

Генетические аспекты ишемического инсульта. Иммуновоспалительные цитокины в патогенезе ишемического инсульта

М.У. Шибилова

ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

Представлен обзор литературы, посвященный особенностям генетической предрасположенности к ишемическому инсульту, роли иммуновоспалительных маркеров в патогенезе ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гены-кандидаты, генетический полиморфизм, иммуновоспалительные маркеры.

In the article one can find results of literature review on peculiarities of genetic predisposition to ischemic stroke, the role of immune-inflammation markers in the pathogenesis of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, genes-candidates, genetic polymorphism, immune-inflammation markers.

Актуальность изучения ишемического инсульта определяется его значительной распространенностью, смертностью, составляющей 1 случай на 1000 населения в год. Стойкая утрата трудоспособности населения после инсульта занимает первое место среди всех причин инвалидности – 3,2 на 10 000 населения [12]. В структуре церебральных инсультов в нашей стране преобладают ишемические инсульты, доля которых составляет до 80% [6]. Ишемический инсульт является исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, системы крови. При этом установлено многообразие механизмов его развития – концепция патогенетической гетерогенности ишемического инсульта [3]. Выявление лиц с повышенным риском заболевания инсультом – одна из наиболее важных социальных проблем современной медицины [7].

При изучении наследования ишемического инсульта часто используется подход с выделением так называемых генов-кандидатов. Геном-кандидатом называют ген, продукт экспрессии которого (фермент, гормон, рецептор, структурный или транспортный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии изучаемой болезни [Dzau, 1999].

Установление соответствующего генетического профиля может носить прогностический характер и позволяет выделять группу больных с генетическими факторами риска возникновения ишемического инсульта [7].

В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит генетический полиморфизм популяции человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам и другим продуктам деятельности гена.

Гены-кандидаты можно разделить на несколько групп. Это гены ренин-ангиотензинной системы (ген ангиотензинпревращающего фермента – АСЕ и ангиотензиногена); липидного обмена (ген апо-липопротеина Е – ApoE, ген липопротеинлипазы –

LPL, ген пароксоназы), обмена гомоцистеина (ген метилентетрагидрофолат-редуктазы), гены системы гемостаза (факторов свертывания V, VII, XIII, протромбина, фибриногена, рецепторов тромбоцитов, гены фибринолиза – tPA, PAI-1), ген, кодирующий эндотелиальную NO-синтазу.

В последние годы в мировой медицинской науке наряду с генетическими аспектами непрерывно возрастает интерес к исследованию роли факторов воспаления в патогенезе инсульта, а также прогнозированию риска первичных и вторичных цереброваскулярных катастроф по уровню воспалительных маркеров в различных популяциях. В связи с этим важной задачей представляется изучение роли воспалительных реакций, оцениваемых по уровню C-реактивного белка и фибриногена, а также некоторых распространенных системных инфекций в поражении сосудистой стенки больных в остром периоде инсульта [2].

Воспаление является неспецифической защитной реакцией организма на повреждение ткани и основой большинства патологических процессов. Одной из групп модуляторов воспаления и иммунного ответа являются цитокины [8].

Интенсивность энергетического обмена в мозге обеспечивается высокой скоростью дыхания (потребления кислорода), а также наивысшим по сравнению с другими органами потреблением глюкозы из крови. Для коры больших полушарий эти показатели наиболее высоки. Ограниченность мозга в углеводных запасах и способности использовать другие субстраты окисления определяет ранимость нейронов коры даже при кратковременных локальных нарушениях церебральной гемодинамики. Обычно область ишемии неоднородна по развившимся в ней изменениям. Ее центральная часть состоит преимущественно из погибших клеток, а к ней прилегает зона функционально подавленных, но жизнеспособных клеток. Во время гемодинамического криза микроглия и астроциты активируются и пролиферируют и запускается каскад гемоди-

намических, ионных и метаболических изменений. В отношении некротизированного микроочага развивается воспалительная реакция, сопровождаемая усиленным образованием и выделением провоспалительных цитокинов не только клетками мозга всех типов, но и инфильтрирующимися и скапливающимися в ишемическом очаге полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами/макрофагами. Их проникновение в очаг вместе с сывороточными белками является результатом ишемического повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [24].

Повторяющиеся микроишемические эпизоды по причине прогрессирующих и накапливающихся повреждений мозга не менее опасны, чем остро возникший крупноочаговый инсульт, поскольку определяют хроническое поддержание активации глии и астроцитов и воспалительного процесса. Первоначально возникшая воспалительная реакция и выделяемые при ее развитии провоспалительные цитокины ввиду недостаточно сбалансированной регуляции могут вызвать гибель не только депрессированных клеток, не утративших жизнеспособности вокруг ишемического очага, но и здоровых, что порождает новую волну выделения провоспалительных цитокинов и установление расплывающегося самоподдерживающегося цикла: гибель клеток – воспалительная реакция [18]. Провоспалительный и проаутоиммунный статус иммунной системы в пожилом возрасте благоприятствует самораспространению такого цикла. Поэтому церебральная ишемия, сопутствующая гипертонической болезни, атеросклерозу или сахарному диабету, прогрессируя, может рано вызвать нарушения когнитивных и других проявлений высшей психической деятельности – задолго до возникновения тех структурно-функциональных расстройств, которые обнаруживаются современными методами визуализации мозга [21].

За последние годы были опубликованы результаты большого количества работ, расширивших представления об участии воспалительных, а точнее, иммунновоспалительных процессов в патогенезе ишемического инсульта. При формировании инфарктных изменений в ткани мозга человека имеется дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом защитных противовоспалительных интерлейкинов и трофических факторов [10, 11].

Существует несколько различных механизмов, приводящих к воспалению (например, повышенная концентрация аниона перекиси, окисление фосфолипидов, хемотаксис цитокинами, клеточная адгезия лейкоцитов и т. п.), и самые различные гены, экспрессирующиеся в самых разных типах клеток, вовлечены как в процессы воспаления, так и в процессы иммунной реакции на воспаление. Полиморфизмы ряда этих генов были ассоциированы с сосудистыми заболеваниями [5].

Активированная ишемией микроглия и астроциты продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, хемокины, а также другие потенциально токсичные молекулы, включая оксид азота NO, простаноиды [13, 14, 19]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 и ИЛ-6, приводит к активации синтеза клетками печени белков острой фазы (С-реактивного белка, фибриногена, ферритина), которые наряду с другими клеточными (количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) и молекулярными (провоспалительные цитокины, хемокины, металлопротеиназы) факторами служат маркерами системного воспалительного ответа [4, 9, 15–17]. Несмотря на успехи в изучении патофизиологических механизмов атерогенеза и ишемии мозга, клиническое значение маркеров системного воспалительного процесса при ишемических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных атеросклерозом экстракраниальных артерий, остается не до конца изученным.

Основные противовоспалительные цитокины семейства интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α активируются и синтезируются уже через час после ишемического инсульта [18]. Они вызывают воспалительную реакцию и могут действовать как хемоаттрактанты для лейкоцитов, способствуя их проникновению через ГЭБ, тогда же вызывается активация адгезионных молекул (ICAM) и тканевых металлопротеиназ [22, 23]. Так как цитокины являются медиаторами воспаления, в этой связи несомненно, что изучение генов, контролирующих активность цитокинов, является важной задачей при исследовании механизмов развития и течения заболеваний и выявлении предрасположенности. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма.

С-реактивный белок – один из самых чувствительных и ранних индикаторов начинающегося воспаления и, возможно, играет роль в патогенезе атеросклеротических повреждений. Уровни С-реактивного белка в плазме позволяют предсказывать повторный инфаркт миокарда; полиморфизм 1059 G>C ассоциирован с атеросклерозом [5].

В фундаментальном и клиническом исследовании, проведенном в Колумбийском университете и в госпитале Нью-Йорка, получены свидетельства о том, что воспалительные механизмы играют центральную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза, отрыве бляшки, тромбозе и инсульте. Воспалительные биомаркеры, такие как высокочувствительный С-реактивный белок, были идентифицированы как показатели впервые развившегося инсульта и прогноза после инсульта. По мнению участников, терапия розувастатином у здоровых пациентов с высокочувствительным С-реактивным белком может снизить риск первого инсульта на 50%. Предполагается, что инфекции

могут способствовать воспалению и риску инсульта. Хотя отдельный инфекционный агент, вероятно, не будет идентифицирован как прямая причина атеросклероза, но последствия многократных хронических инфекций могут быть связаны с риском развития инсульта и атеросклероза сонных артерий. Острые инфекции, как было выявлено, служили пусковым механизмом инсульта в эпидемиологических исследованиях. Рекомендации привить пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями против гриппа представляют первую специфическую антибактериальную стратегию, которая будет использоваться в сосудистой профилактике. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы определить роль терапии воспаления и инфекции в профилактике инсульта [20].

Все приведенные выше сведения свидетельствуют о наличии взаимосвязи между традиционными факторами риска, воспалительными механизмами, тромбозом и инсультом [1].

Несмотря на многочисленность проведенных исследований, данная тематика остается малоизученной и требует дальнейшего анализа и изучения.

Литература

1. Борисов А.В., Семак А.Е. // *Медицинские новости*. 2010. №1. С. 3-7.
2. Боцина А.Ю. Роль полиморфных вариантов гена индуцибельной NO-синтазы в формировании инфаркта мозга у больных с каротидным ишемическим атеротромботическим инсультом: Дис. канд. мед. наук. М.: 2009: 12.
3. Верецагин Н.В. // *Журнал неврол. и психиатр.* 2003. №9. С. 8-9.
4. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Лекция для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 06 ноября 2010. С.17.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. // *Журнал «Трудный пациент»*. 2008. № 4. С. 5-7.
6. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // *Инсульт*. 2003. Вып. 9. С.3-7.
7. Зорилова И.В. Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста. Автореф. канд. Дис. 2006. С. 4.
8. Ованесян И.Г. // *Научно-медицинский журнал*. 2004. № 4. С. 12.
9. Поисеев И.И. *Устойчивое развитие Севера: Эколого-экономический аспект*. Новосибирск: Наука, 1999. 139 с.
10. Скворцова В.И., Мясоедов И.Ф., Ключник Т.П. и др. *Изучение содержания фактора роста нервов и антител к нему у больных с острой церебральной ишемией. Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний*. СПб.: 2000. С. 332-333
11. Скворцова В.И., Насонов Л.Е., Журавлева Е.Ю. и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999. №5. С. 27-31.
12. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы*. 2003. Т.1. С. 231.
13. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. // *Stroke* 1993; 24: 35-41.
14. Alberts M.J. // *Stroke*. 2004. Vol.35. P. 342-344.
15. Alberts M.J. // *Stroke*. 1991. 22: 276-80.
16. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Polymorphism. / H. S. Markus et al. // *Stroke*. 1995. Vol. 26. P. 1329-1333.
17. Association of a 27-bp repeat polymorphism in eNOS gene with ischemic stroke in Chinese patients / L. Hou et al. // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 490-494.
18. Barone F.C., Feurstein G.Z. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1999. 19: 8: 819-834.
19. Flomann E., Schulz U.G.R., Rothwell P.M. // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 212-227.
20. 2010 Oct;41(10 Suppl):S3-8. Inflammatory mechanisms of stroke. Elkind MS. Source Departments of Neurology and Epidemiology, Columbia University and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.
21. Koistinaho M., Koistinaho J. // *Brain Res Rev* 2005. 48: 2: 240-250.
22. Lo E.H., Dalkara T., Moskowitz M.A. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V.4. P. 399-415.
23. Maier C.M., Hsieh L., Crandall T. et al. // *Ann. Neurol.* 2006. V.59. N 6. P.929-938
24. Sliarkey J., Kelly J.S., Butcher S.P. Inflammatory responses to cerebral ischemia. In: G J. Horst, J. Korf (eds.). *Clinical pharmacology of cerebral ischemia*. Humana Press, Totova, NJ: 235-265.