

І. В. Богданова, канд. мед. наук, пров. наук. співробітник
Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (м. Харків)

ЦИТОКІНОВИЙ ТА ІМУНОГЛОБУЛІНОВИЙ ПРОФІЛІ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА

Були оцінені концентрації цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , INF- γ та імуноглобулінів А, М і G у сироватці крові хворих на ХП з різним ступенем тяжкості.

Виявлено підвищення концентрацій прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . Збільшення їх рівня в крові є одним з важливих імунологічних показників, що характеризують порушення функцій імунної системи при ХП. Розвиток цього захворювання супроводжується також зміною продукування протизапального цитокіну IL-4. Підвищення його концентрації в сироватці крові, а також посилення продукування прозапальних цитокінів та зниження рівня INF- γ супроводжується послабленням фізичної активності, рухової діяльності, втому, тобто симптомами, які характерні для ХП. Також виявлено дисімуноглобулінемію у хворих на ХП. Це дає підставу стверджувати, що пригнічення й виснаження факторів гуморального імунітету призводить до зниження імунологічної реактивності організму та диктує необхідність проведення імунокорегуючої та імуномодуючої терапії.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, імунологічні зміни.

Сучасні літературні дані відображають неоднозначну картину змін активності імунної системи при хворобі Паркінсона (ХП), а експериментальні докази розвитку імунної дисфункції іноді суперечливі. Імунологічні порушення не завжди відрізняються виразним проявом, можуть бути індивідуальними у різних хворих, або циклічно повторюватися у того ж самого пацієнта. Однак не викликає сумнівів, що визначення показників стану імунної системи при ХП безумовно є важливим, як для оцінки тяжкості перебігу хвороби, так й для вибору адекватної терапії.

Метою цього дослідження було вивчення концентрації цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , INF- γ та імуноглобулінів А, М і G у сироватці крові хворих на ХП з різним ступенем тяжкості.

Дослідження проведені на трьох групах хворих віком від 35 років з підтвердженим діагнозом ХП, які проходили обстеження й лікування у державній установі «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Першу групу становили 50 хворих з симптоматикою, що відповідає стадіям 1—2 шкали Хена і Яра, у яких на момент обстеження захворювання не мало інвалідизуючого характеру і не було потреби в постійному прийомі препаратів леводопи. Другу групу склали 95 хворих, тяжкість захворювання яких відповідала стадіям 2,5—3 шкали Хена і Яра з необхідністю в постійній терапії, але дози препаратів леводопи не перевищували 750 мг на добу (по леводопі), у пацієнтів цієї групи ускладнення терапії були або відсутні, або були виражені неважко. До третьої групи увійшли 55 хворих з тяжкістю захворювання, яка відповідає стадіям 3—5 шкали Хена і Яра з потребою у високих дозах препаратів леводопи і (або) вираженими суб'єктивно значущими і інвалідизуючими ускладненнями терапії.

Контрольну групу склали особи, які не мали ознак нейродегенеративного захворювання, психічних розладів та значущої соматичної патології, достовірно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів.

Концентрацію цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , INF- γ та імуноглобулінів (Ig) класів А, М і G в сироватці крові вимірювали імуноферментним методом з використанням відповідних тест-систем («R&D Systems», USA).

Результати проведених досліджень свідчать про достовірне збільшення в сироватці крові, порівняно з контролем, вмісту інтерлейкіну-1 β (IL) у разі I і II стадій

ХП в середньому в 2,5 рази, а у разі III стадії, навпаки, зменшення на 25 %. Цей цитокін є прозапальним, має численні загальні ефекти, сприяє розвитку системного характеру патологічного процесу шляхом формування аутоантитіл і підвищення концентрації у крові С-реактивного білка [1]. Зниження цього показника при тяжкому перебігу ХП, ймовірно, є критерієм тривалого перебігу запального процесу в мікроглії головного мозку. Крім того, одним з ефектів IL-1 β є стимулювання синтезу цАМФ, рівень якого, за попередніми результатами досліджень, за умов легкого та середнього перебігу ХП збільшувався, а тяжкого — знижувався. Рівень IL-1 β був також достовірно зменшений порівняно з I і II стадіями ХП у середньому на 70 % (табл. 1).

Відзначалося також достовірне збільшення вмісту IL-4, IL-6 і IL-8 порівняно з контрольною групою. Більш значною зміна цих показників була у разі легкого та середнього перебігу ХП (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на хворобу Паркінсона в залежності від стадії (M \pm m)

Показник	Контроль	Стадія хвороби		
		I (n = 50)	II (n = 95)	III (n = 55)
IL-1 β	35,7 \pm 4,2	87,9 \pm 9,2*	89,3 \pm 9,4*	^{x,xx} 26,7 \pm 3,5*
IL-4	29,8 \pm 3,7	47,9 \pm 5,8*	56,2 \pm 6,6*	41,7 \pm 4,9*
IL-6	21,4 \pm 2,9	38,3 \pm 4,6*	45,1 \pm 5,3*	^{xx} 33,9 \pm 4,0*
IL-8	17,6 \pm 1,6	36,2 \pm 4,7*	31,9 \pm 5,1*	^{x,xx} 25,3 \pm 3,8*
TNF- α	5,31 \pm 0,77	9,68 \pm 1,28*	10,39 \pm 1,25*	8,44 \pm 0,97*
INF- γ	193,5 \pm 22,4	124,5 \pm 14,2*	109,7 \pm 13,6*	^{xx} 149,7 \pm 16,2*

Примітка. У табл. 1 та 2: вміст виражений у пг/мл;

* — достовірність порівняно з контролем ($p < 0,05$),

^x — достовірність порівняно з I стадією хвороби ($p < 0,05$),

^{xx} — достовірність порівняно з II стадією хвороби ($p < 0,05$)

IL-4 розглядають як маркер аутоімунних, алергічних та Th2-процесів. Він несе відповідальність за активацію гуморального ланцюга імунної системи, стимулює проліферацію та диференціювання В-клітин, синтез загального Ig E, інгібує моноцити і макрофаги, продукування прозапальних цитокінів IL-1 і фактору некрозу пухлини- α (TNF- α) [2]. Збільшення його рівня при I і II стадіях ХП складало, порівняно з контрольною групою, відповідно 61 % і 89 %, на фоні 40 % при тяжкому перебігу захворювання.

Таблиця 2

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих на хворобу Паркінсона в залежності від стадії (M ± t)

Показник	Контроль	Стадія хвороби		
		I (n = 50)	II (n = 95)	III (n = 55)
Ig A	2,73 ± 0,45	2,25 ± 0,38	1,88 ± 0,36*	x,xx0,63 ± 0,24*
Ig M	1,07 ± 0,31	1,13 ± 0,23	1,10 ± 0,31	0,98 ± 0,29
Ig G	9,23 ± 1,27	11,72 ± 1,45	10,78 ± 1,32	x,xx5,26 ± 0,85*

Цитокін IL-8 продукується моноцитами та макрофагами, виконує роль індуктора гострих запальних реакцій, викликаючи експресію молекул міжклітинної адгезії та посилюючи прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин і субендотеліальних матричних білків, що свідчить про його основну роль в опосередкуванні запальної відповіді та формуванні набряку мозку [3]. В обстежуваних пацієнтів відзначалося, порівняно з контролем, його збільшення при I і II стадіях ХП в середньому в 2 рази, а при III стадії — в 1,4 рази. Отримані результати можна пояснити тим, що інтенсивні та тривалі запальні процеси в головному мозку супроводжуються накопиченням у сироватці крові прозапальних цитокінів. Вміст IL-8 при III стадії ХП був достовірно значущо зниженим порівняно як з I стадією на 30 %, так і з II стадією — на 21 %.

IL-6 є одним з білків міжклітинної взаємодії, секреція якого також збільшується при запаленні. У сироватці крові хворих на ХП спостерігалось підвищення рівня цього цитокіну в 2 рази при легкому та середньому перебігу, в 1,6 разів — при тяжкому. Доведено, що IL-6 діє як міцний активатор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, значною мірою пригнічує секрецію тиреотропіну [4]. Останнє добре узгоджується з отриманими раніше результатами щодо підвищеного вмісту в сироватці крові хворих на ХП кортикотропіну, кортизолу та зниженого — тиреотропіну. Крім того, гіперпродукування IL-6 може сприяти розвитку захворювань у період старіння та при хронічному стресі [5]. Рівень IL-6 у разі III стадії ХП був достовірно зниженим порівняно з II стадією на 25 %.

Цитокіни відіграють важливу роль в регуляції всіх аспектів функціонування імунної системи, включаючи диференціювання лімфоїдних клітин, запалення, розвиток адаптивної імунної відповіді та ін. Одним з важливіших регуляторів реакцій як неспецифічної, так й адаптивної імунної відповіді є TNF-α та гама-інтерферон (INF-γ). TNF-α продукується як клітинами імунної системи (B- і T-лімфоцитами, базофілами, еозинофілами, дендритними клітинами, NK-клітинами, нейтрофілами), так й іншими типами клітин (астроцитами, фібробластами, гліальними клітинами, кератиноцитами), однак основними продуцентами є моноцити та тканинні макрофаги. INF-γ синтезується активованими антигенспецифічними T-лімфоцитами (CD4+ Th1-типу) [2].

У сироватці крові хворих на ХП спостерігалось суттєве збільшення вмісту TNF-α порівняно з контролем. Для I стадії ХП воно складало 82 %, для II стадії — 96 %, а для III стадії — лише 59 %. Основною дією TNF-α є стимуляція ендотелію та макрофагів з наступним синтезом оксиду азоту, що призводить до стійкого порушення гемодинаміки, підвищення адгезії нейтрофілів до судинної стінки та їх міграція до тканин при запаленні й пошкодженні, підвищення проникності клітинних мембран. Цей цитокін здатний підвищувати синтез IL-6 та IL-8, що й спостерігалось в обстежуваних хворих.

Для вмісту INF-γ простежувалася інша динаміка, а саме достовірно значуще зниження в середньому на 39,5 % при I і II стадіях та 23 % при III стадії, порівняно з групою здорових. При тяжкому стані хворих рівень цього цитокіну був достовірно збільшеним порівняно з середнім перебігом ХП на 36,5 %.

Важливим показником гуморального імунітету є вміст імуноглобулінів класів A, M і G у сироватці крові. У хворих на ХП виявлено деякі зміни імуноглобулінового профілю (табл. 2).

Так, спостерігалось зниження вмісту Ig G у хворих з тяжким перебігом ХП на 43 % порівняно з контрольною групою, а також в середньому на 53 % порівняно з I і II стадіями. При цьому вміст Ig G при легкому та середньому перебігу хвороби практично не змінювався й дорівнював значенням контролю. У здорових людей Ig G перебувають у комплексі з антигеном та їхній кількісний вміст вказує на інтенсивність імунних реакцій, що постійно відбуваються в організмі. Імуноглобуліни цього класу є антитілами проти нейротоксинів, вірусів, грам-позитивних бактерій. Вони виконують роль активаторів системи комплементу, беруть участь у вторинній імунній відповіді та утворенні імунних комплексів.

При середньому та тяжкому перебігу ХП визначалось достовірне зниження вмісту Ig A відповідно на 31 % та 77 % порівняно з контролем. При цьому їх рівень був достовірно значущо нижчим й порівняно з легким (на 72 %) та середнім (на 66 %) ступенем тяжкості ХП. Зменшення концентрації Ig A свідчить про недостатність гуморального та місцевого імунітету, порушення синтезу або посилення їх катаболізму, а також абсорбцію на імунних комплексах.

Вміст Ig M при досліджуваних стадіях ХП практично не змінювався й дорівнював значенням контролю.

Отримані результати дозволяють припустити, що при ХП, особливо при тяжкому перебігу, можливо відбувається міграція Ig G і Ig A в зону патологічного процесу з подальшою фіксацією антитіл на ушкоджених тканинах. Зниження кількості Ig G укаже на виразну активацію імунних реакцій в організмі, яка значно послабляється в результаті надмірного ендотоксикозу в процесі захворювання. Наявність дисімуноглобулінемії дає підставу стверджувати, що пригнічення й виснаження факторів гуморального імунітету призводить до зниження імунологічної реактивності організму та диктує необхідність проведення імунокорегуючої та імуномодуючої терапії.

Оцінка цитокінового та імуноглобулінового профілів сироватки крові була проведена для пацієнтів з I стадією ХП у відсутності леводопатерапії, а з III стадією — за її наявності. Однак, група пацієнтів з II стадією ХП у цьому плані була гетерогенною. Тому, цікавим було простежити за змінами вмісту цитокінів та імуноглобулінів окремо за умов наявності та відсутності леводопатерапії (табл. 3).

Аналіз свідчив, що концентрації цитокінів та імуноглобулінів за умов наявності та відсутності леводопатерапії практично не змінювалися, за винятком вмісту TNF-α у другій підгрупі хворих, який статистично значущо відрізнявся від значення вмісту у першій підгрупі на 20 %. Порівняно з контролем динаміка змін досліджуваних показників у двох підгрупах була однаковою. Можна зробити висновок, що леводопатерапія не вносить суттєвого вкладу в нормалізацію цитокінового та імуноглобулінового профілів сироватки крові хворих на ХП.

Таблиця 3

Показники стану імунної системи у хворих II стадії хвороби Паркінсона в залежності від наявності та відсутності леводопатерапії (M ± m)

Показник	Контроль (n = 48)	Відсутність леводопатерапії (n = 32)	Наявність леводопатерапії (n = 63)
IL-1β	35,7 ± 4,2	86,7 ± 8,9*	92,1 ± 10,3*
IL-4	29,8 ± 3,7	53,8 ± 6,2*	58,5 ± 7,1*
IL-6	21,4 ± 2,9	47,6 ± 5,6*	42,9 ± 5,1*
IL-8	17,6 ± 1,6	28,4 ± 4,8*	35,6 ± 5,2*
TNF-α	5,31 ± 0,77	11,65 ± 1,28*	9,30 ± 1,18*
INF-γ	193,5 ± 22,4	107,7 ± 12,9*	111,3 ± 13,5*
Ig A	2,73 ± 0,45	1,90 ± 0,31*	1,85 ± 0,38*
Ig M	1,07 ± 0,31	1,14 ± 0,30	1,06 ± 0,29
Ig G	9,23 ± 1,27	11,08 ± 1,38	10,4 ± 1,26

Примітка: * — достовірність порівняно з контролем (p < 0,05), x — достовірність порівняно з відсутністю леводопатерапії (p < 0,05)

У цілому зміни імунологічного статусу хворих на ХП, на нашу думку, пов'язані з порушенням дофамінергічної регуляції функцій імунної системи та з процесами запалення в мікроглії головного мозку. Мікроглію розглядають останнім часом як ключовий тип клітин, що несуть відповідальність за розвиток нейродегенеративних процесів. Саме ці клітини є джерелом прозапальних цитокинів, активних форм кисню, ейкозаноїдів, що мають важливе значення як у запуску, так й у підтримці дистрофічного процесу в нервовій тканині [6]. Підвищення продукування прозапальних цитокинів IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α

клітинами як імунної системи, так й ЦНС, збільшення їх рівня в крові є одним з важливих імунологічних показників, що характеризують порушення функцій імунної системи при ХП. Розвиток цього захворювання супроводжується також зміною продукування протизапального цитокину IL-4. Підвищення його концентрації в сироватці крові, а також посилення продукування прозапальних цитокинів клітинами ЦНС та зниження рівня INF-γ супроводжується послабленням фізичної активності, рухової діяльності, втому, тобто симптомами, які характерні для ХП. На нашу думку, порушення нейроімунних взаємодій є одним з механізмів розвитку дисфункцій імунної системи при ХП. Слід враховувати також, що виявлений цитокіновий та імуноглобуліновий дисбаланс деякою мірою може бути пов'язаним з віковими особливостями імунної системи.

Список літератури

1. Рыбакина, Е. Г. Физиологическая роль интерлейкина 1 в механизмах развития стрессорной реакции / Е. Г. Рыбакина, Е. А. Корнева // Мед. академический журнал. — 2002. — Т. 2, № 2. — С. 4—17.
2. Казмірчук, В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця: Нова книга, 2006. — 528 с.
3. Клиническая иммунология : Руководство для врачей / под ред. Е. И. Соколова. — М.: Медицина, 1996. — 272 с.
4. Симбирцев, А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев. В кн.: Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1. — № 1. — С. 9—16.
5. Сапин, М. Р. Иммунная система человека / М. Р. Сапин, Л. Е. Этинген. — М.: Медицина, 1996. — 304 с.
6. Kim, Y. S. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease / Y. S. Kim, T. H. Joh // Exp. Mol. Med. — 2006. — Vol. 38(4). — P. 333—347.

Надійшла до редакції 17.11.2011 р.

И. В. Богданова

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков)

Цитокиновый и иммуноглобулиновый профили сыворотки крови больных болезнью Паркинсона

Определение показателей состояния иммунной системы при болезни Паркинсона (БП) является важным как для оценки тяжести течения заболевания, так и для выбора адекватной терапии.

Были оценены концентрации цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α, INF-γ и иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови больных БП с разной степенью тяжести.

Было выявлено повышение концентраций провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α. Увеличение их уровня в крови является одним из важных иммунологических показателей, характеризующих нарушения функций иммунной системы при БП. Развитие заболевания сопровождается также изменением продукции противовоспалительного цитокина IL-4. Повышение его концентрации в сыворотке крови, а также усиление продукции провоспалительных цитокинов и снижение уровня INF-γ сопровождается снижением физической активности, двигательной деятельности, утомляемостью, то есть симптомами, характерными для БП. Также у больных БП выявлена дисиммуноглобулинемия. Это дает основание предполагать, что подавление и истощение факторов гуморального иммунитета приводит к снижению иммунологической реактивности организма и определяет необходимость проведения иммунокорригирующей и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, иммунологические изменения.

I. V. Bogdanova

State Institution «The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine» (Kharkiv)

Cytokine and immunoglobuline wheys of blood serum of patients with Parkinson's disease

Determination of indexes of state of the immune system at Parkinson's disease is important both for the estimation of severity of course of disease and for the choice of adequate therapy.

The concentrations of cytokines IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, INF-γ and immunoglobulines A, M and G were examined in the blood serum of patients with Parkinson's disease with the different severity of course.

The increasing of concentrations of anti inflammatory cytokines IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, INF-γ was founded. The increasing of their level in blood is one of the important immunological indexes which is characterizing the violations of the immune system functions at Parkinson's disease. The development of disease is also accompanied by the changing of the production of anti inflammatory cytokines IL-4. An increasing of its concentration in the blood serum, and also strengthening of production of anti inflammatory cytokines and decline of level of INF-γ is accompanied by the decline of physical activity, motive activity, fatigue ability, that by symptoms is characteristic for Parkinson's disease. Also at patients with Parkinson's disease the dysimmunoglobulinemia was founded.

It gives us the background to suppose that over suppression and exhaustion of factors of humoral immunity brings to the decline of the immunological reactivity of organism and determines the necessity of carrying out of immunocorrective and immunomodulative therapies.

Key words: Parkinson's disease, immunological changes.