

Нейроімунологічні аспекти атерогенезу у створенні новітніх методів лікування при цереброваскулярній патології

М.І. Лісяний, В.В. Кузнецов, І.С. Паламарчук

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Резюме. У статті наведено результати дослідження показників нейроімунологічного статусу хворих віком 50-65 років з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією II ст. Отримано дані про порушення всіх ланок імунної системи у хворих на церебральний атеросклероз (ЦАС). Доведено й те, що характер атеросклеротичних бляшок зумовлює специфічність імунного профілю хворих. Так, у хворих із гіпоехогенними бляшками ЦАС більшою мірою напружені автоімунні реакції, що проявляється достовірно високими рівнями в крові автоантитіл до основного білка мієліну та гіперсенсibiliзацією нейтрофілів до нейроспецифічної енолази. У хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС домінують порушення клітинного імунітету у вигляді зниження рівня НК-клітин (CD16) на тлі достовірного імунного дисбалансу. Отримані дані вказують на сприятливий нейроімуномодулюючий вплив застосування препарату солкосерил при ЦАС.

Ключові слова: нейроімунологічний статус, атеросклеротична дисциркуляторна енцефалопатія, церебральний атеросклероз, специфічність, імунний профіль, солкосерил.

Судинні захворювання головного мозку продовжують залишатись найважливішою медико-соціальною проблемою, що зумовлено їх високою часткою в структурі захворюваності й смертності населення, вагомими показниками трудових втрат і первинної інвалідності [1, 2]. Експерти ВООЗ вважають, що в найближчі десятиріччя відзначатиметься зростання цієї патології, оскільки населення «старішає», а чинники ризику судинних епізодів зростають.

Основним патологічним процесом, що вражає церебральні судини, вважають атеросклероз [3]. Для атеросклерозу судин головного мозку характерними є як локальні зміни у вигляді атеросклеротичних бляшок, так і гемодинамічна перебудова артерій. Увесь цей комплекс функціональних та імунологічних змін у судинах і зумовлених ними дифузних і вогнищевих уражень головного мозку ішемічного характеру визначається як атеросклеротична енцефалопатія. Сучасні

досягнення теоретичних і клінічних досліджень обґрунтували фундаментальну роль запалення, яке робить свій внесок на всіх стадіях атерогенезу — у процесі формування як самої атеросклеротичної бляшки, так і пошкодження стабільної атероми з наступною тромботичною оклюзією та розвитком серцево-судинних ускладнень [4].

На різноманітних експериментальних моделях атеросклерозу було доведено, що поряд із накопиченням ліпідів у стінці артерій виникають ознаки запалення. Ідентифіковано кілька типів імунних клітин при атеросклеротичному лізисі в людей та на тваринних моделях. Численні дослідження показали роль Т- і В-лімфоцитів і макрофагів (МФ) в атерогенезі [5-7]. Поряд із цим механізми імунозумовленої модуляції атеросклерозу залишаються до кінця нез'ясованими, в імунопатологічний процес можуть залучатися прозапальні проатеросклеротичні цитокіни, такі як гамма-інтерферон (IFN γ), інтерлейкіни-1, 6, 8, фактор некрозу пухлини тощо [7-9].

© М.І. Лісяний, В.В. Кузнецов, І.С. Паламарчук

У процесі розвитку атеросклеротичного лізису безпосередню участь беруть лейкоцити. Прозапальні цитокіни, що утворилися всередині атероми, забезпечують хемотаксичні стимули до адгезованих лейкоцитів, скеровуючи їх міграцію до інтими [8-10].

Під час розвитку лізису Т-лімфоцити приєднуються до макрофагів в інтимі. Скеровані кров'ю запальні клітини розташовуються в артеріальній стінці та зумовлюють місцеву запальну відповідь. Із розвитком запального процесу активовані лейкоцити і власні клітини артерії можуть вивільняти фіброгенні медіатори. Перехресна реакція між Т-лімфоцитами і макрофагами підвищує експресію потенційних прокоагулянтних тканинних факторів. Таким чином, коли розривається бляшка, індукований сигналами запалення тканинний фактор спричинює тромбоутворення, що призводить до найбільш гострих ускладнень атеросклерозу. Макрофаги також продукують тканинний фактор — головний прокоагулянт і тригер тромбозу в бляшках. Запальні медіатори регулюють експресію тканинного фактора макрофагами бляшок, чим демонструється есенціальний зв'язок між запаленням артерій і тромбозом [11-14].

Макрофаги є одними з перших клітин, що інфільтрують стінку артерії та регулюють ріст лізису від його початку до захоплення модифікованих ліпопротеїдів, продукції аполіпопротеїну (apo)E та регуляції відкладення холестерину, секреції матриксу металопротеїназами при запаленні. За таких обставин редукція акумуляції макрофагів в артеріальній стінці призводить до вагомого захисту від атеросклерозу. Проте важливість інших клітин природженої імунної системи при атерогенезі ще не є цілком визначеною, особлива увага приділяється ролі нейтрофілів та НК-клітин (natural killer cells) у патогенезі атеросклерозу [11, 15].

Як наслідок полімодальної дії імунозапальних реакцій, на сьогодні не існує універсальних медикаментозних препаратів для лікування хворих із церебральним атеросклерозом, які б на високому доказовому рівні слугували захистом від церебрального інсульту. Саме тому церебральний атеросклероз (ЦАС) є провідним чинником ризику гострих порушень мозкового кровообігу поряд з артеріальною гіпертензією. Окрім цьо-

го, частими стали прояви раннього ЦАС на тлі «помолодшання інсульту» та «постаріння населення» у цілому [16], що прямо вказує на актуальність запровадження новітніх методів антиатеросклеротичної терапії [16, 17].

Єдиною групою препаратів, що посіли важливу нішу в лікуванні хворих на атеросклероз, є статини, які мають плейотропну дію. Однак рекомендоване тривале їх застосування для досягнення позитивного ефекту супроводжується, на жаль, частими побічними ефектами (деменцією, рабдоміолізом, гепатобіліарними розладами тощо, згідно з доповідями FDA), що спонукає до пошуку новітніх церебропротекторів.

Припускають, що плейотропний ефект статинів відображає зміни мембрани холестерину і щільність ліпопротеїдів (ЛП), а також, імовірно, існують взаємозв'язки між мембраною холестерину, щільністю ЛП та клітинною функцією, які можуть бути причетними до патогенезу кардіоваскулярних та метаболічних захворювань [17]. Для визначення плейотропного ефекту статинів використовують НК-клітинну цитотоксичність. НК-клітини належать до вродженого імунітету та відзначаються властивостями розчинювати клітини пухлини *in vivo* [18, 19]. На додаток, НК-клітини беруть участь у вродженому імунітеті через продукцію цитокінів, таких як IFN γ , у відповідь на продукцію інтерлейкінів (IL-12 і IL-18), що мають проатерогенні ефекти [20].

Виходячи з мультимодальної дії солкосерилу, його вплив на енергетичний метаболізм, репаративні і регенеративні процеси шляхом стимуляції проліферації клітин судин та клітин головного мозку при ЦАС є мало вивченим, що обмежує його клінічне використання.

Гемодинамічні порушення при ЦАС призводять до розвитку ішемічних і деструктивних змін тканини головного мозку різного ступеня, які індукують імунопатологічні реакції до антигенів та клітин ЦНС. Характер та інтенсивність нейроімунних реакцій при ЦАС, порівняння їх зі змінами в загальному імунітеті та інтенсивність атеросклеротичного ураження судин вивчено ще недостатньо.

Мета роботи — дослідження показників нейроімунологічного стану у хворих із церебральним атеросклерозом, які лікувались солкосерилом.

Матеріали та методи

Із популяції хворих на ЦАС (25 чоловіків і жінок віком 50-65 років) були сформовані дві групи дослідження: група А (15 хворих із діагнозом «атеросклеротична дисциркуляторна енцефалопатія II стадії») та група В (10 здорових осіб), що становила групу контролю. У свою чергу, група А була розділена на дві підгрупи за дуплексним критерієм GSM: група А_{Hy} (6 пацієнтів із гіпоехогенними бляшками ЦАС) та група А_{He} (9 пацієнтів із гетероехогенними атеросклеротичними бляшками).

Імунологічне обстеження включало кількісну оцінку різних субпопуляцій лімфоцитів непрямим імуофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбентсервіс» (Москва) згідно з інструкцією фірми-виробника. Оцінку реакції проводили на проточному цитофлюориметрі Becton Dickinson (США) [21].

За допомогою цього методу визначали такі 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 В. Гашкова та ін. (1978) за допомогою 3,75% поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 [22]. Адгезивна активність нейтрофілів при дії альбуміну крові, загального мозкового антигену нейрон-специфічної енолази (НСЕ) була вивчена спектрофотометричними методами [23]. Автоантитіла до нейроантигенів (S-100 протеїну, НСЕ, основного білка мієліну визначали за допомогою твердофазного ІФА за методикою Т.М. Черенко, 1989) [24]. Ця методика визначає рівень антитіл до нейроспецифічних білків у сироватці крові. Принцип методу полягає в тому, що антитіла тестованого зразка

взаємодіють з іммобілізованим на твердій фазі антигеном, потім фіксують на собі антивидові антитіла (вторинні), кон'юговані з ферментом пероксидази хрому. Кількість зв'язаного кон'югату визначається за допомогою хромогенного субстрату, причому інтенсивність забарвлення, що розвивається, пропорційна кількості антитіл у зразках. Нейробілки — основний білок мієліну (ОБМ), нейроспецифічну енолазу (НСЕ) та S-100 протеїн отримували за методом М.І. Лісяного і Л.Д. Любич (2001) [25].

Виходячи з мультимодальної дії солкосерилу, його дії на енергетичний метаболізм, репаративні і регенеративні процеси шляхом стимуляції проліферації клітин, було проведено аналіз впливу солкосерилу на нейроімунологічні показники. Хворим групи А (А_{Hy}, А_{He}) з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією II стадії протягом 10 днів в/в крапельно вводили солкосерил 10 мл. До й після визначались імунологічні показники клітинного імунітету (лейкоцити, лімфоцити та їх субпопуляції — CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), гуморального імунітету (ЦІК) та нейроавтоімунних клітинних і гуморальних реакцій до нейроантигенів. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою комп'ютерної програми Statistica[®].

Результати та їх обговорення

Результати імунологічного дослідження показали, що рівні лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на ЦАС (групи А) суттєво не відрізнялися від здорових осіб (контрольна група В). Проте рівні субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ЦАС були порушеними. Так, у групі А вірогідно констатувалися лімфоцитоз у субпопуляції CD8 і лімфоцитопенія в субпопуляції CD16, що зумовило зниження імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) у хворих на ЦАС (табл. 1).

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

Група	Показники клітинного імунітету							
	Leu, 10 ⁹ /л	Lim, %	CD3, %	CD4, %	CD8, %	Index	CD20, %	CD16, %
А (n=15)	5,30±0,66	32,50±1,63	65,30±1,11	33,7±0,6	29,20±0,83*	1,16±0,03	10,00±0,91	16,70±0,66
А _{Hy} (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
А _{He} (n=9)	5,60±0,43	33,20±1,47	65,6±1,1*	33,90±0,78*	29,60±1,20*	1,16±0,05*	10,20±0,99	16,80±0,91*
В (n=10)	6,0±0,4	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. *Вірогідність даних із групою контролю $p < 0,05$; Leu — лейкоцити; Lim — лімфоцити; CD3 — Т-лімфоцити; CD4 — Т-хелпери; CD8 — Т-супресори; Index — імунорегуляторний індекс; CD20 — В-лімфоцити; CD16 — NK-клітини.

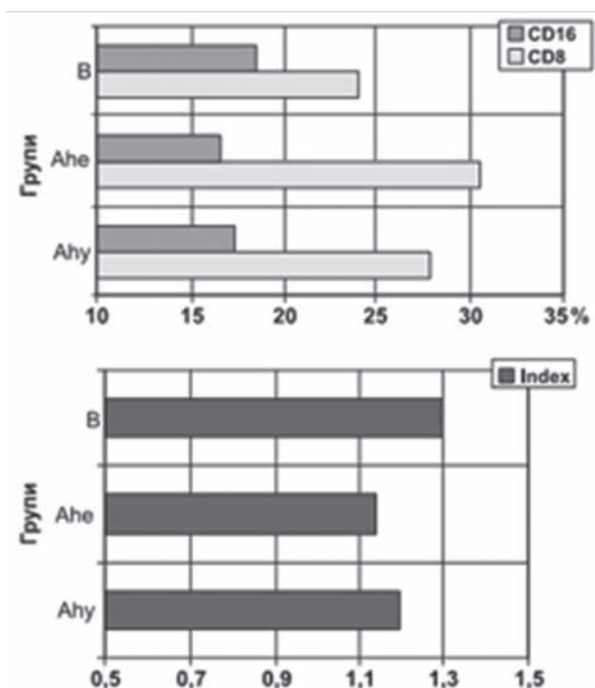


Рисунок 1 Клітинний баланс імунітету у хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок

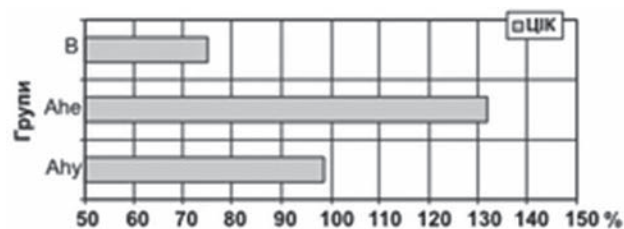


Рисунок 2 Рівень імунних комплексів у хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок

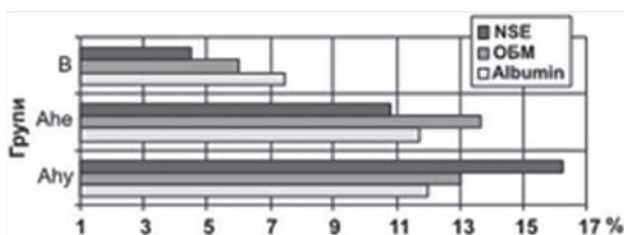


Рисунок 3 Рівні сенсibiliзації нейтрофілів до альбуміну та нейроспецифічних білків у хворих на ЦАС

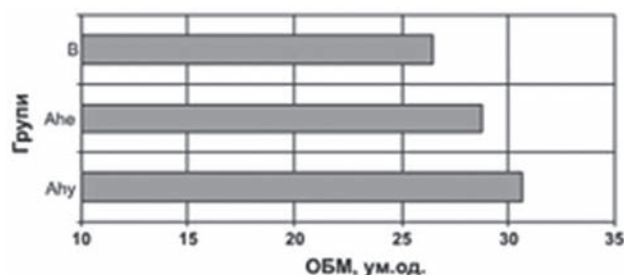


Рисунок 4 Рівні аутоантитіл до основного білка мієліну у хворих на ЦАС

Лімфоцитоз у субпопуляції Т-лімфоцитів-супресорів (CD8) і лімфоцитопенія в субпопуляції НК-клітин (CD16) свідчать про дисбаланс імунної відповіді у хворих групи А. При цьому у хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС (підгрупа Ahe) мав місце більш виражений розлад імунного балансу (рис. 1).

У хворих на ЦАС відзначено високий рівень імунних комплексів, що перевищував значення контрольної групи в 1,6 раза, а також високий рівень нейросенсибілізації. Слід відзначити й те, що високий рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) відрізнявся в підгрупах хворих на ЦАС. Так, рівень ЦІК був вищим в 1,4 раза в групі Ahe порівняно з групою Ahy (рис. 2).

Аналіз нейросенсибілізації показав, що у хворих на ЦАС має місце вірогідно підвищена чутливість нейтрофілів до альбуміну, основного білка мієліну (ОБМ) та нейроспецифічної енолази (NSE). При цьому сенсibiliзація до NSE в групі Ahy вірогідно перевищувала в 1,5 раза сенсibiliзацію нейтрофілів до NSE в групі Ahe та в 3,6 раза в групі B (рис. 3).

Високий рівень сенсibiliзації нейтрофілів до NSE в групі Ahy може вказувати на максимальний рівень нейроантигену в сироватці крові порівняно з групою Ahe. На користь цього свідчить і відносно менша концентрація ЦІК у групі Ahy — імовірна ознака лише часткового зв'язування аутоантитіл із нейроантигенами [25].

Середньогруповий показник рівня аутоантитіл до основного білка мієліну в групі А не відрізнявся суттєво від групи В. Однак у підгрупі Ahy він був вірогідно високого рівня (табл. 2, рис. 4).

Наявність у сироватці крові хворих групи А високих рівнів ЦІК і аутоантитіл до ОБМ свідчить про порушення проникності ГЕБ. Оскільки загальний рівень лімфоцитів у хворих групи А не порушувався, тоді як мав місце дисбаланс імунного профілю та зниження кількості CD16-клітин поряд із збільшенням рівня циркулюючих імунних комплексів та гіперсенсibiliзацією нейтрофілів до нейроспецифічних білків, можна вважати, що в розвитку ЦАС хворих групи А домінують саме аутоімунні ланки імунопатогенезу.

При виборі шляхів корегування даного розладу імунної системи при ЦАС слід вихо-

Таблиця 2 Рівень ЦІК і клітинної нейросенсибілізації у хворих на ЦАС

Група	Показник гуморального імунітету	Показники нейроавтоімунних реакцій				
	ЦІК, ум. од.	AA _{Neu} , %	Albumin, %	Собм, %	NSE, %	ОБМ, ум. од.
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=7)	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)	128,50± 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)	75,0±4,2	45,00±2,31	7,50±1,61	6,00±1,98	4,50±1,71	26,50±1,12

Примітки. *Вірогідність даних із групою контролю $p < 0,03$; **вірогідність даних із групою A_{He} $p < 0,05$; AA_{Neu} — адгезивна активність нейтрофілів, Albumin — сенсibiliзація нейтрофілів до альбуміну; Собм — сенсibiliзація нейтрофілів до основного білка мієліну; NSE — сенсibiliзація нейтрофілів до нейроспецифічної ендолази; ОБМ — рівень автоантител до основного білка мієліну.

дити з профілю імунної відповіді у хворих — тип Th2-хелперів, що відповідає за гуморальну імунну відповідь. За таких обставин доречним є посилення на дослідження відділу фармакології факультету наук здоров'я W. Li, C. Lidebjer et al. (Швеція, 2008), в якому було виявлено, що у хворих на ІХС значно вищий рівень апоптозу НК-клітин. Також НК-клітини в пацієнтів з ІХС були гіперчутливими до окислених ліпідів *ex vivo*, що слугує індикатором механізму, який робить внесок у зниження рівня НК-клітин при ІХС [26]. Отже, відновлення рівня НК-клітин, імовірно, і буде ключовим елементом в ініціації та модуляції імунних відповідей при ЦАС.

При виборі препаратів для церебропротекції ми керувалися трьома положеннями:

1. Відновити функції ГЕБ, який регулюється через рівень цАМФ у клітинах ендотелію та астроцитах [25].
2. Підвищити антиоксидантний статус крові та ЦНС, що, імовірно, дозволить захистити клітини мозку та імунної системи, особливо НК-клітини [26].
3. Ініціювати відповіді імунної системи по Th1-шляху та стимулювати CD16-клітини (НК-клітини), які мають важливе значення для гальмування розвитку атеросклеротичної бляшки [27].

Виходячи із цього, для нашого дослідження було обрано депротейнізований гемодіалізат, що містить широкий спектр низькомолекулярних компонентів клітинної маси й сироватки крові молочних телят, — солкосерил (препарат компанії Solco, Швейцарія). Сукупність кількох фізіологічно активних інгредієнтів, ферментних комплексів та мікроелементів у солкосерилі надає йому багатофункціональних нейропротективних властивостей, що дозволяє покладати надії на дотримання трьох необхідних положень нашого дослідження [28].

У клінічній практиці солкосерил застосовують у терапії дисциркуляторної енцефалопатії, цукрового діабету [28, 29]. Проте механізми та оцінка ефективності дії солкосерилу визначаються лише за клініко-неврологічним обстеженням. Встановлено позитивний вплив солкосерилу на регрес неврологічних, когнітивних розладів і мікроциркуляції. Беручи до уваги мультимодальну дію солкосерилу, було проведено аналіз впливу препарату на імунну систему.

Усі хворі групи А нашого дослідження пройшли 10-денний курс терапії солкосерилом — по 10 мл внутрішньовенних крапельних ін'єкцій на фізіологічному розчині. Обстеження проводилися як попередні дослідження в групах А і В, так і на другий день після завершення курсу терапії солкосерилом у групі А.

Застосування курсового лікування солкосерилом вірогідно нормалізувало низку нейроімунологічних показників хворих на ЦАС (табл. 3).

Зокрема, у крові хворих групи A_{He} на 13% знижувався відносний рівень T(CD8)-супресорів на тлі зростання (на 20%) відносної кількості NK(CD16)-клітин, що є ознакою відновлення імунного балансу (рис. 5).

Солкосерил застосовують у терапії дисциркуляторної енцефалопатії [29].

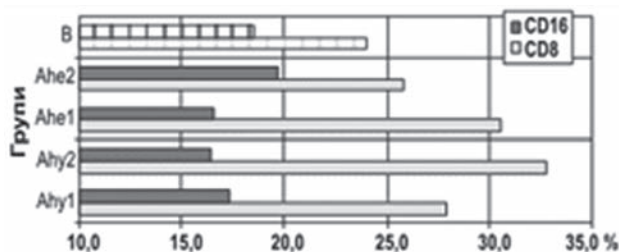


Рисунок 5 Вплив солкосерилу на стан клітинного імунітету у хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок (*A_{He} 1 та A_{Hy} 1 — групи до лікування; **A_{He} 2 та A_{Hy} 2 — групи після лікування)

Таблиця 3 Вплив солкосерилу на показники імунітету у хворих на ЦАС

Показник	Група		
	A (n=15)	Ahy (n=6)	Ahe (n=9)
Клітинний імунітет			
Leu, 10 ⁹ /л	5,92±1,03	6,57±0,39	5,60±0,68
Lim, %	29,40±2,71	27,60±1,34	30,44±1,67
CD3, %	64,11±7,02	69,03±2,10	62,00±4,99
CD4, %	31,67±4,32	33,67±2,32	30,67±3,14
CD8, %	29,53±0,92* **	32,83±2,54* **	25,88±2,30* **
Index	1,14±0,15	1,27±0,06	1,19±0,03
CD20, %	12,40±0,79	12,47±0,56	12,37±0,27
CD16, %	17,08±1,12	16,43±1,35	19,70± 1,24*
Гуморальний імунітет			
ЦІК, ум. од.	99,33±4,09	104,00±5,40	95,56±4,12*
Нейроавтоімунні реакції			
AANeu, %	57,11± 1,76	54,67±3,86	58,33±2,06
Albumin, %	11,89±0,96	14,00±1,41**	10,83±1,19**
SoBm, %	10,22±1,04	12,00±1,73	933±1,24*
NSE, %	12,33±2,09	13,67±1,05*	11,67±1,33
ОБМ, ум. од.	30,62±3,31	19,70±7,61* **	36,08±4,32**

Примітки. *Вірогідність із даними до лікування $p < 0,05$; **вірогідність даних між групами Ahe та Ahy $p < 0,05$.

Також у сироватці крові хворих групи Ahy зменшувався на 20% рівень циркулюючих імунних комплексів на тлі зниження (у 1,5 раза) сенсibilізації нейтрофілів до основного білка мієліну (рис. 6).

У хворих із групи Ahy після завершення курсу солкосерилу достовірно відновлювалася лише сенсibilізація нейтрофілів до нейроспецифічної енолази (17%), тоді як імунний дисбаланс став ще вираженішим на 15% (табл. 3, рис. 5, 7).

Під впливом солкосерилу кардинально змінився середньогруповий показник рівня автоантитіл до ОБМ, рівень якого до лікування був високим в обох групах — Ahy та Ahe: у групі Ahy набув низького значення (становив 19,70±7,61 ум. од. при нормі 25-28 ум. од.), а в групі Ahe, навпаки, відзначалася тенденція до його зростання (табл. 3, рис. 8).

Отримані результати цього дослідження вказують на порушення клітинних, гуморальних та автоімунних реакцій імунної системи у хворих на ЦАС. При цьому характер атеросклеротичних бляшок зумовлює специфічність імунного профілю хворих. Так, у хворих із гіпоехогенними атеросклеротичними бляшками ЦАС більшою мірою виражені автоімунні реакції, що проявляється вірогідно високими рівнями в сироватці крові автоантитіл до основного білка мієліну та гіперсенсibilізацією нейтрофілів

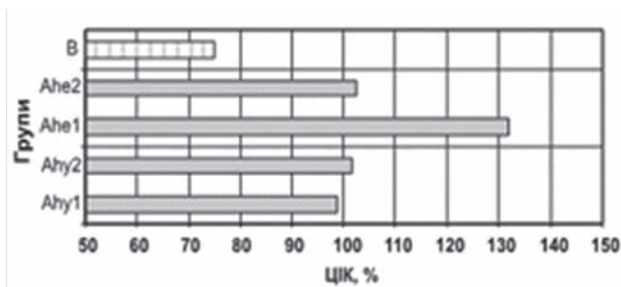


Рисунок 6 Вплив солкосерилу на рівень ЦІК у сироватці крові хворих на ЦАС залежно від характеру атеросклеротичних бляшок (*Ahe 1 та Ahy 1 — групи до лікування; **Ahe 2 та Ahy 2 — групи після лікування)

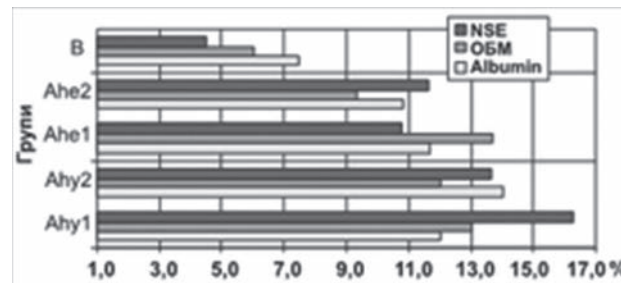


Рисунок 7 Вплив солкосерилу на рівні сенсibilізації нейтрофілів до альбуміну та нейроспецифічних білків у хворих на ЦАС (*Ahe 1 та Ahy 1 — групи до лікування; **Ahe 2 та Ahy 2 — групи після лікування)

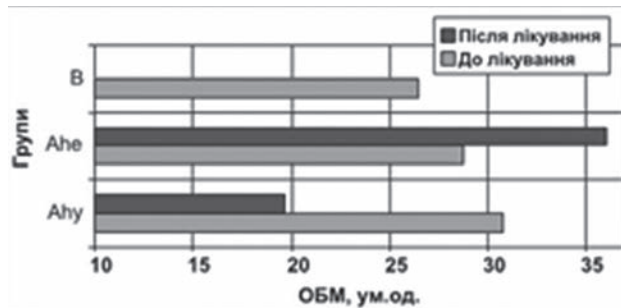


Рисунок 8 Вплив солкосерилу на рівні антитіл до основного білка мієліну у хворих на ЦАС

до нейроспецифічної енолази. У хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС домінують порушення клітинного імунітету у вигляді зниження рівня NK-клітин (CD16) на тлі вірогідного імунного дисбалансу.

Курсове застосування солкосерилу вірогідно нормалізує низку нейроімунологічних показників у хворих із гетероехогенними бляшками ЦАС, а саме: у сироватці крові зменшується рівень циркулюючих імунних комплексів (на 20%), сенсibilізації нейтрофілів до основного білка мієліну (у 1,5 раза), а також відносний рівень T(CD8)-супресорів (на 13%) на тлі зростання відносної кількості NK(CD16)-клітин (на 20%), що є ознакою відновлення імунної системи. Однак у хворих із

гіпоехогенними атеросклеротичними бляшками після завершення курсу солкосерилу вірогідно зменшувалася лише сенсibilізація нейтрофілів до нейроспецифічної енолази (17%), тоді як імунний дисбаланс CD8- і CD16-лімфоцитів став ще більш вираженим (на 15%).

Отже, ефективність застосування солкосерилу у хворих на ЦАС, по-перше, залежить від характеру атеросклеротичного ураження судин, особливостей змін у системному імунитеті та нейроавтоімунних реакцій. По-друге, покращання показників загальних імунних та, особливо, нейроавтоімунних реакцій після лікування солкосерилом свідчить про його прямий чи опосередкований стимулюючий, антигіпоксичний вплив на діяльність ЦНС і мікроциркуляцію в судинах головного мозку, що дозволяє в цілому позитивно його оцінити та рекомендувати до клінічного використання при ЦАС.

Висновки

На підставі викладеного вище можна зробити такі висновки:

1. У хворих на ЦАС виявляється дисбаланс у складі основних субпопуляцій лімфоцитів, особливо цитотоксичних клітин CD8+ і CD16+, відмічаються високий рівень імунних комплексів і висока активність клітинних і гуморальних автоімунних реакцій до нейроантигенів. Залежно від характеру атеросклеротичних бляшок найбільша різниця була в рівні ЦІК: при гетерогенних бляшках (група Аhe) рівень ЦІК був в 1,4 раза більшим, ніж при гіпогенних бляшках (група Аhy), та у 2-2,5 рази більшим за рівень ЦІК у контрольній групі.
2. Доведено, що особливості змін імунного статусу та рівня автоімунних реакцій певним чином пов'язані з характером атеросклеротичних змін на УЗДГ, а саме з гіпота гетероехогенністю бляшок у судинах головного мозку.
3. Отримані дані доводять сприятливий нейроімунomodуючий вплив застосування препарату солкосерил на різні ланки імунної системи при церебральному атеросклерозі.
Доведено й те, що застосування солкосерилу приводить до зменшення рівня ЦІК

та нормалізації деяких показників імунної системи, що дозволяє стверджувати його позитивний вплив на імунну систему та запально-деструктивні процеси в ЦНС.

4. Зниження активності клітинних нейроімунних реакцій при введенні солкосерилу, а саме зменшення рівня нейросенсibilізації нейтрофілів (визначені в реакції адгезії нейтрофілів у присутності нейробілків — основного білка мієліну та альбуміну), свідчить про позитивний вплив цього препарату на патологічні автоімунні реакції в мозку при ЦАС.
5. Результати дослідження дають підстави рекомендувати диференційоване застосування солкосерилу залежно від характеру атеросклеротичної бляшки на УЗДГ.

Список використаної літератури

1. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт. — 2011. — С. 197.
2. Geyer J., Gomez C. Stroke a Practical Approach. — Philadelphia — New York, 2010.
3. Stroke therapy. Atherosclerosis. — Oxford, 2001. — P. 135-159.
4. Brainin M., Heiss W. Textbook of Stroke Medicine. — Cambridge university press, 2010.
5. Arumugam M., Parthasarathy V. Reduction of CD4+, CD25+ regulatory T-cells in migraine; Is migraine an autoimmune disorder // J. of Neuroim. — 2016. — P. 54-59, 290.
6. Prophylactic Drugs and Cytokine and Zepin in Children // Pediatric. Neurology. — 2009. — P. 4, 28, 281-287.
7. 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. — Vol. 104. — P. 1041-1050.
8. Song L., Leung C., Schindler C. Lymphocytes are important in early atherosclerosis // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108. — P. 251-259.
9. 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. — Vol. 107. — P. 1255-1262.
10. Galoyan A.A. Brain Neurosecretory Cytokines // Springer-Science + Business Media. — 2004. doi:10.1007/978.
11. Gistera A., Hansson G. The immunology of atherosclerosis // Nature Reviews Nephrology. — 2017. — Vol. 13. — P. 368-380.
12. Saniadi M., Bezvanie Z. Atherosclerosis and autoimmunity a growing relationship // International journal of Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 21. — P. 908-921
13. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1718-1720.
14. Marino F., Tozzi M., Schembri L. et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis // PLoS ONE. — 2015. — Vol. 10 (4). — P. e0124565.
15. Абросимова А.А., Соколов М.А., Полетаев А.Б. и др. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотках больных с ишемическим инсультом, эпилеп-

- сий и болезнью Паркинсона // Нейроиммунология: Материалы XII Всероссийской конференции (30 июня — 4 июля 2003 г.). — Санкт-Петербург, 2003. — С. 9-10.
16. Новые данные о роли фитонутриентов в антистарении: профилактика атеросклероза / G. Segel // *Anti-Aging Therapeutics*. — 2007. — Vol. IX. — P. 313-334.
 17. Back M., Hansson G.K. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2015. — Vol. 12 (4). — P. 199-211.
 18. Hillyard D., Nutt C., Thompson J. et al. Statins inhibit NK cell cytotoxicity by membrane raft depletion rather than inhibition of isoprenylation // *Arteriosclerosis*. — 1990. — Vol. 191 (2). — P. 319-325.
 19. Lee S.J., Qin H., Benveniste E.N. The IFN-gamma-induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins // *Eur. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 38 (8). — P. 2325-36.
 20. Cavusoglu E., Marmur J.D., Yanamadala S. et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 242 (2). — P. 589-594.
 21. Пинегин Б.В. и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. Пособие для врачей-лаборантов. — М., 2001. — 53 с.
 22. Гашкова В., Мате Н. и др. Определение уровня иммунных комплексов в крови // Чехословацкая медицина. — 1978. — № 2. — С. 117-120.
 23. Копелян И.И., Григорьева М.П. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1972. — № 8. — С. 119-122.
 24. Черенько Т.М. Сенситизация к нейроспецифическим белкам у больных с черепно-мозговой травмой: автореф. дис. канд. мед. наук. — К., 1989. — 26 с.
 25. Лісяний М.І., Любич Л.Д. Механізми імунонейропатологічних процесів при дії радіаційного опромінення. — К., 2001. — 198 с.
 26. Li W., Lidebjer C., Yuan X.M., Szymanowski A. et al. NK cell apoptosis in coronary artery disease: relation to oxidative stress // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 199 (1). — P. 65-72.
 27. 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. Theor. Biol.* — 1998. — Vol. 190 (2). — P. 161-78.
 28. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н. Возможности использования солкосерила в терапии дисциркуляторной энцефалопатии // *Инсульт*. — 2007. — № 2. — С. 57-63.
 29. Мищенко Т.С. Нейрометаболическая терапия цереброваскулярных нарушений у лиц с сахарным диабетом II типа. *Solkoseryl* // *Мировой опыт использования в неврологии*. — 2007. — С. 11-16.

Надійшла до редакції 22.12.2018 року

NEUROIMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ATHEROGENESIS IN CREATION OF CONTEMPORARY TREATMENT WITH CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

M.I. Lisianyi, V.V. Kuznetsov, I.S. Palamarchuk

Abstract

The article provides outcomes of indicators research of neuroimmunological status of patients aged from 50-65 with atherosclerotic discirculatory encephalopathy second stage. The obtained data is about disorders of all parts in patients' immune system with cerebral atherosclerosis (CA). Moreover, it was proved that the nature of atherosclerosis plaques causes specifics of patients' immune profile. Thus patients with hypochoic CA plaques have tensor autoimmune reactions which are demonstrated through the definitely high level of antibodies in the blood for basic protein myelin and hypersensibility of neutrophils neuron-specific enolase. The disorders of cell immune dominate in patients with heteroexogenic CA plaques in a form of NK-cells level decrease (CD16) in the context of definite immune imbalance. Obtained data demonstrate the favourable influence on neuroimmunomodulation through the usage of medication solcoseryl during CA.

Keywords: neuroimmunological status, atherosclerotic discirculatory encephalopathy, specifics, immune profile, solcoseryl.