

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И УРОВНЯ β -ЭНДОРФИНА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТЭС-ТЕРАПИИ

*Кафедра общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 262-40-31. E-mail: zanin77@mail.ru*

Целью исследования являлось изучение влияния ТЭС-терапии на динамику баланса про- и противовоспалительных цитокинов при ишемическом инсульте. Произведена оценка уровня интерлейкина-1 β , -6, -10 у 60 пациентов с ишемическим инсультом, разделенных на 2 группы: 1-я группа – пациенты, получающие стандартное лечение, 2-я группа – пациенты, получающие стандартное лечение и ТЭС-терапию. Биохимические исследования в обеих группах проведены в 1, 4, 8-е сутки пребывания в стационаре. Показано, что применение ТЭС-терапии имеет гомеостатическую направленность, нормализуя уровни интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, а также увеличивая уровень интерлейкина-10 и β -эндорфина, что оказывает нейропротекторный эффект.

Ключевые слова: ТЭС-терапия, цитокины, ишемический инсульт.

A. I. TROFIMENKO, F. A. NEKHAY, A. KH. KADE, S. A. ZANIN

DYNAMICS OF THE CYTOKINES STATUS AND LEVEL B-ENDORPHIN AT PATIENTS WITH
AN ISCHEMIC STROKE AT APPLICATION OF TES-THERAPY

*Chair of the general and clinical pathophysiology Kuban state medical university
of the Ministry of health care of the Russian Federation,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4; tel. (861) 262-40-31. E-mail: zanin77@mail.ru*

A research objective was studying of influence of TES-therapy on dynamics of balance about pro- and anti-inflammatory cytokines at an ischemic stroke. The level assessment interlaken-1 β , 6, 10 at 60 patients with an ischemic stroke divided into 2 groups is made: 1 group is the patients receiving standard treatment. The 2nd group – the patients receiving standard treatment and TES-therapy. Biochemical researches in both groups are conducted in 1, 4, 8 days of stay in a hospital. It is shown that application of TES-therapy has a homeostatic focus, normalizing levels interlaken-1 β and interlaken-6, and also increases level interlaken-10 and β -endorphin that renders neurotyre-tread effect.

Key words: TES-therapy, cytokines, ischemic stroke.

Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из ведущих мест среди современных общемировых медико-социальных проблем ввиду высоких, имеющих тенденцию к росту, показателей заболеваемости и смертности [1, 4]. В РФ заболеваемость ИИ среди лиц старше 25 лет составила $3,48 \pm 0,21$, смертность от инсульта – $1,17 \pm 0,06$ на 1000 населения в год. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляют 21,4% в структуре общей смертности по РФ. ИИ – преобладающая причина инвалидизации населения ($3,2$ на 1000 населения). ИИ – это ОНМК в ГМ с развитием стойких симптомов поражения, вызванных инфарктом в веществе мозга.

Изменяющаяся концентрация β -эндорфина в крови оказывает значительное влияние на жизнеспособность клеток в области «пенумбры» [5].

В основе патогенетической терапии ИИ лежат два основных направления: улучшение пер-

фузии ткани ГМ и нейропротективная терапия [3]. Главное в протекции – это воздействие на зону «пенумбры» для предотвращения гибели клеток [3]. Таким перспективным направлением является метод транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапия) [7]. ТЭС-терапия направлена на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, ключевую роль в деятельности которых играет эндогенная опиоидергическая система [5]. ТЭС-терапия стимулирует активность стресс-лимитирующих систем (СЛС) организма [5]. Действие ТЭС-терапии носит комплексный, системный, гомеостатический характер, а все эффекты обусловлены центральным или периферическим влиянием опиоидергической системы [5, 6]. У ТЭС-терапии выраженный иммуномодулирующий эффект [5].

Таким образом, применение ТЭС-терапии может иметь определенные перспективы при лечении ИИ, поскольку она способна влиять на баланс про- и противовоспалительных цитокинов и изменять динамику морфологических изменений в очаге церебральной ишемии [5].

Целью исследования являлось изучение влияния ТЭС-терапии на динамику баланса про- и противовоспалительных цитокинов при ишемическом инсульте.

Материалы и методы исследования

В работе произведена оценка уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) (1 β , -6, -10) у 60 пациентов с ИИ в острейшую и острую фазы, находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении № 2 МБУЗ «ККБ № 2» города Краснодара. При оценке неврологического статуса отмечали наличие и выраженность общемозговой симптоматики (нарушения уровня сознания (шкала ком Глазго), головная боль, тошнота, рвота, судороги), менингеальных симптомов и очаговой неврологической симптоматики. Количественная оценка выраженности неврологического дефицита у больных с ИИ оценивалась шкалой инсульта Национального института здоровья (NIH Stroke Scale) и скандинавской шкалой. Степень функционального восстановления больных с ИИ оценивали по индексу Бартела, модифицированной шкале Рэнкина. Все 60 пациентов были разделены на 2 группы: 1-я группа – это пациенты с ИИ в острейший и острый периоды, получающие стандартное лечение, согласно рекомендациям ESO (2008). 2-я группа – пациенты с ИИ, получающие стандартное лечение согласно рекомендациям ESO (2008) и ТЭС-терапию. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistika 6». Данные работы представлены в виде M и m. Сравнение выборок проведено по непараметрическому критерию Вилкоксона, с установлением уровня значимости * $p \leq 0,05$ и ** $p \leq 0,01$.

Результаты исследования и обсуждение

При поступлении в стационар у пациентов с ИИ отмечается повышенный уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 (1-я и 2-я группы), что является основой развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). ИЛ-1 β является ключевым медиатором микроглиальных нейроиммунных функций. В ответ на развитие ишемии мозга у пациентов 1-й группы его уровень возрастал наиболее сильно, начиная с 1-х суток и дальнейшим ростом на 4-е и 8-е сутки после возникновения ИИ. При сравнении с группой контроля имело место увеличение в 7,1 раза (рис. 1). Это связано с тем, что синтез ИЛ-1 β микроглией является сигналом

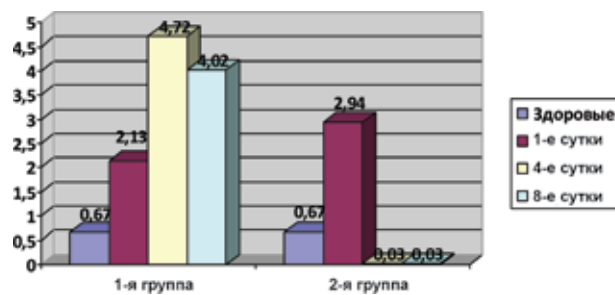


Рис. 1. Динамика уровня ИЛ-1 β у пациентов 1-й и 2-й групп с ишемическим инсультом в острейший и острый периоды

для запуска образования других провоспалительных цитокинов, а также стимуляции астроцитов к продукции потенциальных нейротоксических веществ, таких как NO и метаболиты арахидоновой кислоты [2].

У пациентов 2-й группы, с использованием ТЭС-терапии в комбинированном лечении ИИ, на 1-е сутки содержание ИЛ-1 β в плазме крови достоверно ($p \leq 0,01$) выросло 4,4 раза по сравнению со значением группы контроля. ТЭС-терапию начинали в день поступления в стационар. К 4-м суткам уровень ИЛ-1 β достоверно ($p \leq 0,01$) снизился до минимального значения (0,03 пг/мл) по сравнению с 1-ми сутками. На 8-е сутки лечения ИИ содержание ИЛ-1 β оставалось на том же уровне (рис. 1). Таким образом, проведение ТЭС-терапии способствует выраженному снижению уровня ИЛ-1 β .

У пациентов 1-й и 2-й групп отмечено стойкое выраженное повышение уровня ИЛ-6 при поступлении в стационар. Он был выше в 2,0 и 2,4 раза соответственно, что отражает активное течение асептического воспаления в ответ на развитие церебральной ишемии. На 4-е сутки у пациентов 1-й группы уровень ИЛ-6 достоверно ($p \leq 0,01$) превышал в 3,1 раза контрольное значение. А во 2-й группе пациентов, которым одновременно проводили ТЭС-терапию, на 4-е сутки его уровень снижался до исходного, оставался таким же на 8-е сутки – $2,4 \pm 1,66$ пг/мл и был достоверно ($p \leq 0,01$) ниже по сравнению с 1-ми сутками (рис. 2).

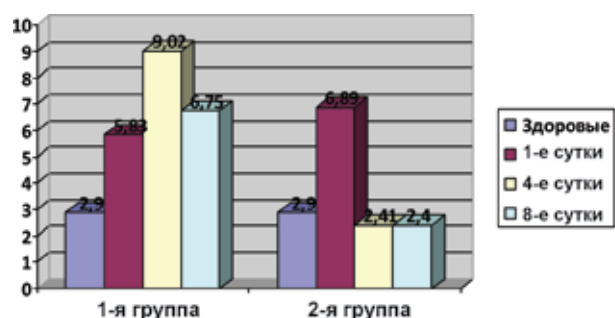


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-6 у пациентов 1-й и 2-й групп с ишемическим инсультом в острейший и острый периоды

В плазме крови у пациентов 1 группы с ИИ при поступлении в стационар уровень ИЛ-10 не отличался от содержания в группе контроля. На 4-е сутки в 1-й группе пациентов не отмечено роста содержания этого цитокина. По отношению к контролю его уровень достоверно ($p \leq 0,01$) снизился на 1,19 пг/мл, а по сравнению с 1-ми суткам не изменился (рис. 3). На 8-е сутки терапии он продолжал достоверно ($p \leq 0,01$) снижаться и стал меньше в 1,2 раза по сравнению с 4-ми сутками, достигая минимального уровня за все дни наблюдения. Его уровень был также достоверно ($p \leq 0,01$) ниже контрольного уровня в 1,3 раза (рис. 3).

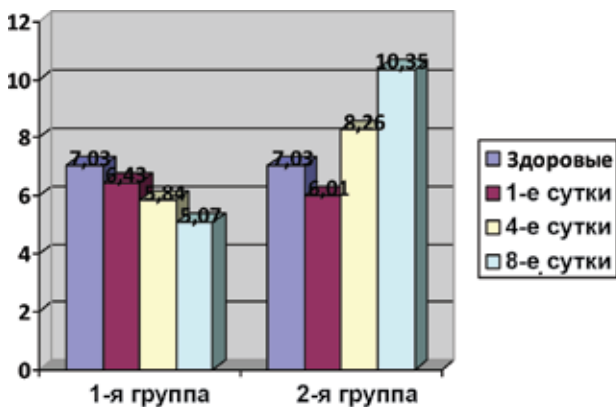


Рис. 3. Динамика уровня ИЛ-10 у пациентов 1-й и 2-й групп с ишемическим инсультом в острейший и острый периоды

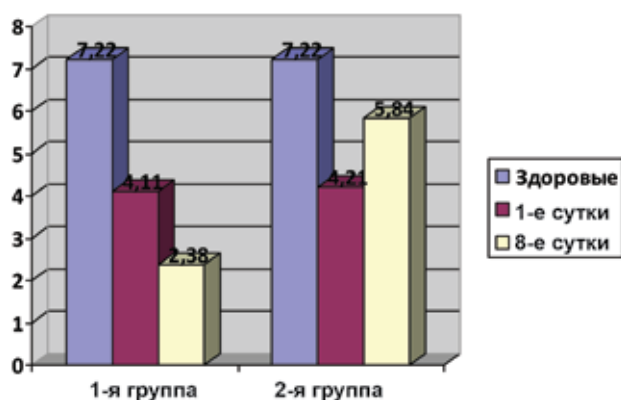


Рис. 4. Динамика уровня β-эндорфина у пациентов 1-й и 2-й групп с ишемическим инсультом в острейший и острый периоды

Таким образом, падение уровня важнейшего противовоспалительного цитокина происходило на фоне повышенного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6). С одной стороны, это свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в ткани мозга, с другой – о дисрегуляции цитокинового статуса при развитии выраженной воспалительной реакции, что может увеличить размеры инфаркта мозга.

Все изменения в 1-й группе сочетались с постоянным снижением уровня β-эндорфина, кото-

рый к 8-м суткам стал достоверно ($p \leq 0,01$) ниже в 3,0 раза по сравнению с группой контроля и в 1,7 раза – с 1-ми сутками при включение ТЭС-терапии в комбинированное лечение пациентов с ИИ согласно рекомендациям ESO (2008) привело к следующим изменениям содержания ИЛ-10 (рис. 3).

Применение ТЭС-терапии в течение 8 суток препятствовало снижению в сыворотке крови содержания ИЛ-10, которое составило на 4-е сутки $8,26 \pm 2,16$ пг/мл, что достоверно ($p \leq 0,01$) выше по отношению к 1-м суткам. К 8 суткам его уровень составил $10,35 \pm 3,8$ пг/мл, что достоверно ($p \leq 0,01$) больше по отношению к 1-м и 4-м суткам (рис. 3).

Таким образом, добавление ТЭС-терапии в стандарт лечения пациентов с ИИ в острейший и острый периоды способствует активации противовоспалительного звена, что, в свою очередь способствует уменьшению выраженности вторичного повреждения при ИИ и препятствует расширению области некроза. Необходимо отметить, что все изменения содержания ИЛ-10 во 2-й группе сочетались с повышением уровня β-эндорфина, который к 8-м суткам стал достоверно ($p \leq 0,01$) выше в 1,4 раза по сравнению с 1-ми сутками, что приближалось к уровню группы контроля (рис. 4).

Опиоидные пептиды, продукция которых поддерживается ТЭС-терапией, потенциально способны ограничивать глутаматэргическую эксайтотоксичность. Это, в свою очередь, способствует развитию нейропротективного эффекта, особенно в 1-е сутки развития острой локальной церебральной ишемии [5].

Это наблюдалось у пациентов во 2-й группе (рис. 4). При поступлении пациентов (в 1-е сутки) отмечена депрессия опиоидэргического звена СЛС – уровень β-эндорфина был достоверно ($p \leq 0,01$) меньше, чем в группе контроля, в 1,7 раза. Но на 8-е сутки использования ТЭС-терапии он достоверно ($p \leq 0,01$) вырос в 1,4 раза по сравнению с 1-ми сутками. Его содержание по сравнению с пациентами 1-й группы было достоверно ($p \leq 0,01$) больше в 2,5 раза (рис. 4).

Таким образом, увеличение содержания β-эндорфина оказывает нейропротективный эффект за счет стимуляции внутримозговых опиоидэргических структур. Поэтому включение этого метода в лечение больных ИИ в острейший и острый периоды заболевания является патогенетически оправданным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор. Ру. – 2013. – Т. 83. № 5. – С. 7–12.
2. Никифорова (Постникова) Т. А., Песков С. А., Доронина О. Б. Анализ современного состояния клинико-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной

систем // Бюл. сибирской медицины. – 2014. – № 6. Т. 13. – С. 72–80.

3. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ESO). – 2008.

4. *Титов Б. В., Матвеева Н. А., Мартынов М. Ю., Фаворова О. О.* Claim your profile Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание // Молекуляр. биол. – 2015. – № 2. Т. 49. – С. 224–248.

5. *Трофименко А. И., Каде А. Х., Левичкин В. Д., Нехай Ф. А., Занин С. А.* Динамика цитокинового статуса у крыс при моделировании ишемического инсульта // Современ. проблемы

науки и образован. – 2014. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/116-12557> (дата обращения: 31.03.2014).

6. *Туровая А. Ю., Каде А. Х., Уваров А. В., Занин С. А., Уварова Е. А.* Влияние ТЭС-терапии на процесс посттравматической регенерации тканей кожи крыс // Междунар. журн. эксперимент. образов. – 2014. – № 5. Ч. 1. – С. 150–151.

7. *Fox, D.* Scientists reviving a decades-old technique for brain stimulation have found that it can boost learning. So what else can be done with some wires and a nine-volt battery? // Nature. – 2011. – Vol. 472. – P. 156–159.

Поступила 03.11.2015