

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 В ПАТОГЕНЕЗІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ТА УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Щокіна К.Г., Белік Г.В., Дроговоз С.М.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Висока медична та соціальна значущість патологій головного мозку потребує їх своєчасної профілактики та лікування. Існуючі лікувальні технології часто є малоефективними. Тому пошук інноваційних засобів із нетрадиційними механізмами церебропротекції, впровадження нових раціональних схем лікування є актуальною задачею сучасної медицини та фармації.

В останні роки зростає розповсюдженість уражень головного мозку різного генезу. Так, інсульт посідає 3 місце в структурі захворюваності та смертності після серцево-судинної та онкологічної патології. Інвалідизація після інсульту складає від 40 до 80%. Частота черепно-мозкової травми (ЧМТ) коливається від 180 до 220 на 100 тис. населення. При тяжкій ЧМТ до 30-50% пацієнтів гине, а значна частка тих, хто вижив, залишається інвалідами.

Сьогодні велика увага привернута до інтерлейкінів (ІЛ) – поліпептидних медіаторів, які забезпечують взаємодію між клітинами ЦНС, ендокринної та імунної систем. Зокрема визначено, що ІЛ та рецептори до них знаходяться в різних структурах головного мозку. Наявність на мембрані нейронів рецепторів до ІЛ свідчить про їх участь в інтегративній функції нервових клітин. Доведено, що ІЛ змінюють вміст нейромедіаторів в різних відділах мозку. ІЛ-1 є прозапальним цитокіном, плейотропним медіатором і одним з найважливіших ендогенних регуляторів різноманітних захисних реакцій організму, як специфічних (імунологічних), так і неспецифічних, до яких належать запалення та стрес. До того ж, ІЛ-1 бере участь у численних нейрогуморальних зв'язках гіпофіз-гіпоталамічного вузла. Рецептори ІЛ-1 типу 1 експресуються в глії ЦНС, особливо після пошкодження, а також специфічними популяціями нейронів, зокрема пірамідальними нейронами гіпокампа. Цей цитокін впливає на астроцити та мікроглію мозку за рахунок індукції інших цитокінів та ростових факторів, які беруть участь у запальних процесах у мозку. ІЛ-1 регулює в глії продукцію цитокінів, які впливають на функцію синапсів нейронів гіпокампу, що сприяє тривалому потенціюванню їх дії. ІЛ-1 може збільшувати фосфорилування та зменшувати експресію синаптофізіну в кортикальних нейронах і є важливим медіатором нейротоксичності. ІЛ-1 продукується гліальними клітинами ЦНС після його пошкодження, стресу або інфекції. Рівень ІЛ-1 підвищується при стресі, тобто він бере участь у регуляції стресорних станів. Участь ІЛ-1 в реалізації стрес-реакції також обумовлена його впливом на рівень кортикостероїдів та центральні структури мозку.

Є дані, що порушення поведінки супроводжуються підвищеною експресією прозапальних цитокінів, в першу чергу ІЛ-1, в клітинах імунної та нервової систем. Ці ефекти ІЛ-1 реалізуються за допомогою активації дофамін- та серотонінергічних систем мозку. Стимульована запальними сигналами (ендотоксином) мікроглія впродовж декількох місяців виробляє запальні медіатори, а саме ІЛ-1 і фактор некрозу пухлини.

Відомо, що в патогенезі церебральної ішемії та ураження головного мозку бере участь підвищення продукції прозапальних цитокінів, в тому числі ІЛ-1. Доведено, що продукція ІЛ-1 зростає при різноманітних ураженнях головного мозку. Так, наприклад, в умовах ішемії синтез ІЛ-1 мікроглією слугує головним активуючим сигналом для індукції інших прозапальних цитокінів, а також стимуляції астроцитів до продукції потенціальних нейротоксичних речовин (оксид азоту та метаболіти арахідонової кислоти). Швидка експресія ІЛ-1 зумовлює лейкоцитарну інфільтрацію, нейротоксичність, індукує апоптоз нейронів.

Підтверджено роль ІЛ-1 і викликаного їм локального запалення в патогенезі ішемічного інсульту та формуванні інфарктних змін в тканині мозку. На першу добу гострої церебральної ішемії визначено його достовірне підвищення як у сироватці крові, так і в цереброспінальній рідині, причому ступінь тяжкості ішемічного інсульту корелює з рівнем ІЛ-1: чим вище останній, тим більш виражений неврологічний дефект і гірше прогнози. Продукція ІЛ-1 та інших прозапальних цитокінів поряд із гіперактивністю системи NMDA-рецепторів і оксидативним стресом є одним з основних патогенетичних механізмів розвитку набряку мозку та індукції апоптозу нейронів. ІЛ-1 також бере активну участь у патогенезі хвороби Альцгеймера. Запальні медіатори можуть активувати мікроглію та вивільняти нейротоксичні речовини, але остання також виявляє нейротрофічну дію. Наприклад, мікроглія виробляє антагоніст рецептору до ІЛ-1 (ІЛ-1РА), який блокує цей рецептор і не дає гліальним клітинам перезбуджуватися. У пацієнтів, які страждають на травматичне пошкодження головного мозку, спостерігається висока концентрація ІЛ-1РА в головному мозку, і чим вище співвідношення ІЛ-1РА : ІЛ-1, тим краще прогнози захворювання.

Механізми дії інгібіторів ІЛ-1 спрямовані на утворення цитокін-рецепторного комплексу, що пригнічує сигнальну трансдукцію. Інші дослідження показали значущість ІЛ-1РА як ендогенного протизапального агента при ішемічних ураженнях головного мозку. Отже, блокада рецепторів ІЛ-1 є перспективним шляхом церебропротекції.