

Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта

И.Г. Жирнова, М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ю.Я. Варакин, Т.А. Болотова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Описан характер изменения фенотипического состава лимфоцитов крови, содержания IgG, IgA, IgM и фракционного состава иммунных комплексов у 41 больного в динамике острого периода ишемического инсульта (ИИ) (1–3 сутки, в 7 и 21 сутки); 31 больной артериальной гипертензией составили группу сравнения. В 1–3 сутки инсульта у больных обнаруживалась лимфопения с дефицитом CD3+, CD4+ и CD8+ клеток; у 33% больных – снижение содержания IgG. В 7 и 21 дни ИИ отмечена частичная положительная динамика изменений, однако у значительной части больных сохранялись признаки иммунодефицита со снижением числа CD8+ и показателя регуляторного индекса (РИ). Выявленные изменения трактуются с позиций иммунного ответа на острое стрессорное воздействие. Обсуждаются возможные механизмы участия иммунной системы в патогенезе ишемии мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фенотипирование лимфоцитов крови, гуморальный иммунитет, врожденный иммунитет

Исследования роли иммунной системы в патогенезе нарушений мозгового кровообращения (НМК), как известно, имеют более чем полувековую историю. Изучение роли иммунологической реактивности при локальной ишемии мозга было положено серией экспериментальных работ, выполненных в лаборатории под руководством академика РАМН И.В. Ганнушкиной [2, 4, 5, 6]. Полученные данные позволили установить влияние исходного иммунного статуса на характер изменения ткани мозга при его ишемии. Последующие работы, обобщающие данные экспериментальных и некоторых клинических исследований [7, 8, 20], позволили сформулировать концепцию, согласно которой развитие ишемического инсульта сопровождается сложным ответом нейроиммуноэндокринной системы. Каскад взаимосвязанных быстрых и отсроченных реакций при ишемии мозга представляет собой ответ единой стресс-реализующей системы, важным и необходимым компонентом которой являются иммунокомпетентные клетки и гуморальные факторы. Так, в частности, избыточный синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1β наряду с кортиколиберином играют ключевую роль в развитии стресс-реализующего процесса. К настоящему времени наиболее изучено, хотя далеко не полно, влияние гуморальных факторов (цитокинов, аутоантител к нейроспецифическим белкам, а также трофических факторов) на формирование ишемии мозга и последующее течение репаративных процессов. Высказано предположение о том, что и артериальная гипертензия (АГ) с длительным течением и повторными гипертоническими церебральными кризами в анамнезе также сопровождается продукцией аутоантител различной специфичности и формированием «предуготованности» нервной ткани к развитию инфарктов. Однако, по замечанию Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой [8], экстраполировать данные экспериментальных исследований на понимание клеточных механизмов ишемии при инсульте у человека следует с известной осторожностью. Несмотря на большое число работ по обозначенной проблеме, до сих пор мало клинических исследований с комплексной оценкой факторов клеточного и гуморального иммунитета и динамики показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ИИ. В литературе отсутствуют данные об изменении фенотипического состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, как

при ИИ, так и у больных с АГ. Остается открытым вопрос о возможности и условиях формирования у части больных, перенесших ИИ, вторичных иммунодефицитных состояний (ИД), хотя принципиальная вероятность их развития показана патофизиологами на экспериментальных моделях [14, 15].

Из всего сказанного следует актуальность исследований показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ИИ.

Цель работы – сравнительный анализ результатов комплексного исследования факторов клеточного и гуморального иммунитета у больных в остром периоде ИИ и больных с АГ.

Задачи исследования:

1. Выявление изменений фенотипического состава лимфоцитов крови (содержания основных субпопуляций, экспрессии активационных маркеров лимфоцитов), а также факторов гуморального иммунитета (содержание иммуноглобулинов – классы IgG, IgA, IgM и 3 фракций циркулирующих иммунных комплексов – ИК) у больных неосложненной формой АГ и в динамике острого периода ИИ.
2. Проведение сравнительного анализа характера иммунопатологических изменений, выявленных при ИИ и АГ, с комплексной оценкой иммунного статуса больных обследованных групп.

Материал и методы исследования

Обследовано 2 группы больных. Первую группу составил 41 пациент в остром периоде ИИ, в т.ч. – 23 мужчины и 18 женщин в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в каротидной системе в течение первых 48 час от момента появления неврологических симптомов. Исследования иммунного статуса выполнены в 1–3 сут, на 7 и 21 сут от начала инсульта. Вторую группу (группу сравнения) составил 31 больной с «неосложненной» формой АГ, в числе которых было 18 женщин и 13 мужчин. Средний возраст больных этой группы – 58 лет.

Диагностика ИИ и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, суточного мониторирования АД, офтальмологического исследования, ЭКГ, Эхо-КГ, клинического и биохимического анализов крови.

Диагноз АГ устанавливался на основе анамнестических данных, регистрации повышенных цифр АД (как при каузальных измерениях, так и при суточном мониторинговании АГ), результатах нейроофтальмологического обследования, Эхо-КГ (гипертрофия левого желудочка). Основанием для диагностики атеросклероза служили данные ДС МАГ (уплотнение и утолщение интимы сонных артерий, атеросклеротические бляшки), Эхо-КГ (фиброз аорты, аортального кольца и аортальных клапанов), нейроофтальмологического исследования.

Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических нарушений у большинства больных, были: АГ – у 20 больных, атеросклероз в сочетании с АГ – у 21 больного.

Во всех случаях в остром периоде инсульта выявлены инфаркты мозга супратенториальной локализации в бассейне артерий каротидной системы, соответствующие клинической симптоматике.

Определение степени выраженности неврологических нарушений проводилось по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Все больные, включенные в исследование, соответствовали группе средней степени тяжести. При поступлении больных тяжесть неврологической симптоматики составила 6 баллов в среднем по группе.

Фенотипирование лимфоцитов крови проводилось с помощью метода проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре фирмы Beckman Coulter EPICS XL. Использовалась цельная периферическая кровь больных. Для окрашивания клеток применяли 2 панели моноклональных антител (МКА), меченых FITC (флюоресцеина изотиоцианатом) и PE (фикоэритрином) к следующим маркерам: CD19, CD3, CD4, CD8, CD16+56, HLA-DR, CD25, CD95, CD45RA и CD45R0. Первые 5 перечисленных МКА позволяли определять основные субпопуляции лимфоцитов: В, Т, Т-хелперы, Т цитотоксические клетки, натуральные или естественные киллеры (НК). Для выявления дисбаланса в составе иммунорегуляторных субпопуляций определяли величину РИ, представляющего отношение процентного содержания субпопуляций фенотипов клеток CD4+/CD8+. Оставшиеся пять видов МКА использовались для выявления экспрессии разного типа активационных маркеров. Экспрессия CD25 выявляет активированные Т-клетки, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2; HLA-DR антиген присутствует на антигенпрезентирующих клетках и активированных клетках; CD95 или Fas антиген – на клетках, которые при взаимодействии с FasL опосредуют вступление клетки в апоптоз. Отношение фенотипов клеток, экспрессирующих маркеры CD45RA и CD45R0, использовали для оценки баланса наивных Т-хелперов и клеток «иммунологической памяти». Абсолютное количество клеток определяли с использованием данных гематологического анализа. Показатели фенотипического состава лимфоцитов больных сравнивали с данными их среднестатистического содержания в крови 362 взрослых условно здоровых лиц [3, 21].

Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию иммуноглобулинов G, A, M классов в сыворотке крови с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фракционный состав ИК исследовали в сыворотке крови с помощью преципитации комплексов антиген–антитело в 2%-, 3,75%- и 5,5%-ных растворах полиэтиленгликоля (мол. вес 6000) с последующей спектрофотометрией.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0 [19]. При ненормальном распределении описательную статистику количественных данных представляли в виде медианы значений нижнего и верхнего квартилей. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали Mann-Whitney *U* – тест и *t*-тест. Для вычисления различий частотного распределения качественных признаков при сравнении выборок использовали критерий Фишера. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли Wilcoxon *W* – тест.

Результаты исследования

При оценке результатов исследования иммунного статуса больных использовали референсные значения показателей, заложенные в программу цитометра в виде компьютерной нормы. В качестве таковых были использованы данные о среднестатистическом содержании основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови условно здоровых лиц. Данные соответствующих значений были заимствованы нами, как уже отмечалось, из докторской диссертации, выполненной С.В. Хайдуковым [21].

В группе больных АГ чаще всего отмечали снижение процентного, либо абсолютного количества НК клеток (соответственно у 52% и 20% больных), разнонаправленные изменения содержания цитотоксических CD8+ клеток и величины РИ. Среднее количество НК клеток по группе больных АГ в целом было на уровне нижней границы нормы.

На рис. 1 представлены данные частотного анализа распределения больных АГ с разнонаправленными изменениями субпопуляций лимфоцитов относительно их содержания в периферической крови условно здоровых лиц [21]. На графике приведены эти изменения, касающиеся как их процентного, так и абсолютного содержания. Кроме того, обнаружено повышение экспрессии всех исследованных в работе активационных маркеров лимфоцитов (CD25, CD95, CD45R0) у больных АГ.

Таким образом, у подавляющего числа больных АГ выявлены изменения показателей клеточного звена иммунитета, представленные дисбалансом субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток, и изменениями величины регуляторного индекса (РИ), чаще в виде его повышения. В сочетании с дефицитом НК клеток, повышением экспрессии активационных маркеров и уровня IgM, вероятно связанного с поликлональной активацией гуморального иммунитета, что может отражать развитие аутоиммунного процесса.

В острейшем периоде ИИ (1–3 сутки) изменения фенотипического состава лимфоцитов характеризовались гетерогенностью и большей выраженностью, выявляя признаки иммунной недостаточности с развитием общей лимфопении. Существенно возросло число больных с дефицитом

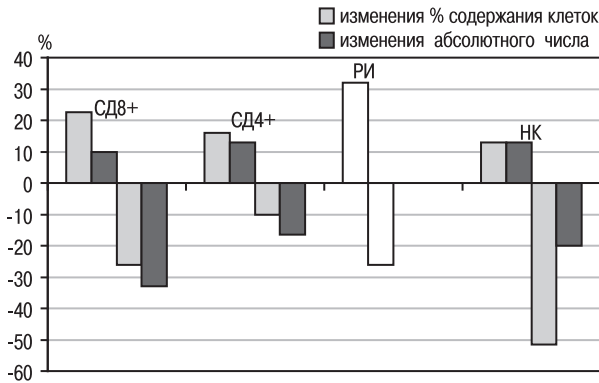


рис. 1: Частота и характер изменений в системе клеточного иммунитета в группе больных АГ.

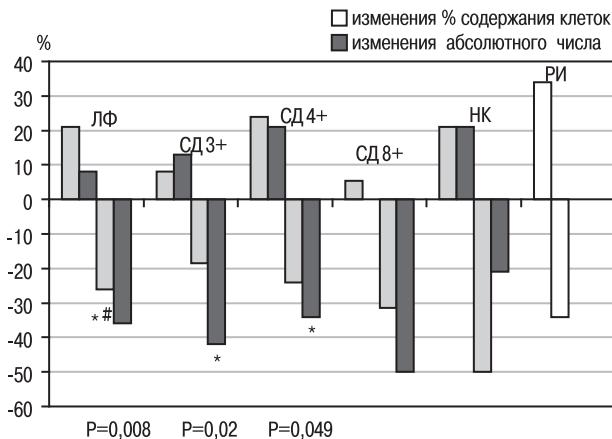


рис. 2: Частота и характер изменений фенотипического состава лимфоцитов у больных в острой стадии ИИ.

Примечание: статистически значимые различия частоты изменений в группах: * – по t – тесту; # – по U – тесту Mann-Whitney.

числа CD3+, CD4+ и CD8+ клеток. Данные о частоте и характере изменений фенотипического состава лимфоцитов крови у больных в острой стадии ИИ представлены на рис. 2.

Как следует из сравнения данных, представленных на рис. 1 и 2, в составе больных с ИИ существенно возросло число пациентов со сниженными показателями отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Нам представляется принципиально важным отметить разнонаправленный характер изменений общего содержания лейкоцитов и % лимфоцитов в крови больных с ИИ, выражающийся в значимом снижении относительного содержания лимфоцитов крови на фоне повышения общего содержания лейкоцитов. При этом истинный лейкоцитоз в группе больных ИИ развивался лишь в единичных случаях. Следует также заметить, что указанный тип изменений содержания лейко- и лимфоцитов крови в остром периоде инсульта оказался наиболее типичным и характерным по сравнению с изменениями других субпопуляций. О закономерном характере указанной динамики свидетельствовали данные статистического анализа. Из общего числа изученных параметров иммунитета (25 показателей) при сравнении всей группы больных ИИ с группой больных АГ выявленные изменения со статистически значимыми различиями в остром периоде ИИ были представлены лишь уже указан-

ными лейкоцитозом с лимфопенией и повышением содержания IgM. В отношении других показателей иммунитета обнаружился гетерогенный характер изменений с их большей или меньшей выраженностью. Картина изменений фенотипического состава лимфоцитов у больных в остром периоде ИИ по сравнению с АГ в целом дополнялась лабораторными проявлениями недостаточности клеточного звена иммунной системы в виде количественного дефицита популяций CD3+, CD4+ клеток, нарастанием дефицита CD8+ клеток.

Изменения гуморального иммунитета в группе больных ИИ в остром периоде, помимо повышения IgM, были представлены большим диапазоном (от 4,28 до 22,61 г/л) разнонаправленных отклонений содержания IgG без значимых различий его среднего уровня по сравнению с группой больных АГ. Вместе с тем, у 12 больных в остром периоде ИИ (что составило 33% от числа обследованных лиц) уровень IgG был значительно снижен (в диапазоне от 4,28 до 8,48 г/л), что можно расценивать как проявление иммунодефицитного состояния гуморального звена иммунитета.

Таким образом, для острейшего периода ИИ характерна дисрегуляция клеточного звена врожденного иммунитета с дисбалансом субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток, разнонаправленными изменениями показателя RI и содержания НК клеток. Общая картина изменений иммунного статуса у больных в остром периоде ИИ представлена лейкоцитозом с лимфопенией, сочетанием признаков дисрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что может predispose к развитию в постинсультном периоде осложнений, связанных как с иммунной недостаточностью, так и с аутоиммунными проявлениями.

При анализе данных динамического наблюдения за показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных на 7 и 21 сутки острого периода ИИ отмечена частичная редукция ряда изменений, характерных для острейшего периода инсульта. Уже на 7 сутки от начала инсульта отмечалась положительная динамика показателей фенотипического состава лимфоцитов с возрастанием % содержания лимфоцитов крови и количества CD4+ клеток, у части больных это сопровождалось повышением показателя RI. Вместе с тем, проявления дефицита субпопуляций НК клеток и особенно CD8+ клеток у значительной части больных сохранялись как на 7, так и 21 день постинсультного периода. Отклонения от нормальных значений показателя RI к 21 дню от начала инсульта сохранялись у 70% больных.

Данные, отражающие динамику наиболее характерных изменений фенотипического состава лимфоцитов в 7 и 21 сутки острого периода ИИ, представлены на рис. 3.

Оценка функциональной активности клеточного звена иммунитета, как отмечалось ранее, проведена на основании данных о численности субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих ряд активационных маркеров. Используемый в работе набор МКА позволял определять: 1) активированные Т-клетки, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2 (CD3+ CD25+); 2) Т-клетки с маркером «поздней» активации (CD3+, HLA-DR+); 3) клетки, несущие рецептор к CD 95 антигену – молекуле, опосредующей апоптоз. Кроме того, об активации клеток иммунной системы суди-

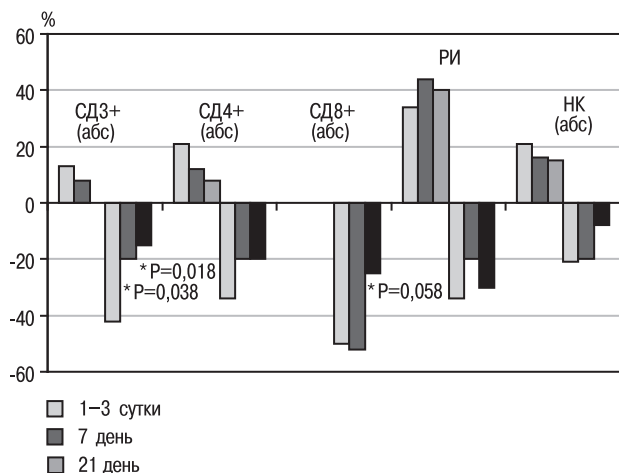


рис. 3: Динамика изменений фенотипического состава лимфоцитов в различные сроки острого периода (1–3 сутки, 7 и 21 дни) ишемического инсульта.

Примечание: статистически значимые различия частоты изменений в группе * – по t – тесту.

ли по показателю индекса отношения двух субпопуляций хелперов, известных как «наивный» фенотип (CD4+/CD45RA) и фенотип клеток «иммунологической памяти» – (CD4+/CD45R0). В условиях нормы, как известно, количество клеток наивного фенотипа в два раза превышает число клеток фенотипа CD4+/CD45R0 и индекс их отношения равен 2. Наконец, определяли малочисленную популяцию с фенотипом CD3+, CD16+, CD56+, известную как Т-НК клетки. Численность и функции этих клеток остаются малоизученными, однако предполагается их связь с аутоиммунными процессами; им отводится также важная регуляторная роль в продукции цитокинов.

Данные о динамике экспрессии активационных маркеров лимфоцитов у больных в разные сроки острой стадии инсульта представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, удалось отметить некоторую, хотя и не столь выраженную, но статистически значимую динамику экспрессии маркеров активации лимфоцитов в разные сроки острого постинсультного периода. Полученные результаты указывают на некоторое снижение содержания Т–НК и CD95+ клеток к концу острого периода инсульта. Однако у больных при этом сохраняется высокий уровень экспрессии всех изученных в работе маркеров

таблица 1: Показатели экспрессии маркеров активации лимфоцитов у больных в разные сроки острого периода ИИ.

	1–3 сутки Median {Quartile}	1 неделя Median {Quartile}	3 недели Median {Quartile}
Т–НК	8,0 [5,6; 12,5]	7,4[4,6; 11,25]	*7,15 [4,4; 8,9] P=0,04
CD95+	45,9 [40,3;53,4]	44,7 [37,8; 47,9]	*43,25 [36,8; 47,9] P=0,03
CD25+	33,0 [29,3;36,5]	31,6 [24,7; 38,4]	31,1 [28,2; 35,2]
CD45RA/RO	0,335 [0,18;0,49]	0,33 [0,18; 0,53]	0,33 [0,15; 0,45]
CD45RA/RO	0,335 [0,18;0,49]	6,25 [4,35; 8,55]	5,95 [3,65; 9,65]

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении данных в 1–3 сутки и на 21 день ИИ по критерию Вилкоксона.

активации по сравнению с их содержанием в крови практически здоровых лиц [3, 16, 22].

Так, содержание лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, у доноров составляет, по данным метода непрямой иммунофлюоресценции, 26,8+15,6%; по данным проточной цитометрии – 25–30% [16, 22]. В публикациях других авторов [9] приводятся данные о более низком содержании – 5–7% CD95+ клеток в крови практически здоровых лиц. Содержание клеток, экспрессирующих маркеры CD25, HLA-DR и маркеры Т–НК, в норме не превышает 5% [21]. Результаты наших исследований, как следует из данных табл. 1, свидетельствуют о значительном повышении экспрессии активационных маркеров лимфоцитов как в группе больных АГ, так и в группе ИИ.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило на клиническом материале впервые обнаружить и изучить характер изменений клеточного звена иммунной системы и некоторых показателей гуморального иммунитета у больных в остром периоде ишемического инсульта, а также у больных артериальной гипертонией. Описан гетерогенный характер этих изменений у больных АГ, а также более высокая степень выраженности и особенности иммунного статуса у больных в острейшей стадии ИИ.

Выявленные изменения иммунной системы у больных АГ следует рассматривать как результат хронической активации нейроиммуноэндокринной стресс-реализирующей системы. Роль эмоциональных стрессоров при гипертонической болезни признается давно (Г.Ф. Ланг, 1950). К настоящему времени доказана необходимость совместного участия стимуляции эмоциогенных центров и активации секреции надпочечниками катехоламинов и глюкокортикоидов для развития АГ. При этом, по данным М.Г. Пшенниковой, стимуляция эмоциогенных центров связывается с развитием транзиторной фазы АГ, включение же гормонов надпочечников связано с усилением тонического влияния на сосудосуживающие центры продолговатого мозга и переходом в стадию устойчивой АГ. Важную роль в стрессорном повышении АД отводят генетической предрасположенности. Ярким примером этого является линия крыс с наследственной спонтанной гипертонией (линия SHR). Выявленные нами изменения иммунореактивности в группе больных АГ, вероятно, отражают активирующее влияние на иммунную систему гуморальных факторов симпатической системы. Однако у отдельных больных, даже в этой группе, вследствие более тяжелых или длительных стрессорных воздействий возможно развитие иммунодефицитных эпизодов.

Выявленные нами изменения иммунной системы у больных в остром периоде ИИ являются примером нейроиммунного взаимодействия в ответ на острое стрессорное воздействие. Как уже упоминалось выше, согласно современным представлениям, развитие церебральной ишемии сопровождается комплексом взаимосвязанных реактивных процессов в нейроиммуноэндокринной системе. Обнаруженная нами в острейшей стадии ИИ реакция клеток крови с лимфопенией на фоне повышения лейкоцитов крови описана в виде типичного ответа иммунной системы при экспериментальных стрессорных воздействиях [17]. Установлен и механизм развития этой реакции, связанный с активацией гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы, сопровож-

дающийся усиленной миграцией лимфоидных клеток в костный мозг, что увеличивает его иммунокомпетентность и создает состояние повышенной «готовности» к иммунному ответу и участию в регуляции процессов регенерации. В экспериментальных работах показано также изменение при стрессе активности НК-клеток, осуществляющих контроль антигенного гомеостаза, а также изменение отношения субпопуляций Т-хелперов/ Т-супрессоров. В настоящей статье нет возможности останавливаться более подробно на сложной и все еще мало изученной проблеме нейроиммунных взаимодействий при различных видах патологии. На сегодняшний день важно признать факт, что тяжелые и длительные стресс-реакции сопряжены с возможностью угнетения иммунной системы вплоть до развития иммунодефицитного состояния (ИДС). С другой стороны, предполагается также, что длительные стрессорные воздействия могут приводить к «поломкам» и дизрегуляции в иммунной системе, способствуя развитию или обострению течения иммунопатологических процессов.

Наконец, в свете исследований последних лет можно предположить еще один механизм вовлечения иммунной системы в патологический процесс при ИИ, связанный с системой Toll-подобных рецепторов (TLR). Рецепторы этого типа представлены преимущественно на клетках, относящихся к системе врожденного иммунитета. Их активация инициирует секрецию провоспалительных цитокинов [18]. Было установлено, что неметилированные фрагменты ДНК плазмы, обогащенные CpG динуклеотидами, могут оказывать стимулирующие эффекты на иммунные клетки. В единичных экспериментальных работах [2, 6, 10, 11] получены данные о влиянии эндогенной ДНК на активность TLR 9 типа. В этой связи представляют большой интерес опубликованные И.В. Ганнушкиной [5] данные о том, что короткие фрагменты ДНК, включая даже олигонуклеомы, обнаруживаются в 100% случаев при тяжелом течении инсульта или появлении соматических осложнений в остром периоде инсульта. Исходя из приведенных данных, можно высказать гипотезу о возможности

вовлечения в патогенез острых НМК компонентов плазменной ДНК на TLR 9 типа клеток иммунной системы. Исследования TLRs и их эндогенных лигандов стало источником дополнений и пересмотра прежних представлений о патогенезе атеросклероза [1, 12, 13]. Получены некоторые данные, свидетельствующие об иницирующей роли воспаления в развитии атеросклеротического процесса. В качестве экзо- и эндогенных лигандов, иницирующих атеросклеротическое воспаление, рассматриваются хламидийная и *E. coli* инфекции; в качестве аутоантигенов могут выступать также белки теплового шока. Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в сложный комплекс нейроиммуноэндокринных реакций, участвующих в ишемии мозга и реализующихся посредством различных механизмов. Многокомпонентность механизма вовлечения иммунной системы в патогенез ишемии мозга объясняет гетерогенный характер изменений различных показателей клеточного и гуморального иммунитета при ИИ. В основе гетерогенности иммунологических изменений лежит, по-видимому, ряд факторов, в т.ч. хорошо известные генетические особенности иммунологической реактивности на стрессорные воздействия. Выяснение роли и влияния различных факторов на характер и степень выраженности изменений иммунитета при ИИ требует проведения более детальных клинико-иммунологических сопоставлений. В неврологической клинике при оценке иммунитета очевидна необходимость учета механизмов развития и подтипов ИИ, величины инфаркта мозга и его локализации, латерализации изменений.

В заключение следует подчеркнуть необходимость учета полученных в работе данных о развитии у больных в остром периоде ИИ иммунодепрессии в качестве важнейшего фактора повышения восприимчивости этих больных к развитию инфекционных осложнений. Оценка базовых параметров иммунной системы больных ИИ в динамике имеет практическое значение в комплексе профилактических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Байракова А.Л., Варопаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. Роль и биологическое значение ТОЛЛ-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. Вестник Российской АМН, 2008; 1: 45–54.
2. Владимиров В.Г., Васильева И.Н., Шарова Л.А. Внеклеточная ДНК и ее значение для современной медицины. Клиническая медицина и патофизиология. 1998; 1(2): 110–119.
3. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. Под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. Челябинск, 2008: 134–195.
4. Ганнушкина И.В. Аспекты дизрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Дизрегуляторная патология. Под ред. Крыжановского Г.Н. М.: Медицина, 2002: 260–293.
5. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005: 18–40.
6. Ганнушкина И.В., Антелава А.Л., Вейко Н.Н. Гидродинамическая (не генетическая) эффективность разных форм ДНК. Патол. физиол. и экспер. терапия. 2000; 4: 3–5.
7. Гусев Е.И. Основные механизмы острой церебральной ишемии. Мозг: теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003: 139–157.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Клеточные реакции, связанные с острой фокальной ишемией мозга. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 27–33.
9. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Методы оценки иммунного статуса. Иммунология для врача. СПб, 1998: 108–154.
10. Конова И.Л., Камелькова Л.В., Вейко Н.Н. и др. Иммуностимулирующее действие транскрибируемой области рибосомных повторов ДНК, циркулирующей в плазме/сыворотке крови больных с нарушениями мозгового кровообращения. В сб.: Нейроиммунология. Мат-лы 16 Всероссийской конф. «Нейроиммунология», «нейроимидж» и научно-практическая конф. неврологов. СПб, 23–26 мая; 2007; 5(2): 64.
11. Костюк С.В. Фрагменты рибосомных генов человека в составе внеклеточной ДНК — факторы стресс-сигнализации. Автореферат дис. ...к-та мед. наук. М, 2007.
12. Костюк С.В., Алексеева А.Ю., Конькова М.С. и др. Внеклеточная ДНК влияет на функциональную активность клеток эндотелия. Медицинская генетика, 2010; 1: 38–46.
13. Костюк С.В., Смирнова Т.Д., Ефремова Л.В. и др. Увеличение экспрессии iNOS в эндотелиальных клетках человека при длительном культивировании с фрагментами внеклеточной ДНК. Булл. Экспер. биол. мед. 2010; 149 (2): 151–155.

14. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.: Медицина, 2002: 96.
15. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Медицина, 2003: 282.
16. Полосухина Е.Р., Заботина Т.Н., Шишкин Ю.В. и др. Получение и характеристика моноклональных антител IСО-160 против антигена CD95 (Fas/APO1), опосредующего апоптоз. Бюлл. Экспер. биол. мед. 1998; 125(6): 670–673.
17. Пшенникова М.Г. Лекция 5. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Актуальные проблемы патофизиологии: Избранные лекции. Под ред. Мороза Б.Б. М.: Медицина, 2001: 220–353.

18. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 2006: 315.
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2003: 305.
20. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Концепция дизрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта. В сб.: IX Всерос. съезда неврологов. М.: 2006: 489.
21. Хайдуков С.И. Многоцветный анализ в проточной цитометрии для медико-биологических исследований. Дис. на соискание уч. степени докт. биол. наук. СПб, 2008.
22. Baryshnikov A.Yu., Polosukhina E.R., Zabolina T.N. et al. Fas (APO-1/CD95) Antigen: New Activation Marker for Evaluation of the Immune Status. Russian J. Immunol. 1997; 2 (2): 116–120.

Immunological changes in acute ischemic stroke

I.G. Zhirnova, M.Ju. Maximova, L.V. Komelkova, Yu.Ja. Varakin, T.A. Bolotova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: ischemic stroke, lymphocytes phenotyping, humoral immunity, innate immunity

The pattern of changes of cellular and humoral immunity were studied in 41 patients with acute ischemic stroke with assessment on 1st–3rd, 7th, 21st days. Control group included 31 patients with arterial hypertension. At 1st–3rd days of stroke lymphopenia-deficient CD3+, CD4+ and CD8+ cells was detected, in 33% of patients the reduction of IgG was found. On Day 7 and Day 21 some positive changes were noted, however, in large pro-

portion of patients symptoms of immunodeficiency with reduction in the number of CD8+ and RI index remained. These findings suggest that the immune status of patients in acute stroke is consistent with response on acute stress. The mechanisms of immune system involvement in pathogenesis of acute stroke are discussed.

Контактный адрес: Жирнова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: centr@neurology.ru;

Максимова М.Ю. – гл. науч. сотр. 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Комелькова Л.В. – ст. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБУ «НЦН» РАМН;

Варакин Ю.Я. – руководитель лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Болотова Т.А. – врач-невролог 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.