Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона

Н.С. МАКАРОВ[1]*, С.В. СПИРИДОНОВА[1], В.В. НИКИТИНА[1], О.Н. ВОСКРЕСЕНСКАЯ[2], Н.Б. ЗАХАРОВА[1]

[1]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов; [2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Molecular markers of endothelial damage in patients with Parkinson's disease

N.S. MAKAROV, S.V. SPIRIDONOVA, V.V. NIKITINA, O.N. VOSKRESENSKAYA, N.B. ZAKHAROVA

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных и лабораторных исследований групп пациентов с болезнью Паркинсона и хронической ишемией головного мозга I—II стадии. Показано достоверное увеличение маркеров внутрисосудистого воспаления (СРБ и эндотелин-1) у пациентов с хронической ишемией головного мозга. У пациентов с болезнью Паркинсона выявлено изолированное повышение моноцитарного хемоаттрактанта 1, сравнимое с группой «хроническая ишемия головного мозга». Показано достоверное нарастание фактора роста эндотелия сосудов у пациентов обеих групп. Результаты исследований свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической ишемией головного мозга и болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: *хроническая ишемия головного мозга, болезнь Паркинсона, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин-1.*

A comparative analysis of clinical, instrumental and laboratory data in groups of patients with Parkinson's disease and chronic brain ischemia (stages I—II) was carried out. The information obtained in the groups showed significant differences in clinical and instrumental data that indicated the presence of chronic brain ischemia. A significant increase in molecular markers of endothelial damage comparable with the group of chronic cerebral ischemia was identified in patients with Parkinson's disease. The increase in indicators including monocyte chemoattractant protein-1, vascular endothelial growth factor and endothelin-1 is important for the verification of the disease before the appearance of symptoms of chronic cerebral ischemia in the examined groups of patients.

Key words: *chronic cerebral ischemia, Parkinson's disease, monocyte chemoattractants protein-1, vascular endothelial growth factor, endothelin-1.*

Тенденция к увеличению продолжительности жизни объясняет актуальность различных вопросов гериатрии [10, 21]. Если в 2000 г. в мире проживало более 590 млн лиц пожилого и старческого возраста, то к 2050 г. их число должно увеличиться до 2 млрд человек. В России пожилых людей не менее 18 млн и из них 3,2 млн находятся в возрастной группе старше 80 лет [1]. Одним из аспектов гериатрии является изучение соотношения у конкретного пожилого человека процессов физиологического и патологического старения, а также текущих фоновых заболеваний. Заболевания, обусловленные атеросклерозом, в первую очередь ишемические болезни сердца и мозга, — наиболее частая причина смерти лиц пожилого и старческого возраста. Значимыми являются уровень инвалидизации пациентов, экономические затраты на лечение и реабилитацию лиц, уже перенесших сосудистые катастрофы или страдающих хроническими вариантами церебро-, кардиоваскулярной и иной сопряженной с атеросклерозом патологии. Ведущим патогенетическим механизмом в развитии хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) является атеросклероз мозговых сосудов [3]. В настоящее время проводимые исследования на междисциплинарной основе показали значимую роль в развитии атеросклероза воспалительного процесса, протекающего на фоне изменения липидного обмена, длительной активации иммунной системы [6, 16, 19]. Одной из причин хронического воспаления является накопление провоспалительных и проатерогенных окисленных липопротеидов низкой плотности, образовавшихся в результате активации перекисного окисления липидов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов [15, 24]. Установлена возможность отсроченной гибели олигодендроцитов, результатом утраты которых является прогрессирующая демиелинизация аксонов, в первую очередь в белом веществе больших полушарий [4].

По мере исследования патогенеза и клинических особенностей таких нейрогериатрических заболеваний, как болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), подверг-

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: nicolaymak@mail.ru

лось серьезному пересмотру представление об атеросклерозе как наиболее часто встречающейся причине инвалидизации пожилых людей. Однако в повседневной практике врачи, как правило, имеют дело с сочетанием нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярных расстройств у лиц пожилого возраста, что затрудняет разграничение клинических проявлений основного и «второстепенного» заболевания у конкретного пациента и может привести к не всегда обоснованной терапевтической тактике.

Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга несвойственно всем пациентам с БП, но при данном заболевании у них находят следующие изменения: истончение базальной мембраны капилляров, дегенерацию перицитов, отложения коллагена, повреждения эндотелиальных клеток, схожие с таковыми при БА, утолщение интимы, склерозирование и истончение мышечной оболочки внутренней сонной артерии. При электронной микроскопии микроциркуляторного русла отмечаются дистрофические изменения эндотелиоцитов. Поражение сосудов головного мозга с развитием их атонии может приводить к ХИГМ или повторным острым нарушениям мозгового кровообращения, в результате чего формируются лакунарные инфаркты и изменения по типу лейкоареоза, обнаруженные у $^1/_3$ больных с БП [12].

При БП в течение длительного времени дефицит дофамина может компенсироваться усилением его синтеза неповрежденными нейронами [2], что должно обеспечиваться адекватным снабжением клеток определенными химическими веществами и энергией. Прогрессирующая ХИГМ может ухудшить эти компенсаторные способности. Кроме того, она может привести к усилению имеющейся возрастной экстрапирамидной недостаточности, имитирующей некоторые проявления БП, или способствовать дебюту БП [8]. Ряд авторов считают, что нельзя недооценивать роль сосудистого фактора в развитии и прогрессировании БП, в связи с чем предлагают применение сосудистой терапии в комплексном лечении БП [5, 13].

Таким образом, очевидна необходимость выявления и изучения молекулярных маркеров, по уровню которых можно судить о роли атеросклероза в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. К ним, в частности, относятся вещества, характеризующие функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла и степень повреждения эндотелия. Несмотря на разную степень их специфичности, целесообразно изучать эти показатели в комплексе для получения более точных данных, характеризующих процесс повреждения эндотелия сосудистой стенки. Одни из ведущих биомаркеров эндотелиальной дисфункции — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (МСР-1) и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС). МСР-1 является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, осуществляет контроль за выходом клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления. Кроме обеспечения миграции и экстравазации мононуклеарных клеток в очаг воспаления, он является и медиатором воспаления, активируя при этом резидентные клетки [22]. Синтез МСР-1 индуцируют интерлейкин-1β, фактор некроза опухолей α, γ-интерферон, интерлейкин-6 и -4. Экспериментальные и клинические исследования показали, что МСР-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке, однако его экспрессия значительна в атеросклеротических бляшках и в зонах инфаркта миокарда [7, 9, 17].

Нарастание образования ФРЭС и активация ангиогенеза в физиологических условиях наблюдаются при ишемических состояниях, возникающих в процессе роста органа, когда существующая локальная кровеносная сеть становится неспособной снабжать кислородом и питательными веществами увеличивающуюся массу ткани. При недостатке кислорода выработка ФРЭС и других факторов роста усиливается. Ингибирование или снижение активности ФРЭС индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток.

Важнейший фактор гомеостаза кровеносных сосудов — эндотелин. Он является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. Основной механизм его действия заключается в высвобождении кальция, что вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, сокращение и рост гладких мышц сосудов, которые приводят к утолщению стенки сосудов и уменьшению диаметра их просвета. Эндотелин также вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов [17].

Цель исследования — установление диагностического значения содержания в крови некоторых молекулярных маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия и выраженность воспаления, для верификации степени атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга у пациентов с БП (без клинических проявлений ХИГМ) и ХИГМ атеросклеротического генеза I—II стадии. При этом допускалось, что пациенты с БП в силу принадлежности к возрастной категории пожилых людей могут иметь проявления атеросклероза и ХИГМ.

Материал и методы

Обследованы 49 больных (23 мужчины и 26 женщин) в возрасте от 55 до 84 лет. У 21 пациента была установлена БП (1-я группа), у 28 имелись признаки ХИГМ I—II стадии (2-я группа).

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 63,96±10,10 года, 2-й группы — 65,85±7,09 года. По возрасту и полу обе группы статистически достоверно не различались.

Контрольную группу составили 14 здоровых (8 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 41 года до 65 лет. Обследование участников выполнено в клинической больнице.

В исследование не включали больных с вторичным паркинсонизмом, в том числе сосудистым, другими экстрапирамидными заболеваниями, тяжелыми соматическими заболеваниями, энцефалопатиями несосудистого генеза.

Диагноз БП и ХИГМ устанавливали на основании критериев, предусмотренных для верификации этих заболеваний [2, 11, 14, 20, 23].

Диагноз верифицировали данными МРТ головного мозга (аппарат Philips Achieva 1.5T), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ультразвуковой сканер ACUSON CV 70, линейный датчик с частотой 10 МГц; производитель «Siemens AG», Германия), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга (ОФЭКТ), свидетельствующей о перфузии головного мозга (аппарат Siemens Diacam с поворотом ЭКТ 360°

и с использованием радиофармакологического препарата церетек, меченного технецием-99m).

Проводили исследования липидного профиля, глюкозы и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (наборы фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Германия), содержания МСР-1 в сыворотке крови (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ) на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100, эндотелина-1 (наборы реактивов фирмы «Biosource», Europe S.A. на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100), определение ФРЭС (наборы реактивов фирмы «Biosource», Europe S.A на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100).

Статистическую обработку полученной информации проводили с помощью пакета прикладных программ [18]: ящичные диаграммы, изучение распределений переменных, в том числе проверка их нормальности (определение критерия Колмогорова — Смирнова), t-тест, тест Уэлча, построение классификационных регрессионных деревьев (Classification and Regression Trees). С целью получения адекватных выводов о различиях применяли различные подходы для бинарных, нормально и ненормально распределенных переменных.

Результаты и обсуждение

Результаты инструментальных исследований представлены в **табл. 1**.

По данным нейровизуализации и ОФЭКТ, достоверных различий по частоте встречаемости патологических отклонений между группами выявлено не было. Обращает на себя внимание большее количество случаев выявления атеросклеротических бляшек во 2-й группе пациентов по результатам дуплексного сканирования сосудов головного мозга. Оно настолько существенно отличается от аналогичного показателя в 1-й группе (p=3,93·10^{-5}), что является классифицирующим признаком для 2-й группы. Значение этого параметра подтверждено также в результате построения классификационного дерева. Он предсказывает принадлежность к 1-й группе с надежностью 72%, а ко 2-й — 92%. Таким образом, сформированные группы достоверно различаются по степени выраженности атеросклероза церебральных сосудов.

Результаты исследований маркеров дислипопротеинемии и внутрисосудистого воспаления в сыворотке крови в обследованных группах выявили **(табл. 2)**, что показатели МСР-1, ЛПВП, эндотелина-1, ФРЭС достоверно отличаются от значений контроля. Особенностью 2-й группы является повышение содержания СРБ, холестерина, ЛПВП и эндотелина-1 по сравнению с 1-й группой, что сопровождается более частым обнаружением атеросклеротических бляшек. О дисфункции эндотелия при БП можно говорить на основании повышения содержания МСР-1, значения которого не отличаются от 2-й группы. При этом обе группы не имеют между собой статистически достоверных отличий по концентрации ФРЭС.

Опираясь на полученные лабораторные данные, можно предположить, что у больных с ХИГМ I—II стадии и БП имеется эндотелиальная дисфункция. При ХИГМ более выражены процессы активного внутрисосудистого воспаления, о чем свидетельствует повышение уровней СРБ и эндотелина-1, протекающие на фоне дислипопротеинемии, чего не отмечается при БП. Тогда как при БП изолированно увеличено содержание МСР-1, который

Таблица 1. **Результаты инструментального обследования больных, включенных в исследование**

Переменная	Выборочное среднее		Выборочные отклонения или медианы		p		Тест Уилкоксона
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	t-тест (равные теоретические дисперсии)	t-тест (неравные теоретические дисперсии)	—
Очаг (МРТ)	0,49	0,65	—	—	0,24	—	—
Лейкоареоз (МРТ)	0,04	0,05	—	—	1	—	—
Атрофия (МРТ)	0,63	0,85	—	—	0,17	—	—
Бляшка атеросклероза (УЗДГ)	0,86[1]	1,48[1]	1	1,47	7,60E-05	8,92E-05	3,93E-05
Коэффициент асимметрии (ОФЭКТ)	0,77	0,67	0,85	0,76	0,13	0,15	0,27

Примечание. Здесь и в табл. 2: [1] — отличия достоверны (p<0,05) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. **Результаты лабораторных исследований больных**

Переменная	Медиана			Среднеквадратическое отклонение		
	1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа	контроль
МСР-1, пг/мл	209,96	199,55	124,8[2]	55,61	44,13	44,6
Глюкоза, ммоль/л	5	5,1	4,4	0,39	0,85	1,6
СРБ, мг/мл	1,6[1]	5,2[1]	1,24[3]	3,17	6,97	0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,04[1]	1,08[1]	1,23[2]	0,10	0,27	0,2
Холестерин, ммоль/л	4,5[1]	4,7[1]	4,8	0,24	0,75	0,9
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,9[1]	1,73[1]	0,8[3]	0,79	1,19	0,7
ФРЭС, пг/мл	323,2	325,3	114,6[2]	393,23	176,68	82,9

Примечание. [2] — отличия достоверны (p<0,05) при сравнении 1-й группы и контроля, [3] — отличия достоверны (p<0,05) при сравнении 2-й группы и контроля. ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

может являться клеточным посредником для контроля активации и миграции различных клеток крови (моноциты, нейтрофилы, В-лимфоциты) к очагу воспаления. Возможно, это один из универсальных механизмов ответной реакции сосудистой стенки. На фоне имеющейся дисфункции эндотелия в 1-й и 2-й группах нарастает действие ФРЭС — специфического митогена, направленного на эндотелиальные клетки и являющегося ключевым регулятором ангиогенеза. Повышение в сыворотке крови содержания ФРЭС (по сравнению с контрольной группой) свидетельствует об активации ангиогенеза и процессов, противодействующих атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, усиливающих формирование эндотелиальных клеток, предотвращающих десквамацию эндотелия. Ингибирование или снижение активности ФРЭС отождествляют с индуцированием апоптоза эндотелиальных клеток, так как он также выполняет функцию фактора их выживаемости.

Содержание МСР-1 и ФРЭС отражают взаимосвязанные, но разные стороны патологических процессов, происходящих при воспалительно-фиброзных нарушениях в сосудистой стенке. Можно предположить, что повышение концентрации ФРЭС на фоне повышения содержания только МСР-1 при БП свидетельствует о еще не изученных механизмах реконструкции эндотелия при данной патологии и, возможно, они являются не менее специфичными, чем общепризнанная активация макрофагально-моноцитарного звена или предшествуют ей. Вероятно, увеличение содержания МСР-1 у больных БП без клинических проявлений ХИГМ является наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции при еще не начавшемся активном внутрисосудистом воспалении.

Полученные данные представляют интерес для дальнейшего изучения особенностей возможного патоморфоза БП на фоне ХИГМ и разрабатывания адекватной терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука 2003; 468.
2. *Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М.* Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: МЕДпресс 1999; 41—48.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328.
4. *Камчатнов П.Р., Чугунов А.В.* Нарушения мозгового кровообращения. Комбинированная терапия дисциркуляторной энцефалопатии. Consilium Medicum 2005; 7: 8: 686—692.
5. *Карабань И.Н., Карасевич Н.В., Луханина Е.П. и др.* Эффективность ницерголина в комплексной терапии болезни Паркинсона. Сімейна медицина 2011; 5—6: 81—82: 35—38.
6. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб 1995; 297.
7. *Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Мелехов М.Г. и др.* Пептид последовательности 66-77 моноцитарного хемотаксического белка-1 (МСР-1) — ингибитор воспаления у экспериментальных животных. Доклады РАН 2005; 404: 4: 551—554.
8. *Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В.* Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). М: Медицина 2002; 336.
9. *Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др.* Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС. Тер арх 2008; 4: 63—69.
10. *Левин О.С., Докадина Л.В.* Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2005; 5: 41—49.
11. *Левин О.С., Федорова Н.В.* Болезнь Паркинсона. М 2006; 8—9.
12. *Литвиненко И.В.* Болезнь Паркинсона. М: Миклош 2006; 216.
13. *Лукашевич П.В., Слободини Т.Н.* Патофизиологические и клинические особенности болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма. Сімейна медицина 2009; 4: 53—56.
14. *Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И.* Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Клиническая неврология. М: Медицина 2002; II: 525—543.
15. *Парсамян Р.Р., Захарова Н.Б., Воскресенская О.Н.* Маркеры воспаления в развитии хронической ишемии головного мозга атеросклеротического генеза. Саратовский науч-мед журн 2006; 2: 3: 29—33.
16. *Санникова А.А., Меньшиков И.В.* Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза. Иммунология 2010; 5: 242—246.
17. *Соболева Г.Н., Погорелова О.А., Кузнецова Т.В.* Влияние валсартана, флувастатина XL и их комбинации на артериальное давление, показатели липидного обмена и эндотелиальную функцию у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2007; 11: 9—13.
18. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998; 352.
19. *Хлюстов В.Н.* Аутоиммунные механизмы в патогенезе атеросклероза. Успехи современного естествознания 2007; 12: 66—68.
20. *Шмидт Е.В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн невропатол и психиат 1985; 9: 1281—1288.
21. *Яхно Н.Н.* Болезнь Паркинсона — достижения и новые вопросы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М 2008; 7—8.
22. *Chazov E.I., Bespalova J.D., Arefieva T.I.* The peptide analogue of MCP-1 65-76 sequence is an inhibitor of inflammation. Can J Physiol Pharmacol 2007; 85: 3—4: 332—340.
23. *Manji H., Connolly S., Dorward N., Kitchen N., Mehta A., Wills A.* Oxford Handbook of Neurology. Oxford University Press 2007.
24. *Ross R.* Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115—126.