



В.М. Бондаренко

ВОСПАЛЕНИЕ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН
Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. E-mail: bvmc@yandex.ru

В воспалительной реакции центральной нервной системы основную роль играют клетки микроглии, являясь участниками нейродегенеративных процессов. В обзоре представлены современные сведения о регуляции воспаления центральной нервной системы как на уровне нейро-эндокринного ответа на болезнь и повреждение, так и воздействия на периферические иммунные реакции. Экспрессия клетками микроглии, нейронами и астроцитами воспалительных медиаторов, цитокинов и белков системы комплемента в ответ на неспецифическую инфекцию может приводить к развитию нейродегенеративных изменений и связанных с ними заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, микроглия, цитокины, нейродегенеративные заболевания.

V.M. Bondarenko

INFLAMMATION AND NEURODEGENERATIVE CHANGES IN DEVELOPMENT OF THE CHRONIC PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

*Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology,
18 Gamaleya st., Moscow, 123098, Russia. E-mail: bvmc@yandex.ru*

The dominant role in inflammatory reaction of the central nervous system is played by microglia cells – the participants neurodegenerative processes. The review contains modern data on regulation of an inflammation of the central nervous system at level of neuro-endocrine answer to illness and damage and the influence on peripheral immune reactions. The expression of inflammatory mediators, cytokines and proteins of the complement system by microglia cells, neurons and astrocytes in reaction to a nonspecific infection can lead to development of neurodegenerative changes and associated diseases.

Keywords: Inflammation, microglia, cytokines, neurodegenerative diseases.

Введение

Воспаление любой локализации является кардинальным защитным ответом на повреждение, ишемию тканей, аутоиммунную патологию и инфекцию. В то же время воспаление является основным повреждающим фактором при сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях, хронических воспалительных процессах пищеварительной системы, атеросклерозе, диабете и многих других [1-5]. Основными признаками локального воспаления в тканях являются отек, гиперемия, повышение температуры и боль. На молекулярном уровне оно характеризуется инвазией циркулирующих лейкоцитов и макрофагов и индукцией кининов и провоспалительных цитокинов. Большинство этих воспалительных молекул, продуцирующихся локально, являются мишенями для терапевтического воздействия. Воспаление нередко приобретает генерализованный характер, вызывая ответ острой фазы, который в первую очередь нацелен на подавление инвазирующего инфекционного агента. Он включает синтез острофазовых белков гепатоцитами, активацию симпатической нервной систе-

мы, изменения функций нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем с формированием поведенческих реакций, включая сон, ступор, снижение аппетита, и как постоянный признак инфекции – повышение температуры, что ограничивает размножение возбудителя. В случае регулируемой активации эти воспалительные ответы являются позитивными на определенный период времени. Однако постоянный повышенный воспалительный ответ является причиной развития ревматоидного артрита, системного заболевания соединительной ткани, атопического дерматита, неспецифического язвенного колита и др. В настоящее время положение об относительной иммунопrivилегированности ЦНС с ее резистентностью к иммунной активации и иммунному ответу кардинально пересмотрено. Несомненно, что ответ мозга на патогенное воздействие значительно отличается от других тканей. Отек ограничен черепной костью, но, тем не менее, вызывает более разрушительное действие вследствие того, что разбухание, обычно сопровождающее инсульт и повреждение мозга, ведет к повышению внутричерепного давления, нарушению функций и нередко к смерти. При хронических заболеваниях клиническая картина не



столь очевидна, снижение неврологических показателей происходит постепенно в течение длительного периода времени и менее заметно, особенно при наличии патологии внутренних органов. Недомогание, слабость, субфебрилитет, периодические неврологические боли, нарушение чувствительности и двигательных функций поначалу приписывают остеохондрозу.

Одной из причин такого состояния является неспецифическая инфекция, часто ассоциированная с переменным иммунодефицитным состоянием и дисбиотическими изменениями нормальной микрофлоры организма хозяина. В случае ЦНС ранняя диагностика неспецифических инфекций лежит за гранью возможного. Косвенные признаки, позволяющие поставить соответствующий диагноз, появляются спустя несколько лет. Объективно – это результаты магниторезонансной томографии мозга, которые могут указывать на ранее перенесенную инфекцию, а также анализ крови на С-реактивный белок и провоспалительные цитокины, что свидетельствует о системном воспалении и разрушении эпителиальных барьеров в организме. Инфекция ЦНС провоцирует умеренный воспалительный ответ, отличающийся низким притоком лейкоцитов. Несмотря на явные различия, ЦНС также присущи основные признаки воспаления – активация глии, отек, экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости, активация комплемента, системный острофазовый ответ с генерализованным воспалением, экспрессия молекул адгезии, инвазия иммунных клеток, а также синтез острофазных воспалительных медиаторов, включая цитокины, свободные радикалы и простагландины [6]. Если в ответ на острый приступ (инсульты, повреждения) лейкоцитарная инвазия замедлена, то активация мозговой микроглии и высвобождение провоспалительных медиаторов происходят достаточно быстро – в течение нескольких минут или часов, при этом воспаление содействует развитию ряда острых и хронических нейродегенеративных заболеваний, а также ряда психических расстройств.

Реализация воспаления

В воспалительной реакции ЦНС участвуют клетки микроглии и астроциты. Микроглия – это резидентные макрофаги мозга. В процессе эмбрионального и раннего постнатального периода формирования и созревания мозга микроглия участвует в запрограммированной элиминации нервных клеток. В зрелом мозгу резидентная микроглия имеет характерную отростчатую морфологию и осуществляет иммунный надзор. Активируясь в ответ на травму или иммунологический стимул, микроглия претерпевает драматические морфологические изменения, обретая амебоидную округлую форму. Активация микроглии сопровождается повышением экспрессии мембранных молекул – рецепторов к комплементу и молекул главного комплекса гистосовместимости, а также – Toll-подобных рецепторов [7,8]. При этом активированная микроглия синтезирует ряд растворимых факторов, большинство из которых являются цитотоксичными. Астроциты в физиологических условиях обеспечивают контакт глия-нейрон, поддерживают ионный гомеостаз, удаляют излишек нейромедиаторов, секретируют нейротрофные факторы, а также осуществляют стабильное функционирование гематоэнцефалического

барьера. В ответ на иммунологические факторы и травму мозга астроциты также активируются, в результате чего повышается экспрессия специфических белков (фибриллярный кислый белок глии, фактор роста нервов), секреция провоспалительных цитокинов и нейротрофных факторов. Однако существуют и различия, – в первую очередь количественные – микроглия продуцирует значительно большее количество факторов в ответ на стимуляцию эндотоксином (ЛПС) – это касается продукции оксида азота и ИЛ-1 β , что обусловлено наличием в микроглии Toll-подобных рецепторов, отсутствующих в астроцитах. При этом существуют временные различия, так ЛПС-индуцированная продукция NO наблюдается в первые 6-12 ч. в микроглии по сравнению с 24 ч. в астроцитах. Так, астроциты, резистентные к ЛПС, отвечают на стимуляцию ИЛ-1 β и в ответ продуцируют достаточное количество ФНО- α и ИЛ-6. Нейротоксичность может быть индуцирована высоким уровнем NO, кислородных радикалов, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [9]. Таким образом, микроглия является первой линией ответа на иммунологические изменения в мозгу, играет основную роль при патологических условиях и посему является основным участником последующих воспалительных нейродегенеративных процессов.

Регуляция воспаления центральной нервной системой

Осознание того, что ЦНС регулирует некоторые проявления системного воспаления и иммунного ответа, явилось неожиданным. Одним из первых цитокинов, регулирующих воспаление, явился IL-1, индуцирующий проявление лихорадки, – феномена, причиной которого длительное время считали нарушение гипоталамической терморегуляции. Так как действие IL-1 впервые было показано на мозге, были охарактеризованы его многочисленные ЦНС-опосредованные эффекты на системное поражение, инфекцию и воспаление, также было обнаружено, что мозг регулирует многие аспекты системного воспаления и острофазового ответа [10,11]. Мозг в течение 30 мин. реагирует на периферическое повреждение, что выражается в лихорадке и нейроэндокринном ответе. Нет ничего удивительного в том, что мозг регулирует терморегуляторный и нейроэндокринный ответ на болезнь и повреждение. Неожиданно то, что он также воздействует и на периферические иммунные функции. В настоящее время принято считать, что мозг координирует многие аспекты защитного ответа организма, что объясняет поведенческие реакции на заболевание (усталость, депрессия). Наибольший интерес представляет связь воспаления в ЦНС проявлением таких нозологических форм, как инсульт, травма, эпилепсия, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона и др.

Экспрессия воспалительных медиаторов в ЦНС

Провоспалительные цитокины играют существенную роль в ЦНС-воспалении посредством индукции хемокинов и молекул адгезии, рекрутировании иммунных клеток в паренхиму и активации иммунных клеток и эндогенных глиальных клеток. Нейроны, астроциты, микроглия и олигодендроциты могут продуцировать воспалительные медиаторы, цитокиновые рецепторы экс-



прессированы постоянно в тканях ЦНС, хотя и на низких уровнях. Конститутивная экспрессия генов, кодирующих цитокины и их рецепторы в мозгу, предполагает, что цитокины необходимы для обеспечения нормальной физиологической функции ЦНС. Все больше доказательств участия IL-1 в регуляции сна, потребления пищи и памяти. В патофизиологических условиях микроглия и макрофаги крови активируются при повреждении мозга и инфекции и устремляются в область поражения. Присутствие поврежденных клеток и их осколков побуждает трансформацию микроглии в округлые мигрирующие макрофаги. В этом активном состоянии микроглия продуцирует цитокины и трофические факторы, которые могут вызывать повреждающее либо протективное действие на соседние клетки. Цитокины могут проходить гематоэнцефалический барьер либо путем активного транспорта, либо непосредственно в участках поврежденного заболеванием эндотелия, обуславливая нейродегенеративные изменения [12].

Наиболее изученный провоспалительный цитокин - IL-1, участвующий в патогенезе ряда нейродегенеративных состояний и проявляющий нейротоксическое действие. ФНО- α , будучи центральным медиатором тканевого воспаления, также участвует в патогенезе многих неврологических заболеваний. Этот цитокин обладает как повреждающим, так и защитным эффектом на нейроны, и таковое позиционное действие объясняется существованием двух различных ФНО- α сигнальных путей, опосредуемых двумя рецепторами - p55 и p75. Обе изоформы рецепторов обнаружены в ЦНС и, хотя функция p75 в мозгу пока не ясна, активация p55 инициирует сигналы, ведущие к апоптозу нейронов. Резидентные макрофаги ЦНС, астроциты и микроглия, синтезируют ФНО- α , который является провоспалительным в острый период ЦНС-ответа, но иммуносупрессивным - в хронической стадии. По-видимому, иммуносупрессия в данном случае является вторичной и вызвана избытком провоспалительных факторов и недостаточностью детоксицирующих систем. Еще одним эндогенным пирогеном является IL-6. Его экспрессия в мозгу незначительна, однако она многократно повышается при патологических состояниях, приводя к повышенной продукции IL-6, и других биоактивных молекул - ФНО- α , IL-1, трансформирующего фактора роста, простагландинов, β -амилоида, ИНФ- γ , IL-4.

Система комплемента также может быть задействована в иммунном ответе. Активированные продукты каскада вызывают синтез других воспалительных медиаторов, провоцируя повреждение ткани в области воспаления. Наиболее активными провоспалительными молекулами, продуцируемыми в ответ на активацию комплемента, являются анафилатоксины C3a и C5a. Активация системы комплемента ведет к формированию мембраноатакующего комплекса, который лизирует клетки-мишени, формируя поры в фосфолипидном бислое. Нейроны, микроглия, астроциты и олигодендроциты экспрессируют белки комплемента, и нейроны наиболее чувствительны к комплемент-опосредованному лизису. Свободнорадикальное окисление липидов, ДНК и белков провоцирует поражение ЦНС. В частности, оксид азота, а особенно - продукт его взаимодействия с кислородными радикалами пероксинитрит - считается эффектором нейродегенерации.

Рассеянный склероз

Это хроническое воспалительное нейродегенеративное заболевание, при котором инвазия Т-клеток и макрофагов в ЦНС систему приводит к разрушению миелиновой оболочки, потере нейронных функций и смерти. Так как пораженными могут быть различные области ЦНС, то и клинические симптомы значительно варьируют, включая утомляемость, мышечную слабость, отсутствие чувствительности в некоторых зонах, паралич. Прогрессия заболевания часто обусловлена системной инфекцией и воспалением. Гены РС связаны с главным комплексом гистосовместимости класса II. Известно, что гены, ответственные за воспалительный процесс, - апрегулированы в маргинальных зонах активной демиелинизации. Предполагается, что болезнь может провоцировать вирусная инфекция, хотя при аутопсии мозговых тканей пациентов вирус обнаружить не удалось. На животных моделях показана корреляция повышения уровня провоспалительных медиаторов (iNOS, комплемент, IL-1, IL-12, ФНО α , ЦОГ-2) со стадией заболевания. Хроническое введение IL-1 крысам приводило к выраженной демиелинизации, тогда как блокирование провоспалительных цитокинов способствовало выздоровлению. Одним из терапевтических подходов в настоящее время является применение противовоспалительных агентов и интерферона- β , который приводит к повышению IL-1ra. Также применяется ловастатин, снижающий экспрессию цитокинов и iNOS.

Болезнь Альцгеймера (БА)

Это прогрессирующая деменция с афазией и когнитивными расстройствами, происходящая вследствие гибели нейронов в гиппокампе и фронтальной коре. Одним из основных признаков на клеточном уровне является формирование амилоидных бляшек, окруженных активированной микроглией. Клетки микроглии, активированные амилоидным пептидом A β , синтезируют цитокины (IL-1, IL-6 и ФНО α), а также хемокины, что приводит к миграции моноцитов через гематоэнцефалический барьер. Действительно, повышенный уровень цитокинов обнаружен в мозговых тканях и цереброспинальной жидкости больных БА. ФНО α и IL-1 способствовали повышению экспрессии белка-предшественника амилоида (A β). Статины могут иметь протективные эффекты при БА и других типах деменции. Обнаружение БА у пациентов, принимающих статины, на 60% ниже, чем у пациентов, использующих другую терапию в лечении церебрососудистых заболеваний.

Болезнь Паркинсона

Это прогрессирующее заболевание, характеризующееся дегенерацией дофаминэргических нейронов субстанции nigra. Факторами риска являются пестициды, а также перенесенное воспаление мозга, обусловленное травмой либо инфекцией. Черная субстанция дофаминэргических нейронов наиболее чувствительна к insultам, вызванным рядом внешних факторов, вследствие ее пониженной антиоксидантной активности, высокому содержанию дофамина, меланина и липидов, склонных к окислению и потенциальным дефектам митохондриальных функций. Более того, область черной субстанции



особенно богата микроглией, в результате чего дофаминэргические нейроны черной субстанции, располагаясь в окружении микроглии, особенно уязвимы к атакам факторами, продуцируемыми активированной микроглией. В конце 80-х патоморфологический анализ мозга больных выявил значительное количество реактивной микроглии, позитивной по HLA-DR1 молекулам главного комплекса гистосовместимости, в черной субстанции. Там же и в цереброспинальной жидкости – было обнаружено повышение уровня провоспалительных факторов [13,14].

Перивентрикулярная лейкомаляция

Показана прямая взаимосвязь между системной инфекцией и перивентрикулярной лейкомаляцией, которая объясняет большинство случаев церебрального паралича и когнитивных расстройств у недоношенных детей. Основными патологическими признаками заболевания являются фокальный некроз с потерей всех клеточных элементов и диффузное поражение белого вещества с гибелью, в основном, предшественников олигодендроцитов (клеток, образующих миелин). Немедленный или природный иммунный ответ – это первая линия защиты от патогенов. Необходимым условием его активации является экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR4 специфичен для ЛПС и локализуется на поверхности ряда клеток млекопитающих. Несмотря на необходимость природного иммунитета для организма, последствия его активации могут представлять угрозу для последнего. Микроглия экспрессирует высокий уровень рецепторов, тогда как в астроцитах и олигодендроцитах экспрессия отсутствует. Микроглия является единственными клетками ЦНС, которые связывают меченный флуоресцеином ЛПС. Экспозиция ЛПС приводит к выраженной гибели олигодендроцитов только при условии наличия микроглии. ЛПС был неспособен индуцировать гибель олигодендроцитов в культуре, полученной от мышей с мутацией *tlr4* гена. Инъекция ЛПС в область развивающегося белого вещества мозолистого тела приводила к потере олигодендроцитов и гипомиелинизации, а также к формированию перивентрикулярных кист. Показана связь между бактериальным ЛПС и поражением олигодендроцитов и демиелинизацией, что имеет место в случае перивентрикулярной лейкомаляции и рассеянного склероза [13]. Взаимосвязь между системной инфекцией, циркулирующим ЛПС и патогенезом перивентрикулярной лейкомаляции была обнаружена при системном введении ЛПС новорожденным лабораторным животным, при котором наблюдали поражение белого вещества переднего мозга [15.]. Сходные результаты были получены и у эмбрионов кроликов после инфицирования матери. У крыс инъекция ЛПС матери индуцировала экспрессию ИЛ-1 β и ФНО α в мозгу плода. Кроме того, низкие дозы ЛПС повышали частоту мозгового инфаркта у новорожденных крыс в ответ

на ишемию и гипоксию и также вызывали воспаление и демиелинизацию при инъекции в белое вещество спинного мозга [16]. Что касается человека, то факты убедительно свидетельствуют о несомненной связи внутриутробной инфекции и развитием перивентрикулярной лейкомаляции. ПВЛ. Так, частота ПВЛ и церебрального паралича у недоношенных новорожденных повышена при наличии материнской фетальной инфекции, увеличенного уровня цитокинов в крови пуповины, амниотической жидкости и неонатальной крови [13]. Природный иммунный ответ активируется специфическими молекулярными структурами, производными широкого спектра патогенных бактерий. Циркулирующий ЛПС связывается с LPB и CD14. Для проявления патогенного эффекта ЛПС необходимы TLR4, которые экспрессированы на циркулирующих моноцитах/макрофагах и других системных иммунных клетках. TLR4 необходимы для осуществления сигнальной трансдукции в ответ на ЛПС, в том числе и его последствий – экспрессия цитокинов и продукция радикалов. Микроглия экспрессирует и CD14 и TLR4. Олигодендроциты, являющиеся основной клеточной мишенью при перивентрикулярной лейкомаляции, экспрессируют, в основном, TLR4, и в меньшей степени – CD14.

Заключение

Неконтролируемый естественный иммунный ответ на неспецифическую инфекцию может явиться причиной развития воспалительных процессов в ЦНС. Существует тесная связь между воспалительным ответом, повышенной продукцией цитокинов и нейродегенерацией. Гибель нейрона может происходить в результате апоптоза или некроза. Апоптоз, или программируемая клеточная смерть, часто демонстрирует гистологические признаки острых и хронических неврологических заболеваний. Временная апрегуляция воспаления естественна и не должна приводить к клеточной смерти. Если этот процесс активируется бесконтрольно, то неизбежна дегенерация нейронов. ЦНС может проявлять свойства воспаления, за реализацию которого ответственна, в основном, микроглия. Показана ее ключевая роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, рассеянный склероз, а также при острой патологии ЦНС: травме и инсульте. Активация микроглии с высвобождением многочисленных нейротоксических молекул предшествует развитию нейродегенеративных изменений, тогда как ингибирование ее активации предотвращает нейродегенерацию. Хронические заболевания ЦНС характеризуются наиболее сложной этиологией и патогенезом, в которых важнейшую роль играют неспецифический инфекционный фактор, состояние нормальной микрофлоры и уровень защитных иммунных механизмов естественного иммунитета организма хозяина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бехало В.А., Бондаренко В.М. Иммунологические и молекулярно-генетические основы патогенеза хронических воспалительных заболеваний кишечника //Иммунология. - 2010. - № 31(4). - С. 215-219.
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза //Журн. микробиол. - 2009.- № 6. - С.107-112.
3. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии //Иммунология. - 2009. - № 5. - С.317-320.
4. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации //Журн. микробиол. - 2010. - № 1.- С.92-100.
5. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза //Рос. кардиол. Журн. - 2010. - №2. - С.92-96.
6. Rothwell N.J., Gibson R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease //Br. J. Pharmacol. - 2006. - Vol. 147(Suppl. 1). - P. S232-240.
7. Rock R.B., Peterson P.K. Microglia as a pharmacological target in infectious and inflammatory diseases of the brain //J. Neuroimmun. Pharmacol. - 2006. -Vol. 1. - № 2. - P.117-126.
8. Zhou H., Andonegui G., Wong C.H. et al. Role of endothelial TLR4 for neutrophil recruitment into central nervous system microvessels in systemic inflammation //J.Immunol. - 2009. - Vol.183. - P.5244 -5250.
9. Savidge T.C., Sofroniew M.V., Brain M.N. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain //Labor. Investig. - 2007. - Vol. 87. - P. 731-736.
10. Caso J.R., Pradillo J.M., Hurtado O. et al. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental shock //Circulation. - 2007. - V.115. - P.1599-1608.
11. DeLegge M.H., Smoke A. Neurodegeneration and inflammation //Nutr. Clin. Pract. - 2008. -Vol. 23. - № 1. - P.35 - 41.
12. Sugama S. Stress-induced microglial activation may facilitate the progression of neurodegenerative disorders //Med. Hypotheses. - 2009. - Vol. 73. - № 6. - P.1031-1034.
13. Lehnardt S., Lachance C., Patrizi S. The Toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS //J. Neurosci. - 2002. - Vol. 22. -№ 7. - P.2478-2486.
14. Liu P.B., Gao H.M., Jau-Shyong Hong. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation //Environ. Health Perspect. - 2003. - Vol. 111. - P.1065-1073.
15. Gilles F.H., Leviton A., Kerr C.S. Susceptibility of the neonatal feline telencephalic white matter to a lipopolysaccharide //J. Neurol. Sci. - 1976. - Vol. 27. - P.183-191.
16. Felts P.A., Woolston A.M., Fernando H.B. et al. Inflammation and primary demyelination induced by the intraspinal injection of lipopolysaccharide //Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2004. - Vol.1035. - P.117-132.

ПОСТУПИЛА: 18.12.2010