

УДК 616.831-005

Б. Адильбекова (PhD)¹, Д. Садыкова (к.м.н.)¹, Ж. Мырзабай¹, А. Омиркул¹, А. Адирахан¹, Ж. Мамиров¹, Е.Б. Адильбеков²

¹Кафедра внутренних болезней №2, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

²АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

АУТОИММУННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В настоящее время появляется все больше утверждений о том, что аутоиммунные факторы вовлечены во многие механизмы этио-патологии инсультов. В данном литературном обзоре мы даем объяснение и связь этих ролей. Системный воспалительный профиль может критически изменить реакцию ишемической травмы головного мозга. Мы также подчеркиваем необходимость в моделях инсультов вовлечение основного системного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз, хемокин, интерлейкин, нейтрофиллы, инсульт, системное воспаление.

Системное воспаление и инсульт

Инсульт является наиболее тяжелой и распространенной формой острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и основной причиной смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах [1-4].

Большинство пациентов с инсультом имеют сопутствующие заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, диабет или инфекционные заболевания, которые могут быть активно вовлечены в развитие инсульта [1]. Увеличение заболеваемости в категории болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением и сахарным диабетом (СД) в данном случае может трактоваться как положительное, т.е. улучшение ранней диагностики (выявляемости) больных с артериальной гипертензией и СД на уровне ПМСП, благодаря внедрению скрининговых осмотров взрослого населения, направленных на раннее выявление и предупреждение болезней систем кровообращения [1]. Общей чертой этих условий является их ассоциация с повышенным системным воспалительным статусом. Показатели степени системного воспаления, такие как повышенный уровень СРБ (С-реактивный белок) в крови и повышенный уровень лейкоцитов рассчитывают, прогнозируют риск инсульта, хотя и не доказывают причинно-следственную связь, но поддерживают общую

связь между системным воспалением и восприимчивостью к инсульту [2].

Атеротромбоз является основной причиной инсульта [3], и в настоящее время признано то, что воспаление имеет решающее значение для начала, развития и разрыва атеросклеротических бляшек [4]. Иммуные клетки, такие как макрофаги и Т-лимфоциты, секретируют множества медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины, свободные радикалы и протеазы, которые в конечном итоге способствуют разрыву бляшек и тромбозу [5].

В дополнение к основному сосудистому заболеванию существуют убедительные доказательства того, что несосудистые периферические воспалительные явления могут изменять восприимчивость к инсульту и, возможно, вызывать цереброваскулярные изменения. Острая бактериальная инфекция, в основном влияет на дыхательные или мочевыводящие пути, и значительно увеличивает риск инсульта [6], особенно в первые несколько дней после заражения [7].

Воспаление является одним из ключевых патофизиологических моментов церебральной ишемии, лежащей в основе развития ишемии мозга, сопровождающей ишемический инсульт и другие виды церебральной патологии [6, 8-10]. Возрастает количество данных о том, что вялотекущий воспалительный процесс, идентифицируемый,



в частности, по повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, является дополнительным фактором риска развития инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Воспалительные механизмы играют важную роль в патогенезе инсульта даже в отсутствие атеросклеротической патологии, например, в педиатрической практике.

На сегодняшний день представляет большой интерес изучение аутоиммунных факторов в патогенезе инсульта, учитывая исключительную чувствительность иммунной системы к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды организма [10]. Если аутоиммунные процессы, связанные с атеросклеротической этиологией инфаркта миокарда, хорошо изучены и выявлены антигены, ответственные за их развитие [10-11], то исследования, относящиеся к изучению аутоиммунных процессов при инсульте, особенно обусловленных нарушением функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), находятся на начальной стадии своего развития. Установлено, что осадка комплекса антиген-антитело в виде циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [11] на внутренней поверхности сосудов является пусковым механизмом процессов, приводящих к развитию патологических изменений сосудистой стенки, что в последующем приводит к повреждению целостности эндотелия и появлению возможности контакта тромбоцитов с подлежащим слоем коллагена [12]. При этом иммунные комплексы в зависимости от их характеристик (качественных и количественных) могут разнопланово формировать иммунный ответ, вследствие чего либо сохраняется физиологический уровень ЦИК, либо усиливается их образование с развитием патологических реакций, в том числе на уровне сосудистой стенки [13].

Когда липопротеины низкой плотности (ЛПНП) накапливаются в стенке артерии, они окисляются и фагоцитируются макрофагами, в результате чего образуются так называемые пенные клетки. Окисленные ЛПНП способны оказывать провоспалительные эффекты. Они проявляют хемотаксический эффект, а также стимулируют экспрессию макрофагального колониестимулирующего фактора и MCP-1, синтезируемых эндотелиоцитами [14]. Также окисленные ЛПНП повышают синтез молекул адгезии на эндотелии, что способствует трансмиграции моноцитов в атероматозные участки сосудистой стенки [15].

Однако, какие именно механизмы запускают процесс лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и диапедеза воспалительных клеток в изначально интактную невоспаленную сосудистую стенку, остается до конца не выясненным. Тем не менее, определенную роль в этом процессе может играть эндотелиальная дисфункция [16].

Место соотношения эндотелиоцитов и воспалительных клеток в патогенезе инсульта была доказана в экспериментах на трансгенных гипертензивных предрасположенных к инсульту лабораторных крысах. При повторном введении интраназально лабораторным животным Е-селектина – фактора, экспрессируемого активированным эндотелием, стимулировало толерантность Т-лимфоцитов к этому фактору и усугубляло развитие ранних воспалительных изменений в периваскулярном пространстве, результатом чего явилось достоверное снижение частоты разных инсультов, причем как ишемических, так и геморрагических [16, 17]. Факторы хемотаксиса, такие как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1) и MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок-1 α), экспрессируются не только на эндотелиальной, но и на паренхиматозной поверхности мозговых микрососудов.

Данные факторы могут высвобождаться резидентными глиальными клетками и перебираться к сосудистым рецепторам эндотелии. Хемотаксические факторы и субстраты, опосредующие лейкоцитарную адгезию, осуществляют хемотаксис и трансмиграцию клеток через гематоэнцефалический барьер в субэндотелиальное/периваскулярное пространство. Попав в околососудистое пространство ткани мозга, воспалительные клетки оказывают значительное влияние на функционирование эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток, высвобождая различные факторы роста и протеолитические субстанции в ответ на различные системные воздействия [17, 18].

Селектины представляют собой семейство трех типов белков клеточной поверхности, специализирующихся на эндотелии сосудов (Е-селектин и Р-селектин), лейкоцитах (L-селектин) и тромбоцитах (P-селектин) [19]. Е-селектин и Р-селектин в основном участвуют в свертывании и рекрутировании лейкоцитов на ранней стадии активации, тогда как L-селектин играет ключевую роль в нестимулированных лейкоцитах [19, 20]. В исследованиях на животных блокирование или торможение Р-селектина или Е-селектина снижало



повреждение головного мозга и улучшало неврологическую функцию, тогда как активация Р-селектина или Е-селектина способствовало ишемическому воспалению и повреждению головного мозга, интересно, что блокирование Р-селектина также снижает выживаемость. Причины этих парадоксальных результатов могут быть связаны с различиями между очаговыми и глобальными ишемическими моделями. Е-селектин связан с повышенным риском развития ишемического инсульта [21].

Из различных типов лейкоцитов нейтрофилы одними из первых проникают в ишемический мозг (от 30 минут до нескольких часов очаговой церебральной ишемии), достигают пика раньше (1-3 дни), а затем быстро исчезают или уменьшаются со временем. Проникающие нейтрофилы способствуют воспалению и повреждению головного мозга, высвобождая ряд провоспалительных медиаторов, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и матричные металлопротеиназы (MMP) [22], которые хранятся в гранулах и везикулах нейтрофилов. Нейтрофилы могут играть важную роль при инсульте, поскольку иммуноистощение нейтрофилов или ингибирование антителами инфильтрации нейтрофилов может значительно снизить ишемическое повреждение головного мозга и улучшить неврологический исход.

Моноциты и макрофаги играют двойную функцию в патогенезе инсульта из-за экспрессии про- и провоспалительных медиаторов. Моноциты крови делятся как минимум на два подтипа, а именно: «противовоспалительные» (Ly-6Chigh / CCR2+) и «провоспалительные» (Ly-6Clow / CCR2-) субпопуляции [23, 24]. «Провоспалительные» моноциты проявляют противовоспалительное свойство за счет экспрессии противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10 (IL-10). Напротив, «противовоспалительные» проявляют провоспалительное свойство за счет экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и фактор некроза опухоли (TNF- α) [25]. Во время церебральной ишемии моноциты периферической крови мигрируют в ишемические ткани мозга, где они созревают в различные типы микроглиа- и макрофагоподобных клеток или дендритных клеток [18-19, 26]. Тем не менее, точная роль инфильтрирующих моноцитов в острой ишемической травме головного мозга и восстановлении после инсульта еще предстоит выяснить. Макрофаги также подразделяются на два подтипа:

воспалительные M1 и противовоспалительные M2 макрофаги. Макрофаги M1 проявляют воспалительные свойства, продуцируя медиаторы воспаления, такие как IL-1 β , TNF- α и хемокины (например, MCP-1, MIP-1 α), тогда как макрофаги M2 проявляют противовоспалительные свойства, продуцируя противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)

Лимфоциты играют комплексную роль в патогенезе ишемического инсульта. Существует много подтипов лимфоцитов, и несколько подтипов Т-клеток вовлечены в патогенез ишемического инсульта [27, 28]. В последние годы все больше исследований было посвящено роли специфических подтипов Т-клеток в ишемическом инсульте. Тем не менее, время хода рекрутирования различных подтипов Т-клеток в ишемический мозг остается в значительной степени неопределенным. Недавние исследования подтверждают важность CD4+, CD8+ Т-клеток и $\gamma\delta$ Т-клеток в патогенезе ишемического инсульта [29]. Эти подтипы Т-клеток играют злокачественную роль при инсульте, продуцируя провоспалительные цитокины (например, IFN- γ и IL-17), тогда как клетки Treg (CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg-клетки), по-видимому, играют доброкачественную роль, продуцируя противовоспалительные цитокины (например, Ил-10).

Клетки моноцитарно-макрофагального ряда, а также Т-лимфоциты индуцируют развитие локального воспалительного статуса сосудистого сегмента, продуцируя медиаторы воспаления и ростовые факторы, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерфероны, трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β) [29]. Некоторые из этих медиаторов способствуют дальнейшему развитию воспалительного процесса и прокоагулянтного статуса, повышая экспрессию эндотелиальных молекул адгезии (Е-селектина и др.) и прокоагулянтов (например, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1) и снижая при этом экспрессию тромбомодулина и активатора тканевого плазминогена. Все вышеописанные ранние воспалительные изменения в наибольшей степени характерны для сосудов мелкого и среднего калибра. Помимо этого имеются сообщения о повышении в плазме уровней растворимых молекул адгезии (sICAM-1, sE-селектина) как при атеросклерозе крупных интракраниальных сосудов, так и при патологии сосудов мелкого калибра (сосудистой подкорковой энцефалопатии) [30].



Как уже было сказано выше, воспаление не только предрасполагает к развитию инсульта, но и влияет на степень повреждения мозга в том случае, когда инсульт уже произошел и достоверно как в отношении ишемических инсультов, так и геморрагических. Острая гипоксия мозговой ткани сопровождается миграцией лейкоцитов в зону повреждения и активацией клеток микроглии [31, 32]. Результаты, полученные в экспериментах на животных, а также в клинических исследованиях, демонстрируют, что воспалительные и иммунные взаимодействия на внутренней поверхности капилляров мозга играют огромную роль в патогенезе ишемического повреждения мозговой ткани [33, 34].

После артериальной окклюзии возрастает продукция макрофагами воспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), «заставляющих» эндотелиальные клетки усиленно экспрессировать молекулы адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1-го типа, Р-селектин и Е-селектин, и способствующих прилипанию лейкоцитов к стенке сосуда и миграции их в ишемизированную ткань мозга. Картину воспалительного ответа в остром периоде инсульта дополняет повышение в плазме крови концентрации ФНО- α – цитокина с ярко выраженными провоспалительными свойствами [35]. ФНО- α мощный провоспалительный цитокин, активируется в головном мозге как после постоянной, так и временной артериальной окклюзии. Его экспрессия первоначально увеличивается через 1–3 ч после начала ишемической болезни, а затем имеет второй пик через 24–36 ч [36]. ФНО- α управляет плеiotропными функциями при ишемической травме головного мозга. Увеличение ФНО- α в мозге до инсульта усиливает повреждение головного мозга, а блокирование ФНО- α снижает ишемическое повреждение головного мозга. Однако ФНО- α также участвует в нейропротективных механизмах ишемического повреждения головного мозга [36, 37]. Предварительное воздействие на культивируемые нейроны ФНО- α вызывало защиту от гипоксического повреждения, а ингибирование ФНО- α в клетках, предварительно обработанных гипоксией, устраняло толерантное состояние [37, 38]. СРБ, концентрация которого возрастает в крови больных уже в первые часы после острой церебральной ишемии, запускает активацию системы комплемента по классическому пути, что также способствует развитию воспаления в ишемизированной зоне и увеличению размера ИМ [23, 39].

Другой важный механизм, с помощью которого системное воспаление вносит вклад в патогенез ишемического инсульта, может быть связан с церебральной микрососудистой дисфункцией. Хорошо известно, что структура и функция церебрального микроциркуляторного русла может быть глубоко изменено после ишемического инсульта [40]. Разнообразные реакции микроциркуляторного русла на инсульт включают усиление окислительного стресса, активацию эндотелиальных клеток головного мозга, взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелиальными клетками в микроциркуляторном русле мозга и образование тромба в сосудах головного мозга, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и геморрагической трансформации. Эти церебральные микрососудистые реакции могут ухудшаться из-за ранее существовавшей инфекции или системного воспаления. Было показано, что системное воспаление вызывало изменение кинетики разрушения гематоэнцефалического барьера за счет превращения переходного процесса в устойчивое, разрушение белка плотного соединения, клаудина-5, а также заметно усугубленное разрушение цереброваскулярного базального белка ламина, коллагена-IV, после экспериментального инсульта у мышей [40–42].

Кроме того, хроническое системное воспаление при ревматоидном артрите по своим механизмам связано с развитием атеросклероза сосудов, артериальной гипертонии. По результатам больших статистических данных, у больных РА гораздо быстрее развиваются обменные нарушения холестерина, появляются атеросклеротические бляшки, резко повышается риск тяжелых сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта.

Холестерин является одним из факторов, активирующих моноциты (при атеросклерозе холестерин накапливается в моноцитах в процессе их превращения в тканевые макрофаги и затем в пенные клетки); в ряде исследований был показан союз гиперхолестеринемии с активацией воспалительных клеток и эндотелия сосудов [43, 44].

Среди аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, сопровождающийся системным васкулитом, наиболее высокий риск развития инсульта отмечается при системной красной волчанке (СКВ), он превышает популяционный в 2–3 раза [45, 46]. Развитие инсульта при СКВ сопряжено с наличием как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска: мужского пола, молодого возраста, отягощенного по сердечно-сосудистым

заболеваниям семейного анамнеза, артериальной гипертензии, курения, диабета, гиперлипидемии, нейролюпуса, поражения клапанов сердца, серозитов, снижения активности комплемента, выявления аутоантител, приема азатиоприна [47]. Особую важность в механизме ряда нейropsychических симптомов и, в частности, инсульта при СКВ принадлежит антифосфолипидным антителам (аФЛ) [48-50]. аФЛ — это гетерогенная популяция антител, из которых три группы — волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 (анти- $\beta 2$ -ГП1) — включены в перечень диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), проявляющегося венозным и/или артериальным тромбозом и/или рецидивирующим синдромом потери плода. Таким образом, АФС представляет собой приобретенную аутоиммунную тромбофилию, которая нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто с СКВ.

Вывод

Аутоиммунное воспаление играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта и других форм ишемической травмы головного мозга. Появляется все больше свидетельств того, что воспалительный ответ усугубляет вторичное повреждение головного мозга в острой стадии инсульта. В результате мы приходим к пониманию того, что механизм развития инсульта в определенной степени связан с индукцией воспалительных и протромботических процессов в артериальном сосудистом русле. Степень тяжести системной воспалительной реакции увеличивают риск развития осложнения воспалительного характера, а также развитие инсульта. Ишемический инсульт сопровождается изменениями в системе нейтрофильных фагоцитов с образованием реакционноспособных активных форм кислорода и нарушением в цитокиновом статусе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hankey G.J. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke What Is Their Potential? // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 2181–2188.
2. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1999. – 19. – P. 819–834.
3. Samson Y., Lapergue B., Hosseini H. Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives // *Rev Neurol*. – 2005. – 161. – P. 1177–1182.
4. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2019. - №2 (спец выпуск). – P. 8-21.
5. Yilmaz G., Granger D.N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke // *Neurol Res*. – 2008. – 30. – P. 783–793.
6. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol*. – 2008. – 7. – P. 341–353.
7. McColl B.W., Allan S.M., Rothwell N.J. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke // *Neurosci*. – 2009. – 158. – P. 1049–1061.
8. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // *J Leukoc Biol*. – 2010. – 87. – P. 779–89.
9. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nat Med*. – 2011. – 17. – P. 796–808.
10. Hallenbeck J.M. Significance of the inflammatory response in brain ischemia // *Acta Neurochir Suppl*. – 1996. – 66. – P. 27–31.
11. Chopp M., Li Y., Jiang N., Zhang R.L., Probst J. Antibodies against adhesion molecules reduce apoptosis after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1996. – 16. – P. 578–584.
12. Connolly E.S. Jr, Winfree C.J., Prestigiacomo C.J., Kim S.C., et al. Exacerbation of cerebral injury in mice that express the P-selectin gene: identification of P-selectin blockade as a new target for the treatment of stroke // *Circ Res*. – 1997. – 81. – P. 304–310.
13. Garau A., Bertini R., Colotta F., Casilli F., et al. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia // *Cytokine*. – 2005. – 30. – P. 125–131.
14. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., et al. An early and sustained peripheral in-



- flammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – 139. – P. 93–101.
15. Tanaka R., Komine-Kobayashi M., Mochizuki H., Yamada M., et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia // *Neurosci.* – 2003. – 117. – P. 531–539.
 16. Spencer S.J., Mouihate A., Pittman Q.J. Peripheral inflammation exacerbates damage after global ischemia independently of temperature and acute brain inflammation // *Stroke.* – 2007. – 38. – P. 1570–1577.
 17. Lehnardt S., Massillon L., Follett P., Jensen F.E., et al: Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – 100. – P. 8514–8519.
 18. Xue M., Del Bigio M.R. Immune pre-activation exacerbates hemorrhagic brain injury in immature mouse brain // *J Neuroimmunol.* – 2005a. – 165. – P. 75–82.
 19. Nguyen M.D., D'Aigle T., Gowing G., Julien J.P., Rivest S. Exacerbation of motor neuron disease by chronic stimulation of innate immunity in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurosci.* – 2004. – 24. – P. 1340–1349.
 20. Bargatze R.F., Kurk S., Butcher E.C., Jutila M.A. Neutrophils roll on adherent neutrophils bound to cytokine induced endothelial cells via L-selectin on the rolling cells // *J Exp Med.* – 1994. – 180. – P. 1785–1792.
 21. Moore K.L., Eaton S.F., Lyons D.E., Lichenstein H.S., Cummings R.D., McEver R.P. The P-selectin glycoprotein ligand from human neutrophils displays sialylated, fucosylated, O-linked poly-N-acetyl-lactosamine // *J. Biol. Chem.* – 1994. – 269. – P. 23318–23327.
 22. Konsman J.P., Drukarch B., Van Dam A.M. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – 112. – P. 1–25.
 23. Shigematsu T., Wolf R.E., Granger D.N. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion // *Microcirculation.* – 2002. – 9 (2). – P.99–109.
 24. Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B., Vera-Badillo F.E., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // *Journal of National Cancer Institute.* – 2014. – 29. – P. 106(6).
 25. Watt D.G., Horgan P.G., McMillan D.C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review // *Surgery.* – 2015. – 157(2). – P. 362–380.
 26. Wang I.K., Muo C.H., Chang Y.C., Liang C.C., et al. Risks, subtypes, and hospitalization costs of stroke among patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study in Taiwan // *J Rheumatol.* – 2012. – 39(8). – P. 1611–1618.
 27. Fernández-Nebro A., Rúa-Figueroa Í., López-Longo F.J., Galindo-Izquierdo M., et al. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – 94(29). – P. e1183.
 28. Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P., et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – 22(11). – P. 1435–1441.
 29. Benveniste E.N. Cytokine actions in the central nervous system // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 1998. – 9. – P. 259–275.
 30. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – 1813. – P. 878–888.
 31. Krakauer J.W. The complex dynamics of stroke onset and progression // *Curr Opin Neurol.* – 2007. – 20. – P. 47–50.
 32. Che X., Ye W., Panga L., Wu D.C., Yang G.Y. Monocyte chemoattractant protein-1 expressed in neurons and astrocytes during focal ischemia in mice // *Brain Res.* – 2001. – 902. – P. 171–177.
 33. Lefer D.J., Granger D.N. Monocyte rolling in early atherogenesis: vital role in lesion development // *Circ. Res.* – 1999. – Vol.84. – P.1353–1355.
 34. Lehtonen-Smeds E.M.P., Mäyränpää M., Lindberg P.J., Soenne L., et al. Carotid plaque mast cells associate with atherogenic serum lipids, high-grade carotid stenosis and symptomatic artery disease // *Cerebrovasc Dis.* – 2005. – 19. – P. 291–301.
 35. Meng C.Q. Atherosclerosis is an inflammatory disorder after all // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P. 93–102.
 36. Nakase T., Yamazaki T., Ogura N., Suzuki A., Nagata K. The impact of inflammation on the

- pathogenesis and prognosis of ischemic stroke // *J Neurol Sci.* – 2008. – 271. – P. 104-109.
37. Patti G., Melfi R., Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences // *Recenti Prog Med.* - 2005. - Vol. 96(10). - P. 499-507.
38. Reiss A.B., Glass A.D. Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects // *J. Investig. Med.*– 2006.– Vol.54, №3.– P.123-131.
39. Rodríguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia // *Current Opinion in Neurology.* – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 353-357.
40. Rothwell P.M., Villagra R., Gibson R., Donders R.C.J.M., Warlow C.P. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques // *Lancet.* – 2000. – 355. – P. 19-24.
41. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis // *Acta Med. Indones.* 2007. - Vol. 39, № 2. - P. 86-93.
42. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1588-1601.
43. Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., Webb C.L., Lysko P.G., Feuerstein G.Z. Tumor necrosis factor- α : a mediator of focal ischemic brain injury // *Stroke.* – 1997. – 28. – P. 1233–1244.
44. Murakami Y., Saito K., Hara A., Zhu Y., et al. Increases in tumor necrosis factor-alpha following transient global cerebral ischemia do not contribute to neuron death in mouse hippocampus // *J Neurochem.* – 2005. – 93. – P. 1616–1622.
45. Hallenbeck J.M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke // *Nat Med.* – 2002. – 8. – P. 1363–1368.
46. Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., et al. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury // *Stroke.* – 1997. – 28. – P. 1233–1244.
47. Meistrell M.E. 3rd, Botchkina G.I., Wang H., Di Santo E., et al. Tumor necrosis factor is a brain damaging cytokine in cerebral ischemia // *Shock.* – 1997. – 8. – P. 341–348.
48. Barger S.W., Horster D., Furukawa K., Goodman Y., Kriegelstein J., Mattson M.P. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1996. – 92. – P. 9328–9332.
49. Huang J., Choudhri T.F., Winfree C.J., McTaggart R.A., et al. Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke // *Stroke.* – 2000. – 31. – P. 3047–3053.
50. Mocco J., Choudhri T., Huang J., Harfeldt E., et al. HuEP5C7 as a humanized monoclonal anti-E/P-selectin neurovascular protective strategy in a blinded placebo-controlled trial of nonhuman primate stroke // *Circ Res.* – 2002. – 91. – P. 907–914.

Б. Адильбекова (PhD)¹, Д. Садыкова (к.м.н.)¹, Ж. Мырзабай¹, А. Әмірқұл¹, А. Адирахан¹, Ж. Мамиров¹,
Е.Б. Адильбеков²

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, №2 ішкі аурулар кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

² «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ ДАМУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ АУТОИММУНДЫ ФАКТОРЛАР

Қазіргі уақытта аутоиммунды факторлар инсульттердің этио-патологияларының көптеген тетіктеріне тартылғандығы туралы мәлімдемелер көптеп кездеседі. Осы әдеби шолуда біз осы рөлдерге түсініктеме және байланыс береміз. Жүйелік қабыну профилі мидың ишемиялық жарақатының реакциясын сыни өзгерте алады. Біз сондай-ақ инсульт үлгілерінде негізгі жүйелік қабынуды тарту қажеттілігін атап өтеміз.

Негізгі сөздер: атеросклероз, хемокин, интерлейкин, нейтрофилдер, инсульт, жүйелік қабыну.

B. Adilbekova (PhD)¹, D. Sadykova¹, Zh. Myrzabay¹, A. Omirqul¹, A. Adirahan¹, J. Mamirov¹, E.B. Adilbekov²

¹ JSC "Medical University Astana", Department № 2 of Internal Diseases, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

AUTOIMMUNE FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

Currently, there are more and more claims that autoimmune factors are involved in many mechanisms of stroke etiology. In this literature review we give an explanation and the relationship of these roles. A systemic inflammatory profile can critically alter the response of an ischemic brain injury. We also emphasize the need for stroke models to involve underlying systemic inflammation.

Keywords: atherosclerosis, chemokine, interleukin, neutrophils, stroke, systemic inflammation.