

ЛИТЕРАТУРА

1. *Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия. М.: Медицина, 1998.
2. *Волошин Н. А., Пащенко С. А.* Роль лектинов в диагностике и лечении злокачественных новообразований // Запорожский мед. журн. 2004. № 3. С. 93–96.
3. *Викалюк Л. М., Зеляк В. Л., Мельман Е. П.* Кровеносное русло маточной трубы человека // Архив анатомии. 1988. № 2. С. 86–93.
4. *Луцик А. Д., Детюк Е. С., Луцик М. Д.* Лектины в гистохимии. Львов: Вища школа, 1989.
5. *Burgeson R. E., Morris N. P.* The collagen family of proteins // Connect. Tissue Disease. Mol. Pathol. Extracell. Matrix. Basel, 1987. P. 3–28.
6. *Floridon C., Nielsen O., Holund B.* Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies // Placenta. 2000. Vol. 21. № 8. P. 754–762.
7. *Kucera E., Madar J., Jirasek J. E.* Immunopathological and histopathological aspects of ectopic implantation with possible effect on fertility disorders // Ceska Gynekol. 2004. Vol. 69. Suppl 1. P. 3–8.
8. Lectin biology, biochemistry, clinical biochemistry (eds. T. C. Vog-Hansen & G. A. Spengler) // Proc. V lectin meeting. Berlin. 1983. Vol. 3. P. 87–415.
9. *Lehner R. et al.* Ectopic pregnancy // Arch Gynecol Obstet. 2000. Vol. 263. № 3. P. 87–92.
10. *Poland B. J., Dill F. J., Styblo C.* Embryonic development in ectopic human pregnancy // Teratology. 1976. Vol. 14. № 3. P. 315–321.
11. *Soderstrom K.-O.* Changes in the glycoconjugates of connective tissue around // 17 Int. Congr. Int. Acad. Pathol. & 8 World Congr. Acad. & Environ. Pathol. Dublin, 1988. P. 81.

Ерофеева Л. М., Сергеева С. П.

РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Лаборатория функциональной анатомии (заведующий – академик РАН М. Р. Сапин)
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
Москва, e-mail: gystology@mail.ru*

Инсульт, или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. В результате этого заболевания во всем мире регистрируется высокая смертность и инвалидизация. Усилия ученых направлены на поиск новых механизмов патогенеза, которые позволят улучшить диагностику и прогноз исхода заболевания, а главное – станут в дальнейшем мишенями терапевтического воздействия и позволят улучшить исход заболевания. Известно, что определенное место в патогенезе инсульта занимают неспецифические адаптивные реакции, которые развиваются за счет активации симпато-адреналовой системы и могут приводить к иммунодефициту.

С первых минут инсульта нарастает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Нейроспецифические белки попадают в кровь. При этом логично ожидать ответ иммунной системы [1, 2, 3, 4].

В связи с этим целью работы стало исследование изменений, происходящих в иммунной системе после инсульта, в эксперименте у животных и у пациентов, перенесших это заболевание.

Экспериментальная часть работы выполнялась в НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН. Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар. Были выявлены 2 субпопуляции животных согласно их восприимчивости к эмоциональному стрессу, которую определяли по поведению животных в тесте «Открытое поле». Всего было 108 животных. Затем случайным образом были сформированы группы контроля (интактные животные), группа животных, которым моделировали внутримозговое кровоизлияние (ВМК), и группа животных, которые перед операцией по моделированию подвергались эмоциональному стрессорному воздействию с использованием модели агрессивного-конфликтного поведения при 24-часовой фиксации крыс за хвосты. Животных выводили из эксперимента на 1, 3 и 7-е сутки. В каждую подгруппу входили по 6 животных, что позволило получить статистически достоверные результаты. Перед этим по специальным шкалам оценивали уровень неврологического дефекта. Клиническая часть исследования включала изучение показателей иммунной системы в образцах периферической крови пациентов с инсультом на 1, 7 и 21-е сутки. У пациентов без инсульта, группы контроля исследования проводились однократно. Проводили фенотипирование субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител. Концентрацию цитокинов, нейроспецифического белка S100 β и антимитохондриальных антител определяли методом ИФА с использованием стандартных тест-систем.

Исследование животных показало наличие у них неврологического дефекта, причем в большей степени он был выражен у предрасположенных к эмоциональному стрессу крыс. Тест асимметричного использования передних конечностей показал, что животные реже используют паретичную конечность в качестве опоры. Таким образом, видно, что использованный метод моделирования инсульта дает стабильный результат. Исследование индекса соотношения массы тимуса к массе тела крысы показало, что экспериментальное ВМК является стрессорным воздействием. Причем прогностически устойчивые к эмоциональному стрессу животные реагируют с меньшим изменением массы тимуса. В тимусе крыс после экспериментального ВМК выявлены изменения в соотношении коркового и мозгового вещества, что наиболее наглядно отражают изменения корково-мозгового индекса. Этот показатель достоверно уменьшался во всех экспериментальных группах. Объемная доля капсулы и междольковой соединительной ткани достоверно увеличивалась во все сроки эксперимента за счет отека и разрыхления. В них видны тучные клетки. Реакция микрососудистого русла тимуса характеризовалась застойными явлениями и диapedезом, отмечались также периваскулярный и интерстициальный отеки. Описанные явления указывают на системность реакции. По данным литературы, стресс-синдром выражается иммуносупрессией за счет ослабления Т-клеточного звена иммунитета. Уменьшение количества

лимфоцитов в тимусе мы наблюдали во все сроки эксперимента. Характер изменений клеточного состава в тимусе у предрасположенных и устойчивых к эмоциональному стрессу крыс аналогичен, отмечается лишь разная степень выраженности этих изменений. Вместе с тем отмечалось увеличение количества бластных форм и больших лимфоцитов в подкапсулярной зоне и в целом в корковом веществе на фоне уменьшения доли митотически делящихся клеток. Что свидетельствует о стимуляции процессов иммиграции предшественников Т-лимфоцитов из костного мозга в подкапсулярную зону тимуса, об активации этапов дифференцировки Т-лимфоцитов. Увеличивается функциональная активность тимуса. В мозговом веществе тимуса также наблюдается уменьшение плотности распределения лимфоцитов, видна обнаженная строма с набухшими эпителиоретикулоцитами. Таким образом, на фоне инволютивных изменений в тимусе отчетливо прослеживались и признаки увеличения его функциональной активности. Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения значимое место занимают иммунные и стресс-реализующие механизмы, которые тесно взаимосвязаны между собой. С целью подтверждения этой гипотезы была проведена клиническая часть работы. При изучении динамики относительного и абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови у пациентов после инсульта выявлено уменьшение данных показателей, что соответствовало экспериментальным данным. При этом достоверно увеличивалось относительное содержание активированных CD3⁺HLA DR⁺ лимфоцитов. Относительный дефицит супрессорных влияний наблюдался у всех пациентов с ОНМК. В пользу такого вывода свидетельствует повышение иммунорегуляторного индекса (отношение содержания CD4⁺ к CD8⁺ лимфоцитов в периферической крови) после инсульта. Таким образом, на фоне иммунодефицита наблюдается активация механизмов аутоаллергии.

Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, HLA DR⁺ в периферической крови с помощью проточной цитофлуорометрии, а также определение содержания нейроспецифического белка S100β в периферической крови, оценка тяжести неврологического дефицита с использованием стандартной шкалы NIHSS на 1, 7 и 21-е сутки после ОНМК у 20 пациентов в условиях неврологического стационара. Установлено достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов периферической крови (в основном за счет CD3⁺; $p = 0,0087$) в зависимости от тяжести неврологического дефицита и концентрации S100β в периферической крови, что говорит в пользу развития неспецифической адаптационной реакции. Выявлено снижение абсолютного числа Т-супрессоров, при их стабильном относительном содержании, а также повышение относительного содержания Т-хелперов (CD4⁺; $p = 0,09$). Отмечено уменьшение абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов (CD20⁺; $p = 0,034; 0,1$). Снижалось число естественных киллеров (CD16⁺; $p = 0,02$). В зависимости от времени после первоначального падения абсолютного числа лимфоцитов отмечалась тенденция к их увеличению и восстановлению к 21-м суткам до уровня группы контроля, состоявшей из 5 человек, никогда не переносивших ОНМК, не имеющих нарушений в системе иммунитета. Причем увеличивалось содержание Т-хелперов ($p = 0,04$) и Т-киллеров ($p = 0,06$), эффекторов клеточного иммунного ответа.

Отмечена динамика изменения концентрации S100 β во времени, ее прямая зависимость от тяжести неврологического дефицита и выраженности изменений показателей клеточного иммунного статуса. Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют в пользу снижения ауто толерантности, обусловленной срывом иммуносупрессии, что приводит к системной аутоиммунной патологии. Однако поскольку процесс разворачивается на фоне сниженного общего тонуса иммунной системы, аутоиммунные проявления, в клинических условиях маскируемые интеркуррентными заболеваниями, ослаблены.

Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать следующие выводы.

1. В патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения значимое место занимают иммунные и стресс-реализующие механизмы, которые тесно взаимосвязаны между собой.

2. При ОНМК на фоне общей депрессии иммунной системы, вызванной активацией стресс-реализующих механизмов, развиваются аутоиммунные процессы. Они направлены как на нейроспецифические белки, так и на неспецифические продукты деструкции клеток.

3. Результаты исследования указывают на необходимость учета показателей иммунной системы при диагностике и лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сапин М. Р., Сергеева С. П., Ерофеева Л. М., Коплик Е. В. Иммунные механизмы в развитии геморрагического инсульта // Вестник российской АМН. 2008. № 11. С. 47–49.
2. Сергеева С. П., Ерофеева Л. М., Сапин М. Р., Коплик Е. В. Морфологические характеристики тимуса крыс Вистар в условиях экспериментального внутри-мозгового кровоизлияния // Морфология. 2010. Т. 137. № 2. С. 35–38.
3. Hallenbeck J. et al. Immunomodulation strategies for preventing vascular disease of the brain and heart // Stroke. 2006. № 37. P. 3035–3042.
4. Ziv Y., Finkelstein A., Geffen Y. et al. A novel immune-based therapy for stroke induces neuroprotection and supports neurogenesis // Stroke. 2007. № 38 (part 2). P. 774–782.