

Г. О. БАКУНЦ, Р. Р. ОГАНЯН, М. С. МЕЛИКСЕТАН, К. В. АСЛАНЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ИММУНИТЕТА  
ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

В последние годы усилия многих исследователей привели к формированию концепции участия аутоиммунных механизмов в развитии атеросклероза. В рамках этих представлений образование иммунных комплексов липопротеиды-антитело при недостаточной активности моноцитарно макрофагальной системы ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса. В исследованиях различных авторов была показана аутоиммуногенность некоторых липопротеидов, а также их способность стимулировать накопление эфиров холестерина в макрофагах, с превращением последних в так называемые «пенистые клетки» [1]. В составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при атеросклерозе обнаружены иммуноглобулины классов G и A, липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), играющие важнейшую роль в генезе атеросклеротических повреждений сосудистой стенки [2]. В экспериментальных условиях показано ускоренное выведение меченого  $^{125}\text{I}$ -ЛПОНП из циркулирующей крови при включении его в состав комплекса антиген-антитело [3]. С другой стороны, наблюдающееся при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) снижение уровня иммуноглобулина G и M может быть связано с образованием таких комплексов, которые способны оказать дополнительное повреждающее воздействие на ткани сосудов мозга [1].

Имеются противоречивые данные о содержании иммуноглобулинов трех основных классов в сыворотке крови при сосудистых патологиях головного мозга. Есть основания полагать, что при развитии атеросклеротических повреждений артериальной стенки в месте повреждения откладываются иммуноглобулины M и G [13]. Появление олигоклональных иммуноглобулинов при острой церебрально-васкулярной патологии и некоторое повышение уровня иммуноглобулина G при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 6, 14], по-видимому, создают предпосылки для образования большого количества ЦИК при этих формах патологий. Однако в некоторых случаях не было выявлено заметных отклонений от нормы в уровнях ЦИК [4], тогда как в других—при различных формах сердечно-сосудистых и цереброваскулярных расстройств содержание ЦИК в крови больных оказалось существенно выше контроля [6, 7].

В общем случае образование ЦИК при аутоантигенности ЛПНП и ЛПОНП является обязательным этапом в развитии иммунологического конфликта, следствием которого может быть поглощение ЦИК инфильтрирующимися в интиму сосудов макрофагами и другими клетками, несущими Fc-рецепторов или рецепторы к липопротеидам и компонен-

ту. Катаболизация таких ЦИК может приводить к превращению клеток интимы в «пенистые клетки», что является одним из признаков развития атеросклеротического процесса. С другой стороны, расстройства мозгового кровообращения, протекающие с повреждением гематоэнцефалического барьера, сами способны привести к поступлению в кровотоки аутоиммунных тканевых антигенов мозга с дальнейшим образованием соответствующих иммунных комплексов [5]. В связи с этим, представляя интерес изучение уровней иммуноглобулинов и ЦИК различных размеров при различных формах цереброваскулярных расстройств.

Исследования проведены у 106 больных с ОНМК, поступивших в ангионеврологическое отделение клинической больницы скорой помощи г. Еревана. Средний возраст больных составил 62,5 года. Этиологическим фактором цереброваскулярных расстройств у больных являлся атеросклероз, часто в сочетании с артериальной гипертензией. В зависимости от характера клинических форм изучаемой патологии выделяли следующие группы больных: с ишемическим инсультом (52 человека), с геморрагическим инсультом (13), с переходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК—14 человек), с хронической атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией II—III степени (ДЭ—16 человек), с начальными проявлениями неполноценности мозгового кровообращения (НПНМК—II человек). Были выделены группы с летальным исходом (23 случая) и благополучным течением инсульта (55 человек). Диагноз больным ставился на основании детального клинического и параклинического обследования, включая такие информативные методы как ультразвуковая доплерография, исследования показателей липидного спектра и реологии крови. Неврологическая симптоматика соответствовала общепринятым диагностическим и прогностическим критериям. Контрольную группу составили 28 здоровых доноров (средний возраст—29,9 лет).

Концентрация иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови больных с НМК и здоровых доноров определялась по методу Манчини [12]. Исследование содержания ЦИК больших и малых размеров проводилось путем осаждения ЦИК полиэтиленгликолем (М. В. = 6000), при концентрациях осаждающего раствора ПЭГ—6000 соответственно 3,5 и 7% с последующим определением оптической плотности растворенных преципитатов (в единицах оптической плотности—е. о. п.) спектрофотометрированием при 280 нм [10]. Содержание липопротеидов по фракциям определяли при помощи экстракционного разделения с последующей калориметрией [8].

Анализ полученных результатов показал, что у больных с НМК не выявлено существенных различий в уровнях иммуноглобулинов классов А и М (табл. I). В то же время в группе больных с ишемическим инсультом уровень иммуноглобулина G был в среднем на 20% выше чем в контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

В отношении содержания ЦИК больших размеров, осаждаемых 3,5% раствором ПЭГ—6000 нами была обнаружена достоверная разница меж-

Таблица 2

Показатели липидного спектра, содержание иммуноглобулинов и ЦИК в сыворотке крови больных с нарушениями мозгового кровообращения ( $M \pm m$ )

Обследованные группы	Триглицериды ммоль/л	ХС—ЛПНП, ммоль/л	ХС—ЛПОНП, ммоль/л	IgA, мг/мл	IgM, мг/мл	IgG, мг/мл	ЦИК—3,5% крупные (е. о. п.)	ЦИК—7% мелкие (е. о. п.)	
Здоровые доноры	28	$1,2 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,3$	$0,27 \pm 0,005$	$2,32 \pm 0,33$	$1,89 \pm 0,23$	$12,9 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$
Общая группа больных с НМК		$4,0 \pm 0,6$ $P < 0,001$	$4,4 \pm 0,5$ $P < 0,05$	$0,83 \pm 0,15$ $P < 0,001$	$2,16 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,09$	$15,5 \pm 0,64$	$0,28 \pm 0,01$ $P < 0,01$	$0,51 \pm 0,15$ $P < 0,01$
Ишемический инсульт	52	$3,5 \pm 0,1$ $P < 0,001$	$3,8 \pm 1,4$	$0,88 \pm 0,25$ $P < 0,001$	$2,43 \pm 0,18$	$1,62 \pm 0,14$	$16,2 \pm 1,0$ $P < 0,05$	$0,31 \pm 0,02$ $P < 0,05$	$0,52 \pm 0,06$ $P < 0,001$
Геморагический инсульт	13	н/д	н/д	н/д	$2,27 \pm 0,25$	$1,51 \pm 0,35$	$14,6 \pm 2,0$	$0,24 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,05$ $P < 0,001$
ПНМК	14	$4,4 \pm 1,8$ $P < 0,001$	$4,0 \pm 1,2$	$0,40 \pm 0,21$	$1,7 \pm 0,21$	$1,47 \pm 0,22$	$14,3 \pm 1,6$	$0,27 \pm 0,04$ $P < 0,05$	$0,4 \pm 0,07$ $P < 0,01$
ДЭ	16	$3,0 \pm 1,4$ $P < 0,05$	$5,7 \pm 0,7$	$0,64 \pm 0,27$ $P < 0,05$	$2,08 \pm 0,27$	$1,59 \pm 0,25$	$14,7 \pm 1,3$	$0,31 \pm 0,03$ $P < 0,001$	$0,64 \pm 0,17$ $P < 0,01$
НПНМК	11	$4,7 \pm 1,0$ $P < 0,001$	$4,0 \pm 0,7$	$1,08 \pm 0,29$ $P < 0,001$	$1,46 \pm 0,2$	$1,57 \pm 0,2$	$15,8 \pm 1,3$	$0,15 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,16$
НМК с летальным исходом	23	$4,8 \pm 0,4$ $P < 0,001$	$1,4 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,13$ $P < 0,05$	$2,47 \pm 0,19$	$1,34 \pm 0,11$	$14,6 \pm 1,4$	$0,3 \pm 0,03$ $P < 0,01$	$0,38 \pm 0,01$ $P < 0,001$
НМК с благоприятным исходом	55	$3,7 \pm 1,0$ $P < 0,001$	$4,2 \pm 1,0$	$0,7 \pm 0,2$ $P < 0,01$	$2,10 \pm 0,17$	$1,70 \pm 0,13$	$16,0 \pm 0,9$ $P < 0,05$	$0,29 \pm 0,02$ $P < 0,01$	$0,52 \pm 0,05$ $P < 0,001$

Примечание. Н/Д—нет данных.

ду группами больных с НМК и здоровых доноров ( $P < 0,01$ ), исключая группу больных с начальными проявлениями неполноценности мозгового кровообращения. Эта разница в большей степени проявлялась при изучении в этих группах больных уровня ЦИК малого среднего размера, осаждаемых 7% раствором ПЭГ—6000 ( $P < 0,001$ ). Аналогичные результаты получены при исследовании фракционного состава липопротеидов. Выявлена высокодостоверная разница между уровнями триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП у больных с НМК и здоровых доноров ( $P < 0,001$ ;  $< 0,05$ ; и  $< 0,001$ —соответственно).

Ранее установлено, что размер образующихся иммунных комплексов связан с соотношением антиген/антитело [9]. При избытке антигена ЦИК имеют меньшие размеры, чем иммунные комплексы, образующиеся в области эквивалентности. С учетом полученных данных о преобладании именно таких ЦИК малого размера при обследованных формах НМК, находит подтверждение предположение об аутоантигенности атерогенных липопротеидов, уровень которых повышен при атеросклерозе и свидетельствует о том, что основными антигенами, входящими в состав ЦИК при НМК атеросклеротической этиологии, являются ЛПОНП.

В пользу этого указывает также найденная нами корреляционная взаимосвязь с высокой степенью достоверности между уровнями ЦИК малых размеров, триглицеридов и ЛПОНП ( $r = 0,48$ ;  $P < 0,05$  и  $r = 0,57$ ;  $P < 0,01$  соответственно). В свете современных представлений о том, что ЦИК мелких размеров является наиболее патогенными, так как плохо фагоцитируются макрофагами и оседают на стенках артерий, вызывая их повреждение [2], становится неоспоримым тот факт, что в процессах атерогенеза при НМК существенную роль играют иммуноопосредованные механизмы.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют обосновать разработку новых подходов к патогенетической терапии цереброваскулярных расстройств с применением методов иммунокоррекции.

Ереванский медицинский институт

Поступила 12/VII 1988 г.

Հ. Հ. ԲԱՎՈՒՆՑ, Ռ. Ռ. ՕՉԱՆՅԱՆ, Մ. Ս. ՄԵԼԻՔՍԵՅԱՆ, Կ. Վ. ԱՍԼԱՆՅԱՆ

ԱԹԵՐՈՍԿԵԼՈՏԻԿ ԾԱԳՈՒՄԻ ՈՒՂԵՂԱՑԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ  
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ ԻՄՈՒՆԻՏԵՏԻ ՄԻ ՇԱՐՔ  
ՊԱՌԱՄԵՏՐԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կատարված աշխատանքները ցույց են տալիս աթերոսկլերոտիկ զննելի արյան շրջանառության խանգարումներով հիվանդների մոտ աթերոզեն լիպոպրոտեինիդների բարձր մակարդակի և շրջանառող խմուռ կոմպլեկսների միջև եղած փոխադարձ կապը:

## The Investigation of Some Immunity Parameters in Disturbed Cerebral Circulation of Atherosclerotic Genesis

### С у м м а г у

Results of investigations performed indicate to the correlation between the increased level of atherogenic lipoprotein and blood circulating immune complexes (CIC) in patients with disturbances in cerebral circulation of atherosclerotic genesis.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ерохина Г. Р., Ганнушкина И. В., Пулатова А. М. Журн. невролог. и психиатрия, 1987, 7, 995—1001.
2. Иммунореактивность и атеросклероз. (Под редакц. Климова А. Н.), Л., Медицина, 1986, 115—119.
3. Климов А. Н., Петрова-Маслюкова Л. Г., Нагорнев В. А. и др. Вopr. мед. химии, 1975, 5, 526—531.
4. Корочкин И. М., Чукаева И. И., Литвинов С. Н. Кардиология, 1985, 25, 2, 58—61.
5. Лиджиева Р. Ц., Берестов А. Н., Чехонин В. П. и др. Журн. неврол. и психиатрии, 1988, 8, 25—28.
6. Осипов С. Г. Иммунология, 1982, 6, 70—73.
7. Помогаева М. В. Автореф. канд. дисс., М., 1987.
8. Abell L. L., Levy B. B. J. Biol. Chem., 1952, v. 195, 357—366.
9. Barnett E. V. Ann. Internat. Med., 1979, 91, 430—440.
10. Digeon M., Laver M., Riza J., Bach J. F. J. Immunol. Methods, 1977, 16, 165—183.
11. Gonen B., Fallon J. J., Bacer S. A. Atherosclerosis, 1987, 67, 9—16.
12. Mancini G., Nash D. R., Heremans J. F., Immunochemistry, 1970, 7, 261—264.
13. Parenus D. V., Chtwlc D. R., Mitchinson M. I. Atherosclerosis, 1986, 61, 117—123.
14. Rostrom B., Link H. Neurology, 1981, 31, 590—596.

УДК 616.12—089—02:612.13—06

Л. Б. НОВОДЕРЕЖКИНА, С. Н. БАКЛЫКОВА, Э. Л. ПЕТРОВСКАЯ,  
М. В. РУДЕНКО

### РОЛЬ ОБЩЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОПЕРАЦИИ

У больных с тетрадой Фалло в доперфузионный период операции нередко наблюдается нарастание артериальной гипоксемии [2, 4]. Увеличение объема легочной вентиляции и повышение содержания кислорода в дыхательной смеси при этом не всегда приводят к положительному результату, так как гипоксемия у этих больных может быть обусловлена не только нарушением легочной вентиляции, альвеоло-капиллярной диффузии кислорода и снижением кровообращения по малому кругу, но и возрастанием вено-артериального шунтирования.

Целью настоящей работы явилось выявление ведущего фактора, влияющего на развитие артериальной гипоксемии во время операции у больных тетрадой Фалло.