40		54,67±3,86	14,00**±1,41	12,00±1,73	13,67*±1,05	19,70*, **±7,61	
A _{He} (n=9)	93,56*±4,12		58,33±2,06	10,83**±1,19	9,33*±1,24	11,67±1,33	36,08**±4,32	

Примітки: * - вірогідно щодо даних до лікування (p<0,05); ** - вірогідно щодо даних між підгрупами (p<0,05)

Рисунк 7 Вплив Солкосерилу на рівні сенсibiliзації нейтрофілів до альбуміну і нейроспецифічних білків у хворих із ЦАС

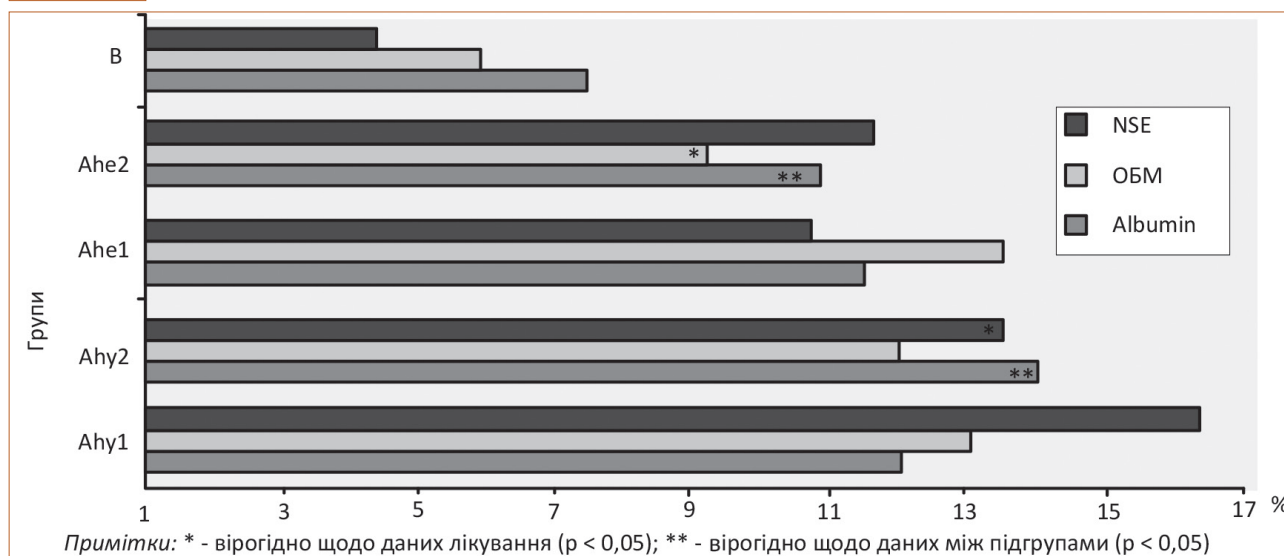
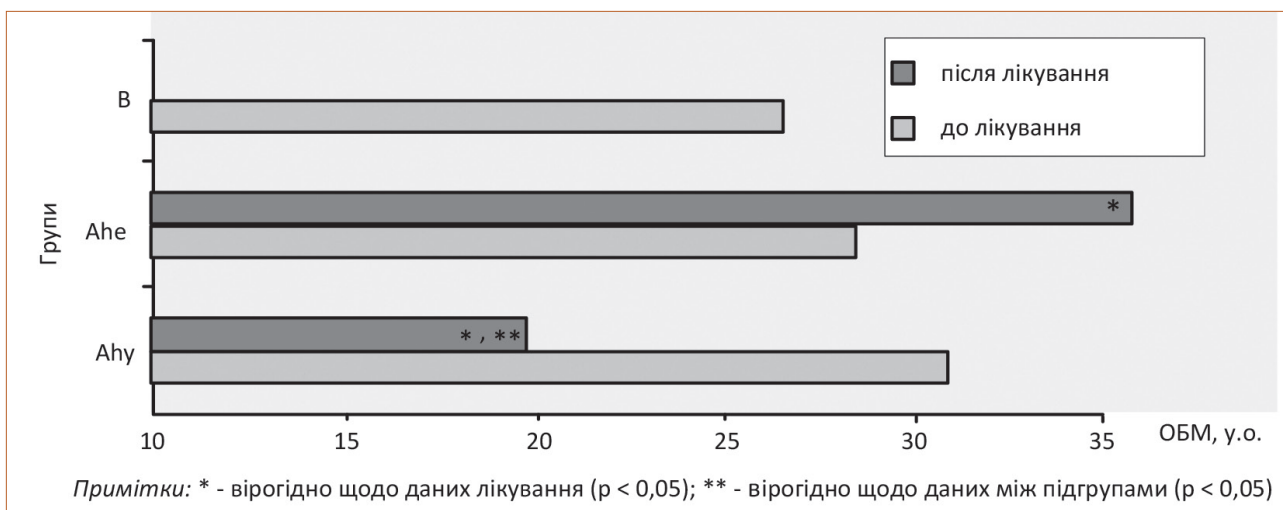


Рисунок 8 Вплив Солкосерилу на рівні аутоантитіл до основного білка мієліну у хворих на ЦАС

них реакцій імунної системи у хворих на ЦАС. При цьому характер атеросклеротичних бляшок обумовлює специфічність імунного профілю хворих. Так, у хворих із гіпоехогенними бляшками ЦАС більш напружені аутоімунні реакції, що проявляється достовірно високими рівнями в сироватці крові аутоантитіл до ОБМ та гіперсенсibiliзацією нейтрофілів до нейроспецифічної енолази. У хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС домінують порушення клітинного імунітету у вигляді зниження НК-клітин (CD16) на фоні достовірного імунного дисбалансу.

Застосування курсового лікування Солкосерилом достовірно нормалізує низку нейроімунологічних показників хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС, а саме: у сироватці крові зменшується рівень циркулюючих імунних комплексів (на 20%), сенсibiliзація нейтрофілів до основного білка мієліну (у 1,5 рази), а також, відносний рівень Т(CD8)-супресорів (на 13%) на фоні зростання відносної кількості НК(CD16)-клітин (на 20%), **що є ознакою відновлення імунної системи.** Однак, у хворих із гіпоехогенними бляшками ЦАС після завершення курсу лікування Солкосерилом достовірно зменшувалася лише сенсibiliзація нейтрофілів до нейроспецифічної енолази (17%), у той час як імунний дисбаланс CD8- і CD16-лімфоцитів став ще виразнішим (на 15%).

Висновки:

- У хворих на ЦАС виявляється дисбаланс у складі основних субпопуляцій лімфоцитів, особливо CD8+ і CD16+ цитотоксичних клітин, відзначається високий рівень імунних комплексів та висока активність клітинних та гуморальних аутоімунних реакцій до нейроантігенів. Залежно від характеру атеросклеротичних бляшок найбільша різниця була в рівні ЦІК – при гетерогенних бляшках (група Ahe) рівень ЦІК був в 1,4 рази більший, ніж при гіпогенних бляшках (група Ahy) та у

2-2,5 рази більший за рівень ЦІК у контрольній групі (групі В).

- Виявлено, що особливості змін імунного статусу та рівня аутоімунних реакцій певним чином пов'язані з УЗДГ характером атеросклеротичних змін, а саме з гіпо- та гетероехогенністю бляшок у судинах головного мозку.
- Отримані дані доводять сприятливий нейроімунomodуючий вплив на різні ланки імунної системи застосування препарату Солкосерил при церебральному атеросклерозі. Виявлено, що Солкосерил призводить до зменшення рівня ЦІК та нормалізації деяких показників імунної системи, що дозволяє підтвердити позитивний вплив його на імунну систему та запально-деструктивні процеси в ЦНС.
- Зниження активності клітинних нейроімунних реакцій при введенні Солкосерилу, а саме – зменшення рівня нейросенсibiliзації нейтрофілів (визначені в реакції адгезії нейтрофілів у присутності нейробілків – основного білка мієліну та альбуміну), свідчить про позитивний вплив цього препарату на патологічні аутоімунні реакції в мозку при ЦАС.
- Результати дослідження дають підстави рекомендувати диференційоване застосування Солкосерилу залежно від УЗДГ характеру атеросклеротичної бляшки, що супроводжується особливими аутоімунними порушеннями.

Список використаної літератури

- Абросимова А.А. и др. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотках больных с ишемическим инсультом, эпилепсией и болезнью Паркинсона [Текст] / А.Б. Полетаев, М.А. Соколов, А.А. Абросимова // Нейроиммунология: Материалы XII Всероссийской конференции (30-4 июля 2003 г.). - Санкт-Петербург, 2003. - С. 9-10.
- Аведисова А.С. и др. Анализ зарубежных исследований нейротропных препаратов (на примере пирацетама) [Текст] /

- В.И. Ахапкина, Р.В. Ахапкин, А.С. Аведисова // Рос Психиатр. Журн. - 2001. - №. - С. 46-53.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії вікзалежних порушень когнітивних функцій [Текст] / С.Г. Бурчинський // Доктор.Ру. - 2006. - №5. - С. 32-35.
 4. Бутаков А.А. и др. Спектрофотометрическое определение адгезивной способности полиморфоядерных лейкоцитов периферической крови [Текст] / Б.В. Пинегин, В.Г. Оганезов, А.А. Бутаков // Иммунология. - 1991 - №5. - С. 71-73
 5. Гашкова В. и соавт. Циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело у больных с иммунокомплексными заболеваниями и при трансплантации почек [Текст] / И. Кашлик, И. Мате, В. Гашкова // Чехословацкая медицина. - 1978, №2. - С. 117-122.
 6. Гусев Е.И. Возможности использования солкосрила в терапии дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканово, Е.И. Гусев // Инсульт. - 2007. - №21. - С. 40-47.
 7. Дзяк Г.В. і ін. Запалення та імунопатологічні зміни при гострих коронарних синдромах: чи необхідна зміна стандартів терапії? [Текст] / Г.В. Дзяк // Нова Мед. - 2003. - №4 (9). - С. 26-30.
 8. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема [Текст] / В.В. Захаров // Ліки. - 2007. - №3-4. - С. 12-14.
 9. Лісяний М.І., Любич Л.Д. Механізм імунонейропатологічних процесів при дії радіаційного опромінення [Текст] / Л.Д. Любич, М.І. Лісяний. - К., 2001. - 198 с.
 10. Черенько Т.М. Сенсibiliзація к нейроспецифическим белкам у больных с закрытой черепно-мозговой травмой [Текст] / Т.М. Черенько // Автореф.дис. канд.мед.наук. - Киев, 1989. - 26 с.
 11. Akaike A., Katsuki H., Kume T. Pharmacological and physiological proprieties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum. // Life Sci. - 2003. - v.74. - P. 263-269.
 12. Bar-Or R.L., Segel L.A. On the role of possible dialogue between cytokine and TCR- presentation mechanisms in the regulation of autoimmune disease // J. Thncoor. Biol. - 1998, - 190(2). - P. 161-78.
 13. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. J. Clin. Invest. 2002; 109: 745-753.
 14. Chansac B.M., Miss D., Richon C. et al. Potentiation of NK cell-mediated cytotoxicity in humon lung adenocarcinoma: role of NKG2D-dependent pathway. Intern. Immunol. I 2008; 20(7): 801-810.
 15. Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. J Clin Invest. - 2001; 107: 1255-1262.
 16. Getz G.S. Do natural killer cells participate in a killer vascular disease? Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2002; 22: 1251-1253
 17. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res. - 2002; 91: 281 -291.
 18. Hidayat D., Nutt C., Thompson J. et al. Statines inhibit NK cell cytotoxicity by membrane raft depletion rather than inhibition of isoprenylation. Arteriosclerosis. 1990; 191(2): 319-325.
 19. Jaeger K.H., Leybold K., Mittenzwei H. et al. The promotion of cellular respiration by a blood extract. // Arzneimittelforschung. - 1965. - v.15. - P. 750-754.
 20. Kininaka T., Senga Y., Senga H. et al. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. // J Cell Physiol. - 1991. - v.146. - P.148-155.
 21. Kume T., Asai N., Nishikawa H. et al. Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2002. - v.99. - P. 3288-3293.
 22. Kume T., Kavwai Y. et al. Protective effect of serofendic acid on glutamate-induced neurotoxicity in rat cultured motor neurons. // Neurosci Lett. - 2005. - v.383. - P. 199-202.
 23. Kume T., Kohchiyama H., Nishikawa H. et al. Ether extract of fetal of calf serum protects cultured rat cortical neurons against glutamate cytotoxicity. // Jpn J Pharmacol. - 1997. - v.73 - P. 371-374.
 24. Li L., Nie J., Shen Z. et al. Neuroprotective effects in gerbils of spiramine T from Spiraea japonica var. acuta // Planta Med. - 2001. v.67. - P. 142-145.
 25. Li W., Lidebjer C., Yuan X.M., Szymanowski A. et al. NK cell apoptosis in coronary artery disease: relation to oxidative stress. Atherosclerosis. 2008; 199(1): 65-72.
 26. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. - 2002; 105: 1135-1143.
 27. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation. - 2001; 103: 1718-1720.
 28. Mach F., Sauty A., Iarossi A. et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. J. Clin. Invest. - 1999; 104: 1041-1050.
 29. Major A.S., Fazio S., Linton M.F. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. - 2002; 22: 1892-1898.
 30. Mendis S. Stroke disability and rehabilitation of stroke: World Health Organization perspective // International Journal of Stroke. - 2013. - Vol.8. - P. 3-4.
 31. Minz M., Knowlton B., Myslobodsky V.S. Effect of nootropic solcoseryl on kainic acid-induced excitotoxic brain injury. // Pharmacol Biochem Behav. - 1993. v.45. - P. 55-58.
 32. Mori N. Effect of solcoseryl on inhibition of respiration and dehydrogenase system. // Biochemical study of solcoseryl. - 1974. v.8. - P. 4019-4025.
 33. Osakada F., Kawato Y., Kume T. et al. Serofendic acid, a sulfur-containing diterpenoid derived from fetal calf serum, attenuates reactive oxidative stress in cultured striatal neurons. // JPET. 2004/ - v.311. - P. 51-59.
 34. Parks D.R., Lanier L.L., Herrenberg L.A. Flow cytometry and fluorescence activated cell sorting (FACS). In handbook of Experimental Immunology, 1986, Chapter 29, eds. D.M. Wein, L.A. Herzenberg and c. Blackwell (Blackwell Scientific Publications, Oxford).
 35. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. - 1999; 340: 115-126
 36. Schiller N.K., Boisvert W.A., Curtiss L.K. Inflammation in atherosclerosis: lesion formation in LDL receptor-deficient mice with perforin and Lyst (beige) mutations. Arterioscler Thromb. Vase. Biol. 2002; 22: 1341-1346
 37. Shimizu T. Stimulation of oxygen consumption of platelets by solcoseryl and cardiocrome during in vitro aging for 5 days. // Japan J Pharmacol. - 1990. v.53. - P. 499-501.
 38. Smith L.H., Boutaud O., Breyer M. et al. Cydoxygenase-2-Dependent Prostacyclin Formation Is Regulated by Low Density Lipoprotein Cholesterol In Vitro // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002; 22: 983.
 39. Song L, Leung C., Schindler C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis. J. Cfin. Invest. 2001; 108: 251-259.
 40. Stroke (A Practical Approach) // Ed. by Geyer James D., Gomes Camilo, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer, Philadelphia, USA. - 2009. - 361 p.
 41. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. Adv. Immunol. 1989; 47: 187-376.
 42. Whitman S.C., Ravisankar P., Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice. J. Interferon. Cytokine. Res. 2002; 22: 661-670.
 43. Whitman S.C., Ravisankar P., Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. Circ. Res. - 2002; 90: E34-E38.