

Марковська О.В.*, Шапкін А.С.***, Луніна А.О.*

ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ І СУДИНАХ ШКІРИ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

**Харківський національний медичний університет, кафедра неврології № 2*

***Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії*

Розсіяний склероз (РС) - це прогресуюче аутоімунне захворювання нервової системи, що характеризується локальною інфільтрацією Т-клітин і макрофагів в нервову тканину, локальними множинними ділянками запалення в ній, активацією глії, пошкодженням олігодендроцитів, інтенсивною демієлінізацією нервових волокон, пошкодженням аксонів і вираженими неврологічними порушеннями.

Встановлено, що при РС синтезується досить широкий спектр цитокінів і прозапальних факторів, серед яких - інтерлейкіни 1-4, 6, 10, 12, TNF- α , інтерферони і т.д. Останнім часом доведена роль запалення в пошкодженні нервових структур при РС. Одним з провідних маркерів запалення є циклооксигеназа-2 (COX-2) - індукційний фермент, який стимулює продукцію прозапальних простагландинів, роль якого в складному каскаді патогенезу РС залишається мало вивченою. З'являється все більше даних про можливу роль ендотеліальної дисфункції та порушення обміну оксиду азоту (NO) при РС. NO, є ключовим регулятором судинного, нервового і імунного гомеостазу. Разом з тим при високих концентраціях цей медіатор може надавати цитостатичний вплив.

Наявність відомостей про пошкодження периферичної нервової системи (ПНС) при РС і відсутність розуміння патологічних процесів, що відбуваються в її елементах, які призводять до незворотних змін, зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження - вивчити експресію COX-2 і індукційної ізоформи NO-синтази (iNOS) в компонентах ПНС і судинах шкіри у пацієнтів з РС на підставі прижиттєвої біопсії.

Матеріалом для гістологічного і імуногістохімічного дослідження послужили біоптати шкіри 32 хворих з встановленим діагнозом РС відповідно до критеріїв McDonald (2010). У 5 пацієнтів спостерігався первинно-прогресивний тип перебігу РС, у 7 - вторинно-прогресивний, у 13 - рецидивуючий ремітуючий в стадії ремісії, у 7 - рецидивуючий ремітуючий в стадії загострення.

При оглядовому мікроскопічному дослідженні біоптатів шкіри хворих РС, забарвлених гематоксилином і еозином, виявлялися ознаки продуктивного васкуліту, що проявлялося повсюдною периваскулярною і періневральною лімфоцитарною інфільтрацією. Судини всіх калібрів з набряклим ендотелієм, периваскулярний простір їх різко розширен, в

деяких випадках відзначалася нерівномірна гіпертрофія м'язового шару, гофрованість еластичної мембрани і інвагінація її в просвіт судин з осередковою проліферацією ендотелію. Колагенові волокна дерми, в безпосередній близькості з периваскулярним простором, набрякли, гомогенізовані і погано офарблювалися еозином, а при фарбуванні по Ван-Гизону - пікрінофільні.

При детальному вивченні клітинного характеру запального інфільтрату нами було виявлено, що основну масу його складала лімфоцити і моноцити. При проведенні імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКАТ) до COX-2 і iNOS в клітинах запального інфільтрату, ендотелії судин і м'язовій стінці виявлялася виражена експресія даних ферментів. Слід зазначити, що найбільш виражені морфологічні прояви васкуліту спостерігалися в групі хворих з рецидивуючим ремітуючим типом перебігу РС в стадії загострення, а також в групі з первинно-прогресивним і вторинно-прогресивним типами перебігу РС з тривалістю до 5 років.

Також звертає на себе увагу той факт, що найбільш ранні і масивні інфільтрати з'являлися навколо судин і в області судинно-нервових пучків. В подальшому кількість клітин навколо судин зменшується, а навколо і в основі поодиноких нервів збільшується. Однак, навіть при зникненні явищ васкуліту, в ендотелії, м'язовій стінці і периваскулярному просторі визначається експресія гранул iNOS.

При вивченні компонентів ПНС, також звертала на себе увагу лімфоцитарна інфільтрація навколо нервів. Деякі нервові волокна різко набрякли, вогнищево безструктурні, набрякли з розрядженням основи і наявністю полів повної відсутності Шванновських клітин. Периневральний простір різко розширений. Безпосередньо в нервах визначаються лімфоцити, інтенсивно експресують COX-2 і iNOS.

При імпрегнації тканин азотнокислим сріблом визначалося потовщення і огрубіння нервових волокон, нерівномірність забарвлення з явищами варікозноподібного здуття нейролеми і формування кугельфеноменів у нервових закінченнях.

При фарбуванні методом Шпільмейера - мієлінові оболонки і осьові циліндри нерівномірно офарблювалися, з осередковою фрагментацією, наявністю аневрізмоподібних розширень, що вказує на нейродегенеративні процеси.

При проведенні імунопероксидазної реакції з МКАТ до COX-2 і iNOS виявлялася активація даних ферментів в Шванновських клітинах нервових волокон. Гранули ферментів були рівномірно розподілені в цитоплазмі клітин. Слід зазначити, що кількість імунопозитивних гранул iNOS у багато разів перевищувала кількість таких COX-2. Досліджувані ферменти крім нервів виявлялися в стінці судин, а також в проміжному просторі дерми, далеко від судинного русла і нервів. Гранули iNOS були

рівномірно розподілені по всьому нервовому волокну, в той час як гранули СОХ-2 мали мозаїчне розташування і більшою мірою концентрувалися по зовнішній поверхні нервового волокна.

Найбільш виражені і гострі, з морфологічної точки зору, зміни в периферичній нервовій системі були відзначені в групі з ремітуючим рецидивуючим типом перебігу в стадії загострення, а також в групі з первинно-прогресивним і вторинно-прогресивним типами перебігу РС з тривалістю захворювання до 5 років.

Цитофотометричне дослідження оптичної щільності СОХ-2 показало достовірне збільшення даного показника при РС в цілому. Однак, слід зазначити, що СОХ-2, також як і іNOS, є індукційним ферментом, який з'являється при патологічних станах, а саме при запаленні. Оптична щільність в даній ситуації розглядалася як кількісний показник, який відображає активність запального процесу.

При вивченні оптичної щільності іNOS в залежності від типу перебігу РС звертало на себе увагу те, що найбільші показники оптичної щільності визначалися в групі з ремітуючим рецидивуючим типом перебігу РС в стадії загострення. Дещо менші середні значення в групах з первинно-прогресивним і вторинно прогресивним типами перебігу РС. Найменші показники середнього значення оптичної щільності гранул іNOS в групі з ремітуючим рецидивуючим типом перебігу РС в стадії ремісії.

Паралельне вивчення експресії СОХ-2 показало однотипну спрямованість показників в залежності від типу перебігу захворювання.

Аналізуючи показники оптичної щільності СОХ-2 і іNOS в групі з ремітуючим рецидивуючим типом перебігу РС в стадії ремісії, слід зазначити, що, незважаючи на наявність клінічної ремісії, в компонентах ПНС не припиняють протікати запальні і дистрофічні процеси. При аналізі однорідності показників оптичної щільності СОХ-2 і іNOS в групі з ремітуючим рецидивуючим типом перебігу РС в стадії ремісії звертає на себе увагу досить виражена дисперсія даних показників, що, можливо, відображає глибину клінічної ремісії, а, можливо, і схильність до загострення і подальшого прогресування захворювання.

Таким чином, при дослідженні в елементах периферичної нервової системи пацієнтів з розсіяним склерозом виявлено демієлінізація і дистрофічні зміни нервових волокон у вигляді разволокнення, склерозу, вогнищового зменшення Шванновських клітин, а також запальні зміни з експресією великої кількості циклооксигенази-2 і індукційної фракції синтази оксиду азоту. Наявність ендотеліальної дисфункції і запальних змін в компонентах ПНС при різних типах перебігу РС, в тому числі і в стадії ремісії, слід враховувати при призначенні патогенетичної терапії.