



УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний фармацевтичний університет, Харків

1. Цитокіни

Цитокіни є високопотентними (активними в пікомольних концентраціях) білками з широким спектром біологічних ефектів. Вони забезпечують відповідну реакцію організму на впровадження чужорідних тіл, імунне ушкодження, а також запалення, репарацію і регенерацію, що дозволило розглядати їх як мікроендокринну систему. Цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі та при патології. Вони формують сітку комунікативних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин. Цитокіни взаємопов'язані і утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокинову сітку (cytokine network). Утворення та вивільнення цитокінів відбувається в певний, зазвичай короткий, проміжок часу і жорстко регулюється. Цитокіни секретуються не завжди, у певних випадках вони можуть експресуватися на поверхні стимульованих клітин. Цитокіни, які секретувалися або експресувалися, зв'язуються зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин-мішеней, спричинюючи тим самим каскад реакцій, що веде до індукції,

посилення або пригнічення активності низки регульованих ними генів [8; 22].

У цитокінів відсутня ферментативна або хімічна активність, вони діють подібно до гормонів — опосередковано, змінюючи поведінку клітини-мішені за допомогою вторинних месенджерів. Дія цитокінів на клітини здійснюється аутокринно (на клітину, що здійснює синтез і секрецію цього цитокіну), паракринно (на клітини, розташовані поблизу клітини-продуцента, наприклад, у вогнищі запалення або в лімфоїдному органі) й ендокринно-дистанційно (на клітини будь-яких органів і тканин після потрапляння цитокіну в циркуляцію крові). Також цитокіни мають дві спільні ознаки — один цитокін часто спричинює секрецію клітиною-мішенню другого цитокіну (феномен цитокинового каскаду) і власні цитокіни клітини нерідко змінюють характер взаємодії інших цитокінів на ту ж саму клітину. Ця взаємодія може бути синергічною, додатковою, інгібуючою або навіть призводити до формування нового ефекту, невластивого для жодного з окремо взятих цитокінів [9; 15; 22].

Класифікація цитокінів. Первинна класифікація цитокінів будувалася за доміную-

чою біологічною дією (5 великих класів): 1) запальні; 2) антизапальні; 3) фактори, що викликають ріст і диференціювання лімфоцитів; 4) гемопоетичні колонієстимулювальні фактори; 5) фактори, що спричинюють ріст мезенхімальних клітин [22].

У подальшому за проявленням активності цитокіни стали розділяти на такі групи як *інтерлейкіни* (фактори взаємодії між лейкоцитами), *інтерферони* (цитокіни з протівірусною активністю), *фактори некрозу пухлин* (цитокіни з цитотоксичною активністю), *колонієстимулювальні фактори* (гемопоетичні цитокіни — хемокіни). Межі між групами умовні.

За структурою виділяють кілька різновидів молекул цитокінів. Переважна більшість з них як характерний структурний елемент містить 4 α -спіралі і лише для деяких (IL-1, TNF- β , трансформуючий фактор росту) характерне переважання β -шаруватої структури.

З урахуванням продуцентів цитокінів виділяють три відносно автономні групи клітин, які характеризуються власним типом відповіді на активуючий вплив і природою активаторів, власним, хоч і значно перехресним, набором продукованих ними цитокінів і тими процесами, реалізацію яких вони



забезпечують. Це лімфоцити, що виробляють лімфокіни, які забезпечують розвиток антигенспецифічної складової імунної відповіді, моноцити/макрофаги, які є продуцентами цитокінів — медіаторів запалення і стромальні сполучно-тканинні клітини, які виробляють цитокіни, відповідальні переважно за гемопоез [8; 15; 22].

Функціонування цитокінів. Без антигенної стимуляції імунної системи цитокінова сітка функціонує на мінімальному рівні. За відсутності стимуляції клітини імунної системи практично не виділяють цитокіни і зазвичай не реагують на них при екзогенному введенні. При дії на клітини імунної системи антигенів або інших стимулювальних агентів здійснюються синтез цитокінів та експресія їх рецепторів у кількості, необхідній для розвитку відповіді на фактори впливу. Винятком є гемопоетичні цитокіни, які функціонують практично постійно в обмежених компартментах, а також деякі цитокіни, що продукуються у малих кількостях спонтанно. Така особливість біосинтезу цитокінів пов'язана з характером функціонування їх генів. Практично всі ці гени є індукцибельними, тобто для їх активації потрібна дія індукторів, якими виступають транскрипційні чинники, що взаємодіють із підсилюючими послідовностями регуляторної ділянки гена. Структура промоторних ділянок, відповідальних за індукцію генів різних цитокінів та їх рецепторів, різна, хоч і містить спільні елементи.

Усі рецептори цитокінів являють собою трансмембранні глікопротеїни, у яких позаклітинна частина відповідає за зв'язування цитокінів. У складі клітинних мембран одні ланцюги реагують тільки з певним цитокіном, тоді як інші здатні формувати спільні рецептори для різних цитокінів. Наявність спільних структур у рецепторах може зумовлювати функ-

ціональну схожість деяких цитокінів. Існують також загальні групові рецептори, що сприяють усуненню надлишку цитокінів в осередку ураження. Синтез рецепторів перебігає інтенсивніше і триваліше, ніж синтез відповідних цитокінів, що зумовлює їх більш повну та швидко елімінацію з судинного русла і реалізацію біологічного ефекту в осередку ураження. Розчинні рецептори зберігають високу афінність щодо своїх лігандів і здатні нейтралізувати цитокіни, перешкоджаючи їхньому доступу до інтактних мембранних рецепторів.

Фактори індукції вироблення цитокіну й експресії його рецептора однакові, що зумовлює переважно локальний характер дії цитокінів. Локальність дії забезпечується також тим, що експресія генів рецепторів триває довше, ніж експресія генів самих цитокінів. У результаті цитокінів, що секретується місцево, повністю споживається в тому мікробязі, у якому він проявляє свою дію. У нормі в крові присутні слідові кількості цитокінів, недостатні для прояву системних ефектів. Також це зумовлено надзвичайно швидким виведенням цитокінів із кровотоку через нирки — час напівжиття $T_{1/2}$ становить зазвичай хвилини, хоча існують винятки.

Для системи цитокінів характерна надмірність — кожен їх різновид може продукуватися різними клітинами, однак клітини одного і того ж типу можуть секретувати різні цитокіни. Цитокінова сітка характеризується високою надійністю внаслідок надмірності забезпечення основних впливів; умовою її функціонування служить активація клітин імунної системи. Цитокіни залучені до усіх ланок гуморальної та клітинної імунної відповіді, поліфункціональні, для них характерне значне перекриття функцій, однак біологічна дія деяких цитокінів є оригінальною і не дублюється. Цитокіни можуть по-

силювати чи пригнічувати як продукцію, так і функції один одного [15; 19; 22].

2. Функціональне значення інтерлейкінів

Інтерлейкіни (ILs) — цитокіни, відповідальні за міжклітинні взаємодії між лейкоцитами. Сьогодні відомі гени і встановлені амінокислотні послідовності більше двох десятків інтерлейкінів. Вони продукуються різними клітинами організму і є факторами взаємодії між клітинами всіх органів і систем, у багатьох випадках проявляються як фактори автокринної регуляції.

Інтерлейкін-1 (IL-1) бере участь практично в усіх етапах імунної відповіді — активує APC і CD4 лімфоцити, впливає на диференціювання T- і B-лімфоцитів та інших імункомпетентних клітин; IL-1 активує цитотоксичні T-лімфоцити і NK-клітини (натуральні кілери), бере участь у регуляції продукції IL-2, 4, 6, 8, гранулоцит-макрофаг колоніестимулювального фактора (GM-CSF) та інших цитокінів. Активними інгібіторами продукції IL-1 є IL-4, 10, 12, TNF- α .

У сімейство інтерлейкіну-1 об'єднують IL-1 α , IL-1 β (два різних білки з практично ідентичною активністю, які мають близьку молекулярну масу (15–17 кД), але відрізняються за ізоелектричною точкою), рецепторний антагоніст IL-1 (IL-1Ra), рецептори IL-1R. Білки сімейства IL-1 є індукцибельними, уже через кілька хвилин після стимуляції моноцитів ліпополісахаридів (ЛПС) починається експресія генів IL-1, відбуваються взаємопов'язані послідовні етапи появи мРНК, внутрішньоклітинного білка і секреція біологічно активного IL-1 у навколишнє середовище. Синтезується IL-1 α відразу в активній формі, функціонує здебільшого у вигляді мембранної форми, а також внутрішньоклітинного регулятора та розчинного біологічно активного



цитокіну, тривалість життя — 15 год. Основною секреторною формою є IL-1 β (активний 2,5 год), попередник якого перетворюється на зрілу біологічно активну форму під впливом високоспецифічних цистеїнових протеаз — каспази-1 або IL-1 β -конвертази (ICE).

Продукенти IL-1 — моноцити і макрофаги (основні), В-лімфоцити, білі відростчасті епідермоцити (клітини Лангерганса), гліальні, ендотеліальні і синовіальні клітини та деякі інші. Умовою вироблення IL-1 моноцитами і макрофагами є їх активація бактеріальними та іншими продуктами, а також адгезія, фагоцитоз. Синтез посилюється під впливом цитохалахіну В, колхіцину, а також циклогексимиду. Інгібіторами синтезу IL-1 є простагландин E₂, глюкокортикоїди та чинники, які підвищують рівень цАМФ.

Спектр клітин-мішеней IL-1 надзвичайно широкий: активовані Т- і В-клітини, макрофаги, NK-клітини, клітини ендотелію, м'язів і хряща, базофіли, плазмоцити, кровотворні клітини. Усі вони експресують рецептори 3 типів, спільні для α - і β -форм IL-1 — рецептори IL-1 I і II типу й акцесорний білок рецептора IL-1, які не мають аналогів серед інших цитокінів та унікальні за своєю структурою. Біологічна дія IL-1 реалізується після зв'язування з цими специфічними мембранними рецепторами.

Біологічні ефекти IL-1 можна умовно розділити на імунологічні, запальні, кровотворні та міжсистемні. Відомо, що IL-1 причетний до запуску початкових ланок імунної відповіді, зокрема до залучення в неї Т-хелперів. Мембранний IL-1 бере участь у контактній взаємодії Т-клітин із макрофагами. Поряд з іншими цитокінами IL-1 спричинює проліферацію активованих В-клітин і їх диференціювання у плазматичні клітини. Введення IL-1 β разом з антигеном сприяє стимуляції антитілоутворення.

Також IL-1 стимулює мієлопоез і ранні етапи еритропоезу. Дія IL-1 значною мірою пов'язана з підвищенням виживаності клітин, що розвиваються. З дією на кровотворення пов'язаний радіозахисний ефект IL-1, що виявляється при його введенні до опромінення та підсилюється при введенні через 5 діб після опромінення.

Відомий IL-1 і як прозапальний агент. Він здатний індукувати більшу частину місцевих і загальних проявів запальної реакції. Це досягається шляхом підвищення адгезивності ендотелію судин для клітин крові, збільшення прокоагулянтної активності клітин. Також IL-1 підвищує рухливість нейтрофілів, є хемоатрактантом, у вогнищі запалення сприяє активації клітин і посиленню продукції ними інших цитокінів, а крім того, простагландинів, стимулює фагоцитоз, генерацію супероксид-радикалів, викликає дегрануляцію тучних клітин. Усе це сприяє розвитку ексудативної та проліферативної складових запальної реакції.

Рецепторний антагоніст IL-1 (IL-1ra) являє собою олігопептид із молекулярною масою 18–22 кД. Він продукується макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, фібробластами й епітеліальними клітинами та пригнічує біологічну активність IL-1 α і IL-1 β , конкуруючи з ними за зв'язування з клітинним рецептором. Продукцію IL-1ra стимулюють деякі цитокіни, вірусні продукти та білки гострої фази, він може активно експресуватися у вогнищах запалення при багатьох хронічних захворюваннях, у тому числі при ішемічних ураженнях головного мозку.

Таким чином, представники сімейства IL-1 (IL-1 α , IL-1 β і IL-1ra) є цитокінами широкого спектра дії, що продукуються переважно макрофагами та зумовлюють пускові реакції імунітету, розвиток запалення, беруть участь у регуляції гемопоезу, є медіаторами взаємо-

дій між імунною і нервовою системами.

Інтерлейкін-2 (IL-2) має виражену здатність індукувати активність практично всіх клонів цитотоксичних клітин. Він був першим IL, у якого була виявлена ця здатність (був застосований Стівеном А. Розенбергом і співробітниками для імунотерапії раку). Він підвищує цитолітичну функцію Т-кілерів і NK-клітин, збільшує продукцію перфоринів і IFN- γ цими клітинами, активує моноцити і макрофаги, які підвищують синтез і секрецію TNF- α , IL-1 β , IL-6, 8, G-CSF, GM-CSF.

Секреція IL-2 виявляється через 3–4 год після стимуляції, досягає піку через 8–12 год (раніше, ніж секреція інших лімфокінів) і припиняється через 24 год. *In vivo* синтез IL-2 досягає максимуму через 1–3 доби після імунізації та зберігається протягом 12 діб. Основними продуцентами IL-2 є активовані Т-хелпери 1-го класу. Продукцію IL-2 пригнічують глюкокортикоїди, оксисечовина, азатіоприн, гангліозиди, дезоксиаденозин, а також простагландини й інші чинники, що підвищують рівень цАМФ.

У IL-2 відносно вузький спектр мішеней і біологічних ефектів. Основними його клітинами-мішенями є активовані Т- і В-лімфоцити і NK-клітини; IL-2 індукує проліферацію Т-лімфоцитів, охороняє активовані клітини від апоптозу, служить чинником диференціювання для Т-кілерів, перешкоджає розвитку імунологічної толерантності і навіть усуває її.

Таким чином, IL-2 являє собою фактор росту і диференціювання Т-лімфоцитів і NK-клітин, меншою мірою В-лімфоцитів, що продукуються активованими Т-хелперами. Він є найважливішим медіатором імунітету (особливо клітинного) і бере участь у реалізації імунного захисту та протипухлинної резистентності.



Інформація щодо інших ІЛс наводиться в табл. 1 [5; 15; 19; 22].

3. Інтерлейкіни і розвиток цереброваскулярних захворювань

Цереброваскулярні захворювання — складна медико-соціальна проблема. Найважливіше місце серед цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) належить гострим порушенням мозкового кровообігу — це гострий церебральний інсульт (ГЦІ) і транзиторні ішемічні атаки [1; 32; 35]. До групи церебральних інсультів входять ішемічні інсульти, внутрішньо-

мозкові та субарахноїдальні крововиливи, що становлять відповідно 75, 20 і 5 % випадків. Ішемічний інсульт (ІшІ, інфаркт мозку, гостра церебральна ішемія) — найчастіший вид ГЦІ.

У патогенезі ІшІ важливу роль відіграють взаємопов'язані компоненти імунної та інших систем, а саме: прозапальні цитокіни, продукти перекисного окиснення ліпідів і білків, оксид азоту, ендотелін-1 і чинники апоптозу [7; 23]. Встановлено тісний кореляційний зв'язок рівнів деяких ІЛ із тяжкістю клінічних проявів і з активністю нейрогуморального

фону хворих із цереброваскулярними захворюваннями.

ЦВХ — ІЛ — ішемія/гіпоксія. Гіпоксичні стани є основою або супровідним фактором патогенезу багатьох захворювань, у тому числі ЦВХ. При цьому доставка кисню до тканин знижується до рівня, недостатнього для підтримання метаболізму, структури та функції клітин. Ішемічне ушкодження нейронів — складний біохімічний процес. На думку N. Bornstein (2008), вогнище ураження складається з ядра (клітин, які загинули протягом кількох хвилин або годин від моменту розвитку інсульту) та зони іше-

Таблиця 1

Структурно-функціональна класифікація ІЛс

Сімейство цитокінів	Представники ІЛс	Цитокіни інших підгруп/ліганди	Основні біологічні функції
Інтерферони І типу	IL-28, IL-29 (IFN-λ)	IFN-α, β, κ, ω, τ	Противірусна активність, антипроліферативна, імуностимулювальна дія
Фактори росту гемопоетичних клітин	IL-7, IL-11	Фактори стовбурових клітин (kit-ligand), fit-3 ligand, G-CSF, M-CSF	Стимуляція проліферації та диференціювання різних типів клітин-попередників у кістковому мозку, активація кровотворення
	Ліганди гр 140: IL-3, IL-5	Еритропоетин, тромбопоетин	
Суперсімейство IL-1 та фактори росту фібробластів	Сімейство IL-1 (F1-11): IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, 33 та ін.	—	Прозапальна дія, активація специфічного імунітету
	—	Сімейство FGF: кислий і основний FGF, FGF3-FGF23	Активація проліферації фібробластів і епітеліальних клітин
Сімейство IL-6	Ліганди гр 130: IL-6, IL-11, IL-31	Онкостатин-М, кардіотропін-1, leukemia inhibitory factor, ciliary neurotrophic factor	Прозапальна й імунорегулювальна дія
Хемокіни	IL-8 (СХС)	СС, СХ3С, С	Регуляція хемотаксису різних типів лейкоцитів
Сімейство IL-10	IL-10, 19, 20, 24, 26	—	Імунодепресивна дія
Сімейство IL-12	IL-12, 23, 27	—	Регуляція диференціювання Т-лімфоцитів хелперів
Цитокіни Т-хелперних клонів і регулювальні функції лімфоцитів	Т-хелпери 1-го типу: IL-2, 15, 21	IFN-γ	Активація клітинного імунітету
	Т-хелпери 2-го типу: IL-4, 5, 10, 13	—	Активація гуморального імунітету, імуномодулювальна дія
	Ліганди γ-ланцюга рецептора IL-2: IL-2, 4, 7, 9, 13, 15, 21	TSLP	Стимуляція диференціювання, проліферації та функціональних якостей різних типів лімфоцитів, дендритних клітин, NK-клітин, макрофагів та ін.
Сімейство IL-17	IL-17A, B, C, D, E, F	—	Активація синтезу прозапальних цитокінів



мічної півтіні (пенумбри), яка перебуває в зоні підвищеного ризику, але може бути збережена у разі своєчасно розпочатого лікування. Через 30 хв після інсульту нервові клітини у зоні пенумбри ще життєздатні, однак через 3 год живих клітин у ній не виявляється. На фоні наростаючої ішемії зниження кровотоку супроводжується формуванням мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту, розвитком глутамат-кальцієвого каскаду і дестабілізацією клітинних мембран. Ступінь виразності функціонально-метаболических змін у тканині головного мозку, прогресуючи, зменшується від центра до периферії ушкодження і пов'язана з агресивним впливом активізованих ішемією клітин глії на життєздатні нейрони пенумбри шляхом вторинного ушкодження мозку. Доведено, що навіть у віддалених від ішемічного ядра ділянках виявляють вторинні зміни мозкового кровотоку й енергетичного метаболізму мозку, тобто неврологічні депресії [7; 13].

Особливе значення серед механізмів вторинного ушкодження тканини мозку мають реакції локального запалення навколо зони ядра інфаркту, а саме, різкий підйом рівнів прозапальних цитокінів, які визначають ступінь виразності запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу і розміри остаточного постішемічного дефекту мозку. Першим із прозапальних цитокінів у зоні ішемії мікроглія продукує IL-1 [5; 8]. При взаємодії IL-1 із рецепторами активуються ядерні фактори транскрипції AP-1 і NF- κ B, що змінює поведінку клітин-мішеней і призводить до розвитку гострофазової клітинної відповіді, метаболічної дисфункції й експресії генів раннього реагування. Продукція IL-1 — основний активуючий сигнал для індукції інших прозапальних цитокінів і стимуляції астроцитів до

продукції потенційних нейротоксичних речовин (NO, метаболіти арахідонової кислоти). Розвивається трофічна дизрегуляція, що призводить до біохімічної та функціональної дедиференціації нейронів і запуску патобіохімічних каскадів некрозу/апоптозу [5; 16].

Одним із механізмів ушкодження та загибелі нейронів є вільнорадикальний. Для головного мозку розвиток окиснювального стресу становить потенційну небезпеку, оскільки процеси окисного метаболізму в мозку надзвичайно інтенсивні, він містить величезну кількість ліпідів і значну кількість аскорбату, що зумовлює можливість активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). При цьому в мозку значно нижча, ніж в інших тканинах, активність ферментних антиоксидантів. Ці фактори підвищують ризик розвитку в головному мозку окисного стресу з утворенням активних форм кисню (АФК), які ініціюють процеси ПОЛ мембран, прямої деструкції нуклеїнових кислот і окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [16; 21]. У ланцюзі реакцій окиснення ліпідів утворюються нестійкі гідропероксиди, їх розпад супроводжується утворенням вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ (ТК, ДК, МДА), які ушкоджують мембрани і клітинні структури. Підвищення рівнів АФК стимулює синтез транскрипційного чинника, індукованого при гіпоксії (HIF), активацію HIF-1-залежних генів, синтез прозапальних цитокінів — IL-1 та інших, що формує хибне коло вторинних ушкоджень [2; 14].

Важливою ланкою постішемічного ушкодження мозку є активація системи оксиду азоту, яка бере участь у розвитку і регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів організму, у тому числі нейродеструкції. Оксид азоту утворюється шляхом окиснення L-аргініну в присутності ферменту NO-синтази (NOS) —

нейрональної (nNOS), індукційної (iNOS) або ендотеліальної (eNOS). За активністю iNOS в сотні разів перевищує eNOS і спричинює гіперпродукцію оксиду азоту до цитотоксичних рівнів протягом кількох днів від моменту індукції [30]. Гіпоксія при ІшІ впливає на експресію генів NOS, індукуючи фактори транскрипції — HIF-1, HIF-2 і NF κ B, що стимулює активність і експресію всіх трьох ізоформ NOS. Безпосередньо IL-1 β активує експресію iNOS, що призводить до гіперпродукції NO і токсичного ефекту його надлишку [11; 31]. Концентрація NO збільшується з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1-шу–3-тю добу як в ядрі ішемії, так і в зоні пенумбри. У початковому періоді ішемії NO бере участь у непрямих механізмах загибелі нейрона — активації фосфоліпаз, посиленні утворення гідроксил-радикала, модуляції активності NMDA рецепторів. У відстроченому постішемічному періоді головний механізм токсичної дії NO — реакція з супероксидом з утворенням у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриту, нітрозонію, нітросилу і діазоттриоксиду, які є основними чинниками реалізації нітрозуючого стресу [1; 2]. Внаслідок цього відбувається пряма взаємодія NO з металами активних центрів ферментів і непряма взаємодія нітрозонію з білками і ДНК, що призводить до пригнічення активності мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до падіння заряду мітохондрій, енергетичного дефіциту та може ініціювати загибель клітин шляхом некрозу або апоптозу [10; 29].

Таким чином, за умов церебральної гіпоксії різкий підйом рівнів прозапальних цитокінів (у першу чергу IL-1) забезпечує послідовне розгортання цитокінового каскаду, продукцію нейротоксичних ре-



човин, призводить до розвитку гострофазової клітинної відповіді, активації окиснювального і нітрозуючого стресів, метаболічної дисфункції й експресії генів раннього реагування, що зумовлює нейродеструкцію та постінсультні неврологічні дефіцити.

ЦВХ — ІЛ — запалення.

Загально визнана роль запалення у розвитку багатьох неврологічних захворювань, у тому числі при церебральній ішемії. У формуванні каскаду біохімічних та імунологічних процесів запалення «цитокінова сітка» розглядається як саморегульовальна система, у функціонуванні якої беруть участь цитокіни, антагоністи їх рецепторів, розчинні рецептори цитокінів, антитіла до цитокінів, інгібіторні білки та ін. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді й особливості розвитку запалення при ЦВХ залежать від переважної активації субпопуляцій Т-лімфоцитів і синтезу ними цитокінів різних типів [12; 20].

Імунокомпетентним компартом у ЦНС є мікроглія, яка після активації ішемією продукує прозапальні речовини, навіть незначне підвищення рівнів яких призводить до прогресування атерогенезу і хронізації церебральної ішемії з формуванням енцефалопатії. При ІІІ концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1, 6, 8) підвищуються різко, що супроводжується активним розвитком локального запалення в ядрі ішемічного ушкодження, та залишаються підвищеними протягом кількох днів. У госпіталізованих через 6–12 год від початку інсульту пацієнтів спостерігаються вищі рівні ІЛ-1 β і TNF- α , при цьому порушені неврологічні функції клінічно відновлюються гірше, ніж у пацієнтів, які почали лікування в перші 2–5 год ІІІ [8; 16].

Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при

ІІІ є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелію та індукція на його поверхні молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1). Потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії є ІЛ-1 β і TNF- α , які активують ІЛ-8 та відіграють вирішальну роль у запуску міграції лейкоцитів із судинного просвіту в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Дослідження з радіоактивною міткою виявили велику кількість поліморфно-ядерних лейкоцитів у ділянках мозку зі зниженою перфузією вже через 6–12 год після дебюту інсульту. При патологоанатомічному дослідженні описана інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація паренхіми мозку на 2–3-й добі інсульту. Лейкоцити, які надійшли з системного кровообігу (нейтрофіли, потім моноцити), посилюють руйнування мозкових клітин своїми токсичними продуктами, фагоцитарною дією й імунними реакціями [3; 20; 33].

Ендотелій зазнає істотних змін — структурні ушкодження (розрив, зморщування і коагуляційний некроз), функціональна перебудова (продукція молекул адгезії, TNF- α , тромбоксану, вазоконстрикторів), набуття гемостатичних прокоагуляційних властивостей, збільшення проникності базальної мембрани і трансендотеліальних контактів для нейтрофілів і рідини на фоні пригнічення абсорбції. Це сприяє формуванню цитотоксичного набряку глії і нейронів, проникненню токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину на фоні триваючих оксидантних і прокоагуляційних реакцій, що призводить до загибелі життєво важливих нейронів із формуванням ядра інсульту. Крім того, під впливом ІЛ-1 α і ІЛ-1 β ендотеліальні клітини секретують поліпептиди, подібні до тромбоцитарного фактора росту, які можуть стимулювати клітинну міграцію, проліфера-

цію, спричинити вивільнення судинних медіаторів запалення та призвести до дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Експериментально доведено, що введення в шлуночки мозку щурів рекомбінантного людського ІЛ-1 β після оборотної часової оклюзії середніх мозкових артерій дозозалежно збільшувало набряк мозку, розмір ядра інфаркту та кількість нейтрофілів у зоні ішемії [2; 19].

Інтерлейкіни є ключовими факторами формування при ІІІ локальної запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини в зоні пенумбри — активації ендотелію з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, індукції молекул міжклітинної адгезії, інтенсивної лейкоцитарної інфільтрації, що сприяє формуванню цитотоксичного набряку глії та нейронів і проникненню токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину.

ЦВХ — ІЛ — некроз/апоптоз. За умов дефіциту кисню при ІІІ енергетичний дефіцит і окиснювальний стрес активують строкові регуляторні компенсаторні механізми, індукують експресію генів раннього реагування й активують механізми патологічної клітинної смерті (некроз) або програмованої загибелі клітин (апоптоз). Некроз призводить до пасивної смерті клітин без витрати енергії, при цьому вивільнення клітинного вмісту сприяє загибелі інших клітин, супроводжується продукцією прозапальних цитокінів і розвитком вторинного запалення [9; 26]. Апоптоз відіграє позитивну фізіологічну роль, уражує клітини індивідуально, як правило, не активує запалення, проте патологічні процеси, що асоціюються з інсультом, вкрай негативні, оскільки пов'язані з ексайтотоксичністю і запаленням [2; 4]. С. Wiesser і співавт. навели спостереження, що свідчать про участь апоптозу у відстроченій нейрональній смерті при тран-



зиторній ішемії переднього мозку щура, а R. Sadoul і співавт. зареєстрували апоптоз у ядрі фокальної ішемії мозку. Сучасні методи діагностики дозволили встановити, що «доформування» ішемічного інсульту триває 48–72 год від моменту розвитку інсульту (можливо, і довше) з урахуванням функціонуючих механізмів апоптозу та місцевого запалення на фоні набряку мозку, що зберігається [4; 26]. Таким чином, апоптоз як генетично запрограмований універсальний механізм загибелі клітин бере участь у гострій і відстроченій загибелі нейронів при церебральній ішемії.

На ранніх стадіях ішемії мозку різні механізми uszkodження клітини, у тому числі надмірне підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, включають неспецифічну реакцію геному нейрона, що спричинює експресію генів раннього реагування [3; 7]. У присутності нейротрофінів генна програма розгортається за антиапоптозними механізмами, спрямованими на виживання клітини. За умов дефіциту нейротрофінів і порушення білкового синтезу активуються апоптозні гени, що реалізують суїцидну програму. Таким чином, в організмі існує баланс між генетичними програмами виживання і смерті, регуляція якого здійснюється передусім системою трофічного забезпечення мозку [17; 34]. За умов гострої мозкової гіпоксії підвищення продукції IL-1 із наступним формуванням цитокинового каскаду супроводжується надмірною продукцією вільних радикалів, що додатково погіршує трофічний стан нейронів у ділянці ішемічного uszkodження. Безпосередньо IL-1 експресує у гліальних клітинах iNOS, що веде до гіперпродукції NO, інгібування білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, виснаження запасів НАД і АТФ і загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу.

Крім того, порушення кисневого режиму тканин, трансмітерний автокоідоз, порушення акумуляції Ca^{2+} мітохондріями, uszkodження мембрани мітохондрій надлишковими рівнями NO і АФК посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з uszkodжених мітохондрій [1; 29].

У геномі будь-якої клітини присутні гени, що реагують на дію індукторів та інгібіторів апоптозу й є активаторами або блокаторами цього процесу. Генами-активаторами апоптозу при ЦВХ є p53, Bax, Bcl-xS, c-fos, c-jun, p75NGFR та активовані внутрішньоклітинні протеази (каспази) [28]. У нормі каспази перебувають у неактивному стані у вигляді проензимів, як тригери виступають глутамат і вільні радикали, які запускають реакції автокаталізу (самоактивації) каспаз. Розщеплюючи ядерні та цитоплазматичні білкові структури нейрона, каспази (зокрема IL-1 β -конвертована протеаза (ICE) або каспаза-1) беруть участь в ефекторній і деградаційній фазах апоптозу, що є основним фактором uszkodження при церебральній ішемії [24; 27]. Тому вважають, що прозапальні ILs, TNFs і IFNs мають апоптозстимулювальну дію [19; 25]. Значення ILs в індукованні процесів некрозу/апоптозу та прогресуванні постінсультних неврологічних дефіцитів неоднозначне і потребує подальшого вивчення.

Сьогодні ІшІ розглядається не як локальний церебральний процес, а системна патологія серцево-судинної системи, у розвитку якої важливу роль відіграють цитокини та, зокрема, ILs [3; 6; 18]. Прозапальні інтерлейкіни, у першу чергу IL-1, беруть участь у формуванні всього ланцюга молекулярних і патобіохімічних змін за умов церебральної гіпоксії, а саме: розвитку цитокинового каскаду, локальної запальної реакції, первинного і вторинного uszkodження мозкової ткани-

ни з активацією ендотелію, метаболічної дисфункції, експресії генів раннього реагування та загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу. Розуміння особливостей функціонування цитокинової сітки, а саме інтерлейкінів, дозволить модулювати їх ефекти і забезпечити ефективну нейропротекцію шляхом переривання ланцюга постішемічної нейродеструкції на більш ранніх етапах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Рациональная нейропротекция* / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник [и др.] – Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с.
2. *Беридзе М. З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте* / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаришвили // *Инсульт*. – 2001. – № 3. – С. 35–40.
3. *Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение* / Б. С. Виленский. – СПб. : Фолиант, 2002. – 397 с.
4. *Владимирская Е. Б. Механизмы апоптической смерти клеток* / Е. Б. Владимирская // *Гематология и трансфузиология*. – 2002. – Т. 42, № 2. – С. 35–40.
5. *Герасимова М. М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта* / М. М. Герасимова, Г. Н. Жданов // *Неврологический журнал*. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.
6. *Гусев Е. И. Ишемия головного мозга* / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
7. *Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии* / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Е. Ю. Журавлева [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1999. – № 5. – С. 55–61.
8. *Жданов Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта* / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27–30.
9. *Завалишин И. А. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии* / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова. // *Вестник РАМН*. – 2000. – № 2. – С. 28–33.
10. *Кетлинский С. А. Цитокины* / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.



11. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 27–33.
12. Мурешану Д. Ф. Нейропротекция и нейропластичность — целостный подход и перспективы / Д. Ф. Мурешану // Journal of the Neurological Sciences. – 2007. – Vol. 257. – P. 38–43.
13. Путилина М. В. Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 28–39.
14. Фактор транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишкина, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 17–25.
15. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
16. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20–22.
17. Фильченков А. А. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов / А. А. Фильченков, В. Н. Залесский // Нейрофизиология. – 2002. – № 6. – С. 468–484.
18. Vacigaluppi M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Vacigaluppi, D. M. Hermann // Scientific World J. – 2008. – Vol. 13 (8). – P. 698–712.
19. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.
20. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – Vol. 17 (Suppl. 3). – P. 1–5.
21. Dhar-Mascareno M. Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, N 10. – P. 1548–1554.
22. Dinarello C. A. Clinical relevance of interleukin-1 and its multiple biological activities / C. A. Dinarello // Bull. Inst. Pasteur. – 1987. – N 3. – P. 267–285.
23. Donnan G. A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture / G. A. Donnan // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 242–251.
24. Attenuation of delayed neuronal death after mild focal ischemia in mice by inhibition of the caspase family / M. Endres, S. Natura, M. Shimizu-Sasamata [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1998. – Vol. 18. – P. 238–247.
25. Green A. R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly / A. R. Green // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153 (Suppl. 1). – P. 325–338.
26. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola // Cerebral ischemia. – New Jersey : Humana Press, 1999. – P. 3–33.
27. Imyanitov E. Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition / E. Imyanitov, K. Hanson, B. Zhivotovsky // Cell Death Differ. – 2005. – Vol. 12. – P. 1004–1107.
28. Differential regulation of Bax, Bcl-2 and Bcl-x proteins in focal cortical ischemia in the rat / S. Isenmman, G. Stoll, M. Scholter [et al.] // Brain Pathol. – 1998. – Vol. 8. – P. 49–63.
29. Kehrler J. P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / J. P. Kehrler // Teratology. – 2000. – Vol. 62. – P. 235–246.
30. Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P. Schwarz, U. Forstermann // Biol. Chem. – 2003. – Vol. 384, N 10–11. – P. 1343–1364.
31. Moncada S. Nitric oxide: physiology, patho physiology and pharmacology / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109–142.
32. Consensus document on European brain research / J. Olesen, M. G. Baker, T. Freund [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2006. – Vol. 77. – P. 1–49.
33. Pachter J. S. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / J. S. Pachter, H. E. de Vries, Z. Fabry // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 62. – P. 593–604.
34. Neuroprotection by the inhibition of apoptosis / G. S. Robertson, S. J. Crocker, D. W. Nicolson, J. B. Schulz // Brain Pathol. – 2000. – Vol. 10. – P. 283–292.
35. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 25–146.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

