



ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

4'2008

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бережна Н.М.
Бутенко Г.М. (науковий консультант)
Белоглазов В.А.
Возіанова Ж.І.
Драннік Г.М. (головний редактор)
Курченко А.І. (відповідальний секретар)
Лісяний М.І.
Малижєв В.О.
Мельников О.Ф.
Пухлик Б.М.
Чернишова Л.І.
Чернушенко К.Ф.
Широбоков В. П.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Бажора Ю. І. (Одеса), Гріневич Ю.А. (Київ), Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ), Дитятківська Є.М. (Дніпропетровськ), Заболотний Д.І. (Київ), Зайков С.В. (Вінниця), Кайдашев І.П. (Полтава), Мазєпа М.А. (Івано-Франківськ), Нікольський І.С. (Київ), Прилуцький О.С. (Донецьк), Сидорчук І.Й. (Чернівці), Недельська С.Н. (Запоріжжя), Фещенко Ю.І. (Київ), Фролов В.М. (Луганськ), Чернишов В.П. (Київ), Чоп'як В.В. (Львів), Чумак А.А. (Київ), Охотнікова О.М. (Київ).

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9^А
Інститут Урології АМН України
Рекомендовано до друку редакційною колегією журналу «Імунологія та алергологія»,
протокол № 42 від 10.12.2008

ЗАСНОВНИКИ

Міністерство охорони здоров'я України
Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації

Підписано до друку 10.12.2008. Формат 60x84¹/₈. Папір офсетний. Друкофсетний.
Ум. арк. 16., Наклад 300. Замовл. № 4/12-1.

Зверстано і надруковано в ТОВ«Поліграф плюс». 03040, м. Київ, вул. Бурмістенко, 13.
тел. (044) 2589414; (044) 2373088; (044) 2373880.
E-mail: poligraf_p@mail.ru

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ЦЕРАКСОНОМ

Н.В.Пашковська, А.І.Курченко, В.М.Пашковський

**Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці),
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (м.Київ)**

Вступ.

Однією з провідних причин цереброваскулярної патології є цукровий діабет (ЦД), оскільки хронічна гіперглікемія сприяє виникненню комплексу метаболічних та судинних змін головного мозку, які прийнято називати діабетичною енцефалопатією (ДЕ) [1].

У механізмах нейрональних порушень за ЦД провідне значення мають патологічні зміни фосфоліпідного шару клітинних мембран, що робить останні особливо чутливими до дії різноманітних пошкоджувальних агентів [2]. Цитокінам при цьому належить важлива роль забезпечення клітинних реакцій. Так, з ними пов'язано як первинне ураження судинного ендотелію, так й формування, розвиток і подальша "доля" атеросклеротичної бляшки. При цьому утворюється проліферативний пул на місці запалення і фактично створюється вся конструкція останньої, що є підґрунтям до формування цереброваскулярних порушень [3]. Крім того, цитокіни беруть безпосередню участь у механізмах нейрональної "смерті" на клітинному й молекулярному рівнях, спричиненої церебральною гіпоксією та патологічними метаболічними змінами за ЦД [4].

Ось чому надзвичайно важливим представляється пошук нейропротекторних препаратів, дія яких спрямована на блокаду прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, гальмування прооксидантних ферментів, відновлення нейротрофіки і переривання апоптозу у хворих на ДЕ.

На нашу думку, цим вимогам якнайкраще відповідає церебропротекторний препарат Цераксон (цитіколін), який є попередником ключових ультраструктурних компонентів клітинної мембрани (переважно фосфоліпідів), володіє широким спектром дії - сприяє відновленню пошкоджених мембран клітин, інгібує дію фосфоліпаз, перешкоджаючи надлишковому утворенню вільних радикалів, а також впливає на механізми апоптозу [5].

Мета дослідження. З'ясувати динаміку показників цитокінової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію за використання у комплексному лікуванні мембраностабілізуювального препарату Цераксону.

Матеріал і методи.

Обстежено 73 пацієнти з діабетичною енцефалопатією, що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної

клінічної лікарні та 20 практично здорових осіб як склали контрольну групу.

ДЕ було встановлено у 31 хворого на ЦД типу 1 (1 група) та у 42 пацієнтів з ЦД типу 2 (2 група). Серед хворих на ЦД типу 1 у 11 було діагностовано діабетичну енцефалопатію I стадії, 12 - II, 8 - III. Пацієнти з ЦД типу 2 були представлені 12 хворими з I стадією захворювання, 17 - з II, 13 - з III.

Діагноз енцефалопатії встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

З метою оцінки динаміки цитокінової регуляції у хворих на ДЕ за використання Цераксону було створено дві групи пацієнтів. Хворі першої групи (23 особи) отримували стандартне лікування ДЕ, що включало, окрім адекватної гіпоглікемізуювальної терапії, вазоактивні препарати та нейропротектори, за необхідності - гіпотензивну терапію. Пацієнти 2 групи (34 хворих) на тлі стандартного лікування отримували нейропротекторний препарат Цераксон (цитіколін) у дозі 600 мг/добу впродовж 5-6 тижнів.

Вміст цитокінів в сироватці крові, зокрема фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1- β (ІЛ-1- β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) визначали імуноферментним методом із застосуванням комерційних тест-систем фірми "Diacclone" (Франція).

Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (t-критерій Стьюдента та парний t-критерій Стьюдента).

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед прозапальних агентів, що беруть участь в ушкодженні судинної стінки, особливої уваги заслуговує ФНП- α . Зростання його в крові спостерігають вже на ранніх етапах патологічного процесу у відповідь на пошкодження ендотелію модифікованими ліпопротеїнами. Цей прозапальний цитокін підсилює експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, сприяє секреції простагландинів, надає хемотаксичної дії на різні клітини, зумовлюючи при цьому синтез білків гострої фази запалення [6].

Проведене нами дослідження встановило вірогідне підвищення у 4 рази вмісту ФНП- α в сироватці крові хворих на ДЕ (табл. 1).

Показники цитокинової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії

Показники	Групи, кількість хворих				
	Контроль (M±m) n=20	Діабетична енцефалопатія			
		Всі хворі (M±m) n=73	I стадія (M±m) n=23	II стадія (M±m) n=29	III стадія (M±m) n=21
ФНП-α, г/мл	24,19±1,460	97,97±3,104 P ₁ ≤0,001	75,17±4,358 P ₁ ≤0,001	101,60±3,400 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	118,00±5,091 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,01
ІЛ-1-β, пг/мл	30,14±2,281	106,6±4,848 P ₁ ≤0,001	76,23±6,036 P ₁ ≤0,001	109,20±5,099 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	133,51±10,31 0 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,05
ІЛ-6, пг/мл	20,06±1,382	68,57±2,986 P ₁ ≤0,001	45,84±2,757 P ₁ ≤0,001	69,3±3,059 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	93,64±5,045 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,001
ІЛ-8, пг/мл	34,74±2,371	103,60±3,291 P ₁ ≤0,001	75,34±4,002 P ₁ ≤0,001	105,70±4,227 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001	125,61±3,589 P ₁ ≤0,001 P ₂ ≤0,001 P ₃ ≤0,001

Примітки: P₁ - вірогідність змін щодо контролю (P≤0,05);
P₂ - вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ I стадії (P≤0,05);
P₃ - вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ II стадії (P≤0,05).

Аналіз динаміки рівня цього показника впродовж дій розвитку енцефалопатії встановив проградієнтний його зростання з прогресуванням патологічного процесу. Так, за ДЕ I стадії вміст ФНП-α в сироватці крові вірогідно збільшувався у 3,1 рази, за ДЕ II стадії - у 4,1 рази, за ДЕ III стадії - у 4,9 рази.

Відомо, що окрім ФНП-α активованій ендотелій секретує такі сполуки, як ІЛ-1 та ІЛ-2, що здатні привертати макрофаги інтими. У свою чергу, активовані макрофаги виробляють в субендотеліальний простір велику кількість цитокінів, що викликають подальшу активацію ендотелію, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α тощо [7].

У досліджуваних пацієнтів відмічалось вірогідне підвищення вмісту ІЛ-1-β в сироватці крові у 3,5 рази. Рівень досліджуваного показника зростає пропорційно стадіям розвитку захворювання: за ДЕ I стадії - у 3,5 рази, II стадії - у 3,6 рази, III стадії - у 4,4 рази.

Також відмічалось вірогідне підвищення у 3,7 рази вмісту ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ДЕ, причому ці показники поглиблювалися із прогресуванням енцефалопатії (у 2,3 рази - за ДЕ I стадії, у 3,5 - ДЕ II стадії та у 4,9 рази - ДЕ III стадії).

Як бачимо, ДЕ супроводжується помітним зростанням вмісту прозапальних цитокінів, причому підвищення цих маркерів атеросклеротичного запалення відбувається вже на початкових стадіях захворювання із подальшим прогресуванням патологічних змін.

Відомо, що ІЛ-8, що відноситься до групи хемокинів, володіє вираженими прозапальними властивостями, викликаючи експресію молекул міжклітинної адгезії і підсилюючи прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин та субендотеліальних матричних білків, що свідчить про його основну роль в

опосередкуванні запальної відповіді за атеросклерозу [7, 8].

Проведене дослідження встановило зростання в сироватці крові досліджуваних пацієнтів вмісту ІЛ-8 у 3 рази. Аналіз динаміки змін цього показника впродовж стадій розвитку ДЕ виявив його проградієнтне збільшення у 2,2 та у 3 рази за ДЕ I-II стадій із подальшим зростанням за ДЕ III стадії (у 3,6 рази).

Отже, отримані результати свідчать про те, що цитокіни відіграють важливу роль у розвитку патологічних процесів на всіх стадіях розвитку ДЕ. Це пояснюється тим, що, по-перше, вони беруть участь у формуванні ліпідних плям з так званих "пінистих клітин". Останні виникають з макрофагів, що зосередили в собі модифіковані ліпопротеїни. По-друге, сприяють утворенню атеросклеротичної бляшки, що відбувається внаслідок активації вільнорадикальних процесів на тлі прогресування запалення. І, по-третє, досліджуваним цитокінам належить провідна роль у пошкодженні атеросклеротичної бляшки. Окрім того, поряд з судинними порушеннями, вони безпосередньо залучаються до механізмів нейронального апоптозу за ЦД [4, 6].

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення динаміки показників цитокинової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію за використання у комплексному лікуванні Цераксону.

Після проведення базисної терапії у хворих на ДЕ відмічалось незначне зниження рівня TNF-α в сироватці крові, проте без статистично вагомих змін. Застосування на тлі базисної терапії Цераксону сприяло вірогідному зменшенню цього показника на 22,4% (табл. 2).

Динаміка показників цитокинової регуляції у хворих на діабетичну енцефалопатію за використання комплексному лікуванні Цераксону

Показники	Лікування	Групи, кількість хворих		
		Контроль (M±m) (n=20)	Діабетична енцефалопатія	
			Базисне лікування (M±m) (n=23)	Базисне лікування + Цераксон (M±m) (n=34)
ФНП-α, пг/мл	До лікування	24,19±1,460	92,26±4,032 P ₁ ≤0,001	98,85±4,524 P ₁ ≤0,001
	Після лікування		78,26±5,704 P ₂ >0,05	76,73±4,760 P ₂ ≤0,01
ІЛ-1-β, пг/мл	До лікування	30,14±2,281	99,64±9,877 P ₁ ≤0,001	107,60±6,54 P ₁ ≤0,001
	Після лікування		80,94±4,532 P ₂ ≤0,05	73,54±4,81 P ₂ ≤0,001
ІЛ-6, пг/мл	До лікування	18,81±1,724	69,22±6,380 P ₁ ≤0,001	69,37±4,058 P ₁ ≤0,001
	Після лікування		57,38±3,471 P ₂ >0,05	46,60±3,751 P ₂ ≤0,001
ІЛ-8, пг/мл	До лікування	34,74±2,370	97,50±6,334 P ₁ ≤0,001	104,30±4,533 P ₁ ≤0,001
	Після лікування		81,58±5,611 P ₂ >0,05	70,14±4,387 P ₂ ≤0,001

Примітки: P₁ - вірогідність змін щодо контролю (P≤0,05);
P₂ - вірогідність змін щодо показників до лікування (P≤0,05)

Вміст ІЛ-1 в крові на тлі стандартної терапії вірогідно зменшувався на 18,8%. Водночас приєднання до лікування Цераксону призвело до більш помітного зниження рівня досліджуваного цитокину на 31,7%.

Таким чином, мембраностабілізуючий церебропротектор Цераксон сприяє зменшенню рівня прозапальних цитокинів TNF-α та ІЛ-1, що може бути непрямим свідченням оптимізації морфофункціонального стану судинного ендотелію у хворих на ДЕ.

Після отримання базисної терапії у хворих на ДЕ спостерігалася тенденція до зниження вмісту ІЛ-6 в сироватці крові, водночас без статистично значущих змін цього показника. Застосування на її фоні Цераксону призвело до зменшення значення цього показника на 32,8% з високим ступенем вірогідності.

Дослідження динаміки вмісту в сироватці крові ІЛ-8 на тлі застосування Цераксону встановило більший ступінь їх оптимізації порівняно з пацієнтами, які отримували виключно базисну терапію. Так, його рівень після проведення стандартної терапії не зазнавав статистично вагомих змін. Водночас в групі пацієнтів, які разом з базисним лікуванням отримували Цераксон, цей показник вірогідно зменшувався на 32,8%.

Таким чином, церебропротекторний препарат Цераксон виявляє свою ефективність в лікуванні хворих на ДЕ, гальмуючи цитокинові механізми клітинних uszkodжень.

Як показали результати багатьох досліджень, нейропротекторна дія Цераксону на різні клітинні та молекулярні ланки uszkodження тканини мозку також полягає у попередженні розвитку феномену глутаматної ексайтотоксичності за рахунок зменшення надлишкового вивільнення з аксональних

терміналей ексайтотоксинів, стимуляції зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот. Доведено, що він знижує активності NMDA-, AMPA- нейрорецепторів, запобігає руйнуванню зовнішніх клітинних та інтрацелюлярних мембран, відновлює їх структурну цілісність пластичність за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну. Крім того, цитіколін активує енергетичні процеси в нейронах, відновлює активність Na⁺-K⁺-АТФази і рівень АТФ, інгібує продукцію вільних радикалів, а також активує систему внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту. Цей препарат також здатний зменшувати тромбоцитарну адгезію та інгібувати експресію проапоптотичних білків [9-11].

Все це вказує на перспективність застосування Цераксону у комплексному лікуванні хворих на ДЕ та вказує на перспективність подальших досліджень в цьому напрямку.

Висновки

1. У хворих на діабетичну енцефалопатію відбувається зростання вмісту в сироватці крові фактору некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-1-β, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8, що відмічається вже на ранніх стадіях захворювання із прогресуванням при поглибленні патологічного процесу.

2. Застосування у комплексному лікуванні пацієнтів з діабетичною енцефалопатією Цераксону сприяє оптимізації показників цитокинової регуляції із зменшенням в сироватці крові вмісту досліджуваного цитокинів.

Література

1. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Укр. журн. неврол. журн.-2005.- №4. - С.29-34.
2. Науменко В.Г. Патогенетична терапія складного цукрового діабету // Міжнар. ендокринолог. журн. - 2006. - №1. - С.55.-60.
3. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6, № 3. - С.14-19.
4. Fisher M. Diabetes and atherogenesis // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P.336-340.
5. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Укр. неврол. журн. - 2008. - №1. - С.48-56.
6. Devaraj S., Cheung A.T., Jialal I. et al. Evidence of Increased Inflammation and Microcirculatory Abnormalities in Patients With Type 1 Diabetes and Their Role in Microvascular Complications // Diabetes. - 2007. - Vol.56 (11). - P.2790 - 2796.
7. Daugherty A., Webb N.R., Rateri D. L. et al. Thematic review series: The Immune System and Atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis // J. of Lipid Research. - 2006. - Vol. 46. - P. 1812-1822.
8. Liang C.-P., Han S., Senokuchi T. et al. The Macrophage at the Crossroads of Insulin Resistance and Atherosclerosis // Circ. Res. - 2007. - Vol.100 (11). - P.1546 - 1555.
9. Винничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін. нейтропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу // Укр. мед. часопис. - 2008. - №VII-VIII, №4. - С.3-10.
10. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. - 2005. - Vol. 30, №1 - P. 15-23.
11. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. (2005) Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. - Vol.18(2). - P. 336-345.

SUMMARY

DYNAMICS OF OF THE INDICES OF THE CYTOKINE REGULATION OF IMMUNE RESPONSE OF PATIENTS WITH DIABETIC ENCEPHALOPATHY UNDER INFLUENCE OF TREATMENT WITH CERAXON

N.V. Pashkovska, A.I. Kurchenko, V.M.

Pashkovsky

The indices of the cytokine regulation of immune response (tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8) were studied in patients with diabetic encephalopathy under influence of treatment with Ceraxon.

It was established, that in patients with diabetic encephalopathy serum levels of indices of the cytokine regulation intensively increased. The disclosed changes aggravated dependent on the stages of encephalopathy. Application Ceraxon decreased of serum levels of indices of the cytokine regulation.

Key words: diabetic encephalopathy, cytokines, Ceraxon.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРАКСОНОМ

Н.В.Пашковская, А.И.Курченко,

В.М.Пашковский

У больных диабетической энцефалопатией изучены особенности показателей цитокиновой регуляции иммунного ответа (фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-8) при использовании в комплексном лечении Цераксона.

Установлено, что при диабетической энцефалопатии сывороточные уровни показателей цитокиновой регуляции интенсивно возрастают. Обнаруженные изменения углублялись со стадиями энцефалопатии. Применение Цераксона способствовало снижению уровня сывороточных уровней показателей цитокиновой регуляции.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, цитокины, Цераксон.