

ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА ИНТЕЛЕЙКИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Степанова Ю. И.¹, Алехнович Л. И.¹,
Капустина Е. В.², Шлыкович Е. М.³*

¹Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²10-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь

³3-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь

Введение. Нарушение мозгового кровообращения – одна из наиболее острых медико-социальных проблем современности. Актуальные исследования, посвященные изучению патогенеза цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), демонстрируют значительный вклад иммуновоспалительных процессов в развитие как острой, так и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) [3, 4, 9]. Известно, что потенциальными триггерами секреции воспалительных цитокинов при атеросклерозе и ЦВЗ выступают циркулирующие иммунные комплексы «липопротеин-антитело», инфекционные агенты, снижение активности антиоксидантной системы [5, 7]. Цитокины семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1 α/β , рецепторный антагонист ИЛ-1 (РАИЛ-1), ИЛ-18) играют ключевую роль в обеспечении нейроиммунных взаимодействий. РАИЛ-1 представляет собой противовоспалительный цитокин, играет ключевую роль в модуляции воспалительной передачи сигналов, опосредованной ИЛ-1 α/β . Показано, что микроглия, активированная ишемией, усиливает продукцию ИЛ-1 и РАИЛ-1, а их дисбаланс может иметь значение в патогенезе разных заболеваний нервной системы [2]. В связи с этим представляется актуальным изучение иммунологического статуса пациентов с ХИГМ, представленного цитокинами семейства ИЛ-1.

Цель – оценить особенности экспрессии ИЛ-1 β и РАИЛ-1 у пациентов с ХИГМ.

Методы исследования. Обследованы 35 пациентов с ХИГМ (20 женщин и 15 мужчин, средний возраст 71,00 \pm 11,56 г.), которые составили основную группу наблюдения. На участие в исследовании от всех пациентов было получено информированное согласие.

Критерии исключения: инсульт, опухолевые, дегенеративные, воспалительные заболевания мозга, черепно-мозговые травмы. Группу сравнения составили 29 относительно здоровых лиц (17 женщин и 12 мужчин, средний возраст 65,00 \pm 8,34 г.).

Распределение пациентов по стадиям ХИГМ было следующим: 2-й стадии – 28 (80%) чел., 2-3-й стадии – 7 чел. (20%). Пациенты с ХИГМ

получали унифицированную терапию в соответствии с протоколами лечения, включающую нейтропротекторные и антиоксидантные лекарственные средства.

Материалом исследования служила сыворотка крови, в которой определяли концентрацию ИЛ-1 β и РАИЛ-1 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «R&D Systems» (Германия) на фотометре универсальном Ф300 («Витязь», Беларусь). Рассчитывали индекс РАИЛ-1/ИЛ-1 β с целью оценки сдвига соотношения противо- и провоспалительных медиаторов в циркуляторном русле. Лабораторные исследования проводили в первые сутки госпитализации и после лечения перед выпиской из стационара (10-12-е сутки).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 с помощью непараметрических методов. Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представляли в виде медианы и квартилей (Med (Q1; Q3)).

Результаты и их обсуждение. Результаты определения содержания цитокинов семейства ИЛ-1 в группе сравнения и у пациентов с ХИГМ до и после лечения представлены в таблице.

Таблица – Содержание цитокинов семейства интерлейкина-1 в группе сравнения и основной группе до и после лечения, Me (25%; 75%)

Концентрация цитокинов	Группа сравнения, n=32	Основная группа до лечения, n=35	Основная группа после лечения, n=34	p ₁
ИЛ-1 β , пг/мл	12,62 (8,00; 17,40)	64,20 (33,75; 75,12) p<0,000	62,90 (31,74; 74,30) p<0,000	НЗ
РАИЛ-1, пг/мл	25,96 (16,42; 36,60)	33,94 (21,38; 40,17) НЗ	51,80 (30,91; 63,20) p=0,017	0,027
Индекс РАИЛ-1/ИЛ-1 β	1,82 (1,28; 2,30)	0,53 (0,23; 0,91) p<0,000	0,85 (0,50; 1,22) p=0,024	0,032

Примечание – p – достоверность различий между данными основной группы и группы сравнения, p₁ – достоверность различий между данными основной группы в разные сроки наблюдения, НЗ – различия между группами не значимы

Установлено, что концентрация ИЛ-1 β в крови в основной группе превышала таковую в группе сравнения как до, так и после лечения в 5 раз. Напротив, уровень РАИЛ-1 до лечения не отличался от нормального и составил 33,94 (21,38; 40,17) пг/мл, однако после проведенной терапии

его концентрация выросла в 1,5 раза в сравнении с исходным уровнем ($p=0,027$) и в 2,0 раза в сравнении с нормой ($p=0,017$).

Один из маркеров эффективности лечения ряда заболеваний – соотношение концентрации противо- и провоспалительных цитокинов – индекс РАИЛ-1/ИЛ-1 β [10]. Его исследование проводили при хронической обструктивной болезни легких [6], ишемической болезни сердца [8], наблюдалось снижение значений данного индекса, причем отмечалась прямая зависимость между клинической тяжестью состояния пациента и выраженностью иммунного дисбаланса, направленного в сторону преобладания провоспалительных медиаторов. Нами установлено резкое снижение индекса при ХИГМ в сравнении с нормальными данными, однако под влиянием лечения наблюдалось его увеличение при межгрупповом сравнении с 0,53 (0,23; 0,91) до 0,85 (0,50; 1,22) ($p=0,032$), что свидетельствует об активации противовоспалительных процессов. Известно, что в ЦНС ИЛ-1 стимулирует собственную продукцию по механизму прямой положительной связи, а также синтез других провоспалительных медиаторов [1]. При этом ИЛ-1 индуцирует экспрессию РАИЛ-1, тем самым стимулируя противовоспалительный эффект, следовательно, именно баланс между ИЛ-1 и его рецепторным антагонистом наиболее значим в определении результирующего эффекта данного цитокина.

Выводы. Проведено исследование экспрессии цитокинов семейства ИЛ-1 у пациентов с ХИГМ до и после лечения. Выявлено повышение сывороточной концентрации как провоспалительного цитокина ИЛ-1, так и его антагониста РАИЛ-1 по сравнению с нормальным уровнем на фоне снижения индекса РАИЛ-1/ИЛ-1 β , что отражает выраженный дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами. После проведенного лечения установлен сдвиг величины индекса РАИЛ-1/ИЛ-1 β в сторону противовоспалительного эффекта под влиянием проводимой нейропротекторной терапии.

Литература

1. Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В. и др. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта // Медицинский совет. – 2023. – Т.17, № 3. – С. 8–16.
2. Зубарева О.Е., Клименко В.М. Интерлейкин-1 и когнитивные функции мозга // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 30–44.
3. Нечипуренко Н.И., Степанова Ю.И., Пашковская И.Д. Транзиторные ишемические атаки (частные вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники, лечения) // Медицинские новости. – 2018. – № 1. – С. 3–8.
4. Сидорович Э.К., Амвросьева Т.В., Богуш З.Ф. и др. Влияние предшествующих инфекций на тяжесть течения и исходы инфаркта мозга // Медицинские новости. – 2016. – № 10. – С. 52–55.

5. Степанова Ю.И., Гармаза Ю.М., Слобожанина Е.И. и др. Антиоксидантный статус крови при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения // Мед. академ. журн. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 41–47.

6. Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П. и др. Дисбаланс цитокинов IL-1 в и IL-18 в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ // Мед. иммунология. – 2006. – № 8. – С. 667–672.

7. Титов В.Н. Становление патогенеза атеросклероза в филогенезе // Клиническая медицина. – 2014. – № 92. – С. 5–14.

8. Шипулин В.С., Чумакова С.Т., Погонченкова Д.А. и др. Дисбаланс цитокинов и численность неклассических моноцитов в крови при сердечной недостаточности ишемического генеза // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – № 24 (1). – С. 45–53.

9. Шульгинова А.А., Ласков В.Б., Быстрова Н.А. и др. Иммунные нарушения при хронической ишемии мозга // Иммунология. – 2017. – Т.3 8, № 2. – С. 108–112.

10. Castillo E.F., Zheng H., Yang X.O. Orchestration of epithelial-derived cytokines and innate immune cells in allergic airway inflammation // Cytokine Growth Factor Rev. – 2018. – № 39. – P. 19–25.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

**МЕЖВУЗОВСКИЙ НАУЧНЫЙ СИМПОЗИУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,
ПОСВЯЩЕННЫЙ 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА НАН БЕЛАРУСИ Н. И. АРИНЧИНА**

Сборник материалов

28 февраля 2024 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно
ГрГМУ
2024