

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На правах рукопису

КОСТЬ АНДРІЙ СТЕПАНОВИЧ

УДК: 616.831-005.1:616-002-031.82]-07

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ
ІЗ ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Луцик Богдан Дмитрович
доктор медичних наук, професор

Львів – 2011

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Роль нейрозапалення в каскаді патофізіологічних порушень при ішемічному інсульті.....	11
1.2. Роль нейрозапалення в каскаді патофізіологічних порушень при геморагічному інсульті.....	15
1.3. Маркери запалення та їх роль в церебральному пошкодженні при мозковому інсульті.....	17
1.3.1. Маркери запалення при ішемічному інсульті.....	21
1.3.2. Маркери запалення при геморагічному інсульті.....	27
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
2.1. Матеріал дослідження.....	31
2.2. Методи визначення лабораторних показників.....	37
2.2.1. Визначення концентрації С–реактивного протеїну в сироватці крові	37
2.2.2. Визначення концентрації цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10 в сироватці крові	38
2.2.3. Підрахунок кількості лейкоцитів в периферичній крові...	40
2.2.4. Визначення концентрації фібриногену в плазмі крові.....	40
2.2.5. Статистичні методи.....	41
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ.....	43
3.1. Особливості змін маркерів запалення у хворих на ішемічний інсульт в динаміці гострого періоду.....	43

3.2. Особливості змін маркерів запалення на першу добу у хворих на ішемічний інсульт в залежності від тяжкості неврологічних порушень та наслідків захворювання.....	45
3.2.1. Особливості змін маркерів запалення в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень у хворих на ішемічний інсульт в динаміці гострого періоду.....	52
3.3. Особливості змін маркерів запалення у хворих на ішемічний інсульт в залежності від раннього перебігу захворювання.....	65
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ.....	69
4.1. Особливості змін маркерів запалення у хворих на геморагічний інсульт в динаміці гострого періоду.....	69
4.2. Особливості змін маркерів запалення на першу добу у хворих на геморагічний інсульт в залежності від тяжкості неврологічних порушень та наслідків захворювання	71
4.2.1. Особливості змін маркерів запалення в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень у хворих на геморагічний інсульт в динаміці гострого періоду.....	78
4.3. Особливості змін маркерів запалення у хворих на геморагічний інсульт в залежності від раннього перебігу захворювання.....	90
РОЗДІЛ 5. ВІДМІННОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ТА ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТАХ	94

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	98
ВИСНОВКИ.....	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	114
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	115
ДОДАТКИ.....	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВМК – внутрішньомозковий крововилив
- ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр
- ГІ – геморагічний інсульт
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
- i-NOS – індукцйбельна NO-синтаза
- ІІ – ішемічний інсульт
- ІІІ - інтерлейкін
- ІІІ-1ra - антагоніст рецептора ІІІ-1
- ІІІ-1 β – інтерлейкін 1 бета
- ІСАМ - внутрішньоклітинні молекули адгезії
- ІФА – імуноферментний аналіз
- Лк - лейкоцити
- ММР - матриксні металопротеїнази
- п/я – паличкоядерні форми нейтрофілів
- СМА – середньо мозкова артерія
- СМР – спинномозкова рідина
- СРП – С-реактивний протеїн
- ТРФ- трофічний ростовий фактор
- ФАТ - фактор агрегації тромбоцитів
- ФНП- α – фактор некрозу пухлини-альфа
- ЦНС – центральна нервова система
- VCAM – адгезивна молекула судинного ендотелію

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній медицині гострі порушення мозкового кровообігу є однією з найважливіших соціальних проблем через високий рівень інвалідизації та розповсюдженості [5, 32, 50]. В Україні мозковий інсульт поряд з ішемічною хворобою серця та онкопатологією є однією з провідних причин смертності населення [34].

Важливою ланкою патогенезу мозкового інсульту є запальна відповідь мікроглії та інших структур центральної нервової системи [93, 216]. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню реакції гліальних клітин на пошкоджуючий фактор (ішемію, крововилив) з розвитком запальної реакції, яка призводить до ушкодження нейронів, гематоенцефалічного бар'єру і порушення мікроциркуляції [7]. Акцентується увага на важливій ролі запально-нейроімунних порушень, які поглиблюють розлади мозкового кровообігу та, ймовірно, причетні до фатальних наслідків [20, 40, 42, 60].

Виявлено основні механізми зміни морфології мозкової тканини та її функціонального стану при ішемії та в післяішемічний період [8, 15, 134]. Особливості перебігу церебральної ішемії визначаються не тільки обсягом незворотності процесу пошкодження мозку, але й станом церебрального метаболізму, реактивністю нейроімунної системи [15, 27, 31, 67]. Як відомо, фактор ішемії діє й при геморагічному варіанті мозкового інсульту. Вважається, що механізми ішемічного каскаду характерні для інфаркту мозку, повною мірою властиві й для геморагічного інсульту [45].

Відтермінована загибель тканини мозку обумовлена широким колом регуляторних пептидів із включенням медіаторів запалення [55, 82]. Саме вони спричиняють пошкодження мозку та захисні функції. Однак не визначено, як саме розвивається процес запалення при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах, які особливості їхніх механізмів

розвитку, а також які маркери більш інформативні для оцінки пошкоджуючої дії запальної відповіді [144, 216, 225, 226].

Враховуючи те, що нейроімунний статус організму нормалізується не відразу і не завжди [81, 231], є необхідність оцінити ступінь інформативності зв'язку найбільш важливих маркерів запальної реакції з перебігом ішемічного та геморагічного інсультів у гострому періоді захворювання, а також з погіршенням неврологічного стану та з фатальними наслідками.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась як фрагмент планової науково-дослідної роботи кафедри неврології і нейрохірургії спільно з кафедрою клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Ураження нервової системи різного генезу” (№ державної реєстрації 0105U007862).

Тему дисертаційної роботи затверджено проблемною комісією МОЗ і АМН України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 65 від 10 квітня 2008 року).

Мета дослідження. З'ясувати особливості розвитку запальної реакції при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах у гострому періоді захворювання на підставі виявлених змін маркерів запалення, їхнього взаємозв'язку з тяжкістю та перебігом неврологічних порушень, фатальними наслідками.

Завдання дослідження:

1. Виявити особливості змін маркерів запалення в динаміці гострого періоду ішемічного інсульту та визначити роль запальної реакції в патогенезі захворювання.

2. Встановити особливості змін маркерів запалення в динаміці гострого періоду геморагічного інсульту та визначити роль запальної реакції в патогенезі захворювання.

3. З'ясувати можливі відмінності змін маркерів запалення при ішемічному та геморагічному варіантах мозкового інсульту в гострому періоді захворювання.

4. Виявити взаємозв'язок активності найвагоміших маркерів запальної відповіді з тяжкістю неврологічних порушень, клінічним перебігом та наслідком захворювання при ішемічному та геморагічному інсультах.

5. Оцінити інформативність маркерів запалення для прогнозу мозкового інсульту.

Об'єкт дослідження: гострий період ішемічного та геморагічного інсультів.

Предмет дослідження: запальна реакція у гострому періоді ішемічного та геморагічного інсультів.

Методи дослідження: гематологічні – підрахунок кількості лейкоцитів периферичної крові та визначення вмісту фібриногену плазми крові; імунологічні – визначення рівня цитокінів (інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, фактор некроза пухлини- α , інтерлейкіна-10) та С-реактивного протеїну сироватки крові (імуноферментний аналіз); математичні – статистичне опрацювання цифрових даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі дослідження маркерів запалення в динаміці гострого періоду мозкового інсульту (на 1-шу, 10-ту, 21-шу добу) проведено оцінку розвитку запальної реакції, її особливостей та відмінностей при ішемічному та геморагічному інсультах. Показано, що запальна відповідь виникає вже на 1-шу добу при ішемічному та геморагічному інсультах. Встановлено, що розвиток запальної реакції пов'язаний з етіопатогенетичними особливостями мозкового інсульту, і виявлено відмінність змін маркерів запалення між 1-ю, 10-ю, 21-ю добою при ішемічному та геморагічному інсультах.

З'ясовано, що ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок мозкового інсульту залежить від інтенсивності запальної реакції. При цьому показано, що за відсутності позитивної динаміки в

неврологічному статусі та несприятливому наслідку захворювання відбувається дисбаланс запального каскаду з гіперпродукцією прозапальних медіаторів та недостатньою продукцією протизапальних.

Встановлена інформативність визначення рівня цитокінів (інтерлейкіна-6, фактора некроза пухлини- α , інтерлейкіна-10), білків гострої фази (С-реактивного протеїну, фібриногену), кількості лейкоцитів периферичної крові на 1-шу добу розвитку мозкового інсульту для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

Практичне значення одержаних результатів. Завдяки результатам проведеного дослідження встановлено, що вираженість запальної реакції в гострому періоді мозкового інсульту впливає на тяжкість неврологічних порушень, перебіг, наслідки захворювання. Це є підґрунтям для розробки клінічних випробувань щодо вивчення впливу та застосування різних фармакологічних препаратів протизапальної дії з метою покращення лікування хворих на дану патологію.

Виділено серед маркерів запалення найважливіші у плані прогностичного значення і додаткового діагностичного критерію оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

Результати проведених досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної фізіології, неврології та нейрохірургії, клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр патологічної фізіології державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” та Буковинського державного медичного університету, у роботу II неврологічного відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Головним є доробок здобувача в проведенні лабораторних методів дослідження. Клініко-неврологічне обстеження хворих на мозковий інсульт виконане автором разом зі співробітниками кафедри

неврології і нейрохірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Спільно з науковим керівником вибрано тему, визначено мету і завдання дослідження, сформульовано висновки. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, вибрано методологічні підходи, виконано статистичну обробку результатів досліджень, написано та оформлено всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на Міжнародній науково-практичній конференції “Імунотерапія, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи” (Львів, 2009), науковому симпозиумі та пленумі науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України (Київ, 2009), Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології” (Київ, 2010), щорічній зустрічі американської асоціації клінічної біохімії (Анахейм, США, 2010), XIII конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Львів, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 7 – у наукових фахових виданнях, 5 – у збірниках наукових форумів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Роль нейрозапалення в каскаді патофізіологічних порушень при ішемічному інсульті

Є дані про динамічний характер структурних і функціональних змін мозкової тканини внаслідок гострої гіперперфузії та ішемії, а також про механізми їх трансформації та терміни формування стійкого осередкового морфологічного дефекту – інфаркту мозку. Встановлено, що кінцеве формування інфаркту проходить через 24-48 годин з моменту виникнення гострої ішемії [141]. Відмічені морфологічні особливості формування зони інфаркту і пенумбри: "ядро" інфаркту утворюється із некротизованих нейронів, а в зоні "напівтіні" загибель клітин відбувається за механізмом апоптозу [3, 136].

Відомо, що при зниженні кровотоку нижче 10 мл на 100 г речовини за 1 хв відбуваються незворотні зміни нервових клітин, формується осередок некрозу, так звана зона інфарктного ядра [221]. Впродовж перших 6 годин розвитку інсульту зона некрозу оточена ділянкою з кровотоком менше 20-18 мл на 100 г речовини за 1 хв. Це ділянка так званої ішемічної напівтіні або "пенумбри", в якій структурно-морфологічна організація нейронів не постраждала, але є порушення функціональної активності [124].

Первинна реакція на розвиток гострої фокальної ішемії мозку виникає у разі зменшення мозкового кровотоку нижче 55 мл / 100 г за 1 хв і проявляється гальмуванням синтезу білка. Зменшення мозкового кровотоку нижче 35 мл / 100 г за 1 хв стимулює анаеробний гліколіз. Якщо ж мозковий кровотік стає нижчим, ніж 20 мл/100 г за 1 хв (верхній ішемічний поріг або поріг втрати електричної функції нейронів), то на фоні максимального підвищення фракції екстракції (витягу) кисню з артеріальної крові до 45–50 % церебральний метаболізм порушується настільки, що швидкість

метаболізму кисню знижується до 2,0-2,5 мл/100 г за 1 хв, а швидкість метаболізму глюкози – до 2 мл/100 г за 1 хв. При цьому у перші 1-6 годин це допомагає підтримувати метаболічний рівень кисню та глюкози, запобігаючи розвитку інфаркту мозку [9, 207].

Отже, розвиток ішемії, обумовлений порушенням кровотоку по оклюзованій судині, призводить до зниження доставки кисню і глюкози в тканину, надмірного продукування нейронами глутамату та інших ексайтотоксинів, вираженої деполяризації мембран, що вкупі обумовлює пошкодження іонних насосів і сприяє надмірному надходженню іонів Na^+ і Ca^{2+} всередину клітини. Каскад цих перетворень спричиняє розвиток оксидантного стресу, генерацію вільних радикалів, активацію пероксидного окиснення ліпідів, викликає незворотне пошкодження мембран та органел, а відтак сприяє незворотньому ураженню нейронів [29, 118]. Таким чином, після розвитку ішемічного інсульту виникає каскад взаємопов'язаних патобіохімічних перетворень, що через короткий час призводять до пошкодження нейронів ішемізованої тканини [9, 15] (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Каскад патобіохімічних перетворень, що призводять до пошкодження нейронів ішемізованої тканини.

Так звані віддалені наслідки ішемії, до яких відносять локальне запалення, трофічну дисфункцію вважають основними механізмами, які обумовлюють дифузну дегенерацію тканини мозку із розвитком енцефалопатії [36].

Вже через декілька годин після церебральної ішемії ініціюються гострі місцеві запальні реакції, які прискорюють трансформацію фокальної церебральної ішемії в інфаркт та інтенсивно виражені на 7-14 добу [79, 155, 179]. Нейрозапалення включає *de novo* експресію запальних медіаторів у мозковій тканині та інфільтрацію/накопичення поліморфноядерних лейкоцитів, що змінюються моноцитами-макрофагами у відповідь на ішемічне пошкодження [67, 79, 85, 198, 247].

У дослідженнях показано, що через декілька годин після виникнення гострої фокальної церебральної ішемії численні активатори запалення, включаючи інтерлейкін-1бета, фактор некрозу пухлин-альфа та транскрипційні фактори (фактор-1, що індукується гіпоксією, інтерферон-регуляторний фактор-1, нуклеарний фактор каппа-В) активуються у відповідь на гіпоксію, а також проходить утворення супероксид-радикалу та внутрішньоклітинного накопичення Ca^{2+} [124, 212]. Під їх впливом відбувається експресія внутрішньоклітинних молекул адгезії-1, Р-селектинів та Е-селектинів, інтегринів на ендотеліальних клітинах, лейкоцитах і тромбоцитах. Адгезивні рецептори опосередковують взаємодію між ендотеліальними клітинами і лейкоцитами, сприяючи проникненню їх у судинну стінку. Особливо потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії (CD11a та CD18) є інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α). Активованій ними інтерлейкін-8 (ІЛ-8) відіграє головну роль в початку міграції лейкоцитів з судинного просвіту в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Клітини ендотелію виділяють ряд хемоатрактантів (ФАТ, ІЛ-8, гранулоцитарно-макрофагально-колонієстимулюючий фактор),

які разом з компонентами комплементу (C3, C5A) та тромбоксаном A₂ активують нейтрофіли та утримують їх на стінках кровоносних судин. Нейтрофіли та моноцити посилюють деструкцію мозкових клітин своїми токсичними продуктами, активацією фагоцитозу та імунними реакціями [29, 94, 149, 155, 157, 242].

Процеси локального запалення починаються із вивільнення медіаторів запалення і проагрегантів мікроглією, активованою під дією ішемії, астроцитами [156]. На моделях експериментального мозкового інсульту показано, що активована мікроглія спричиняє виражену нейротоксичну дію, яка здійснюється різними шляхами: за допомогою продукції прямих нейротоксичних чинників, опосередковано – шляхом продукції мікрогліальних чинників, запуску руйнівних процесів, а також індукції запальної відповіді [137, 196].

Найважливішу роль в продукції цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП, ФАТ), які продовжують руйнівний вплив на тканину мозку, відіграє активована ішемією мікроглія й астроцити. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які різко підвищують продукцію білків гострої фази (С-реактивного протеїну, факторів комплементу, α_2 -макроглобуліну, α_1 -антихемотрипсину), котрі діють як інгібітори різних протеїнів та факторів росту та різко підвищують продукцію численних токсичних сполук: лейкотриєнів, тромбоксану A₂, простацикліну, вазоконстрикторів. В результаті утворення токсичних для ендотеліальних клітин речовин збільшуються мікроциркуляторні та реологічні порушення, посилюється проникність ГЕБ [29].

Крім участі в усіх основних процесах пошкоджуючого ішемічного каскаду, мікроглія виконує і спеціалізовані імунні функції, індукуючи і підтримуючи запальну реакцію в осередку ішемії, що призводить до відтермінування нейрональних втрат, порушень мікроциркуляції і підвищеної проникливості ГЕБ [15, 37].

За даними численних досліджень, запалення репрезентує один з ключових патофізіологічних механізмів мозкового ураження при ішемічному варіанті мозкового інсульту та потребує подальших досліджень [4, 103, 142, 158].

1.2. Роль нейрозапалення в каскаді патофізіологічних порушень при геморагічному інсульті

В останні роки отримані нові дані, які розширили уявлення про патофізіологію геморагічного інсульту, зокрема, внутрішньомозкового крововиливу (ВМК). Повторні дослідження комп'ютерної томографії показали, що ВМК має три основні патофізіологічні фази:

1. Артеріальний розрив і формування гематоми.
2. Розширення гематоми.
3. набряк перигематоми.

Внутрішньомозкова гематома розширюється в перші декілька годин після розриву судини: протягом першої години – в 26% випадків, на протязі наступних 24 годин – приблизно в 40% [133, 173, 222]. Виділяють 4 фактори, які можуть зумовити збільшення об'єму внутрішньомозкового крововиливу: безперервна кровотеча із розірваної артеріоли, рецидив кровотечі із того ж джерела, кровотеча зі здавлених навколо судин та місцеві дефекти згортання крові [131]. Ріст гематоми взаємопов'язаний також з молекулярними механізмами судинного пошкодження, зокрема, маркерами запалення: ІЛ-6, матричною металопротеїназою-9, клітинним фібронектином [185].

При геморагічному інсульті є присутній фактор ішемії, який обумовлений розвитком вторинного вазоспазму. Але крім того, передбачують, що зниження кровотоку і метаболізму викликано не ішемією, а дією токсичних продуктів розпаду крові [45].

З'являється все більше фактів, які свідчать про участь запальних механізмів у пошкодженні мозку при внутрішньомозкових кровотечах [72, 243].

Нейровізуальні методи дослідження підтвердили уявлення, що область зниженої перфузії навколо гематоми може бути обумовлена ефектом церебрального перфузійного тиску [151]. В подальшому це приводить до компресії перифокальних утворень, вазогенного набряку мозку, порушення мікроциркуляції, виникнення вторинної ішемії, дистрофічних змін в нейронах з виникненням некрозу [48]. Таким чином, в основі пошкоджуючої дії при геморагічному інсульті лежить як наявність крові в речовині мозку, так і прогресування вторинної ішемії і оксидантного стресу [44, 45].

При ВМК компоненти крові, включаючи головним чином еритроцити, лейкоцити, макрофаги та білки плазми (тромбін, плазмін та ін.), безпосередньо потрапляють у мозок. Запальна відповідь виникає негайно, внаслідок ферментативної активації, міграції запальних клітин, активації глії [243]. Активована мікроглія розпочинає продукувати широкий спектр токсичних для нервової тканини сполук: прозапальних цитокінів, лігандів для глутаматного N-метил-D-аспартату (NMDA) - рецепторного комплексу, протеаз, катепсину В, лізоцимів, ейкозаноїдів, супероксидного аніона, нітроксиду, а також ініціює цитотоксичну дію астроцитів [37, 145].

Виявлено, що при внутрішньомозковому крововиливі активація мікроглії відбувається протягом 1-4 годин після виникнення інсульту і зберігається протягом 4 тижнів з піком на 3-7 день [138, 250]. У серії експериментів при внутрішньомозковому крововиливі показано, що пригнічення активації мікроглії сприяло зменшенню розміру пошкодження мозку та набряку і покращенню функціонального відновлення нейронів [167, 206, 245].

Основним джерелом продукції цитокінів в мозку при мозковому інсульті є активована мікроглія [122]. Але є дані, які підтверджують участь периферично виявлених цитокінів в запаленні мозку, особливо після

внутрішньомозкового крововиливу, коли зростає проникність ГЕБ [202]. Тому периферичні мононуклеарні фагоцити, Т-лімфоцити, природні кілери та поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити, які продукують і секретують цитокіни можуть проникнути через ГЕБ та ініціювати запальні процеси у тканині мозку [79].

1.3. Маркери запалення та їх роль у церебральному пошкодженні при мозковому інсульті

Серед медіаторів запалення особливо важлива роль належить цитокінам, які є невеликими розчинними поліпептидами з молекулярною вагою від 8 до 80 кДа з різним клітинним походженням. Цитокіни продукуються імунокомпетентними (Т-клітини, макрофаги, мікроглія) і неімунокомпетентними (нейрони, астроцити) клітинами та можуть діяти на клітину, що їх індукує (аутокринно), а також на клітини, що розташовані поблизу (паракринно) [62, 100, 114].

На теперешній час ідентифіковано близько 100 різноманітних цитокінів і в залежності від того, які клітини імунної системи переважно синтезують той чи інший цитокін, їх поділяють на інтерлейкіни, монокіни і лімфокіни. На даний час 37 інтерлейкінів мають цифрове позначення (ІЛ-1 – ІЛ-37), інші позначаються літерами: CSF (колонієстимулюючі фактори), OSM (онкостатин М), LIF (фактор, який інгібує лейкозні клітини), NGF (нервовий фактор росту), CNTF (ціліарний нейротрофічний фактор), TNF (фактор некрозу пухлин), інтерферони (INF). Вони, в свою чергу, умовно можуть бути розподілені на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α та інші) і протизапальні цитокіни (ІЛ-10, ІЛ-4, трофічні фактори) [47]. Дія цитокінів на клітину відбувається шляхом зв'язування із специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані, що в подальшому призводить до індукції чи пригнічення активності генів, які вони регулюють [41].

Цитокінам властива плейотропність і взаємозаміна біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формування цитокінової мережі, при якій продукція одного впливає на утворення чи реалізацію активності іншого. У зв'язку з цим цитокіни можуть бути виділені у нову самостійну систему регуляції функцій організму, поряд з нервовою та гормональною. Цитокіни відіграють особливу роль в ініціації реакцій запалення та порушень мікроциркуляції, проникності гематоенцефалічного бар'єру, в механізмах смерті та виживання нейронів. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, які беруть участь у розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, Т- та В-лімфоцити [35, 41, 47, 113, 239].

Одним з особливо важливих прозапальних цитокінів є ФНП, оскільки відіграє координуючу роль у запаленні. ФНП представлений у двох формах α та β , що походять від двох різних генів. ФНП- α – пептид із молекулярною вагою 17 кДа, який синтезується з про-ФНП- α за участю ФНП-конвертуючого ферменту ММР та володіє різноманітною біологічною активністю при мозковому інсульті. ФНП- β – пептид із молекулярною вагою 25 кДа. Існують два типи рецепторів: ФНП-рецептор-1 (ФНП-R1, р-55) та ФНП-рецептор-2 (ФНП-R2, р-75), які є інтегральними мембранними глікопротеїнами з відповідною молекулярною масою [143, 215]. При гострому порушенні мозкового кровообігу на різноманітних експериментальних моделях неодноразово продемонстровано підвищення рівня ФНП- α [119, 126, 186, 254]. За допомогою імуногістохімічних досліджень показано синтез *de novo* ФНП- α в нейронах, макрофагах та активованій мікроглії [128, 235]. ФНП- α активує різні шляхи сигнальної трансдукції: індукує чи пригнічує експресію генів факторів транскрипції та росту, цитокінів, їхніх рецепторів, гострофазних білків, що пояснює складну імуномодуючу дію цього цитокіну [129, 236].

Основними і найбільш досліджуваними серед сімейства прозапального цитокіну ІЛ-1 являються три його представники: ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , а також антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1ra). ІЛ-1 β та ІЛ-1 α є агоністами, а ІЛ-1ra – специфічним антагоністом рецептора, який зв'язує рецептори ІЛ-1 без агоністичної активності. ІЛ-1 існує в двох формах ІЛ-1 α та ІЛ-1 β , які утворюються з участю ІЛ-1 конвертуючого ферменту (каспази-1) з їх прекурсорів. ІЛ-1 α та ІЛ-1 β зв'язуються з двома типами рецепторів ІЛ-1 (першого типу – ІЛ-1RI та другого типу – ІЛ-1RII), але через ІЛ-1RI ініціюються механізми трансдукції. Антагоніст рецептора ІЛ-1RI (ІЛ-1ra) гальмує дію ІЛ-1, тим самим попереджаючи активацію комплексу ІЛ-1 + ІЛ-1RI [135].

В ЦНС ІЛ-1 β продукується різними клітинними елементами, включаючи мікроглію, астроцити, нейрони та ендотелій, підвищує рухливість нейтрофілів, сприяє активації клітин у вогнищі запалення, стимулює фагоцитоз, сприяючи тим самим ексудативній та проліферативній фазам запальної реакції. Таким чином, він відіграє ключову роль у розвитку запалення, бере участь у регуляції взаємодій між імунною та нервовою системами [1, 46, 213].

До цитокіну, який проявляє численні ефекти, як позитивні, так і деструктивні для клітин ЦНС, відноситься ІЛ-6. Останній є ендогенним пірогеном, продукується активованою мікроглією, астроцитами, нейронами, а також активованими моноцитами і макрофагами [241]. Цей цитокін може індукувати синтез гепатоцитами гострофазових білків. Але на відміну від ІЛ-1 та ФНП- α , ІЛ-6 не призводить до підвищеного синтезу таких маркерів запалення, як оксид азоту і матричні металопротеїнази. Крім того, ІЛ-6 сильно індукує ІЛ-1ra, який виявляє протизапальну дію, блокуючи ІЛ-1 рецептори [62].

Одним із головних цитокінів протизапальної дії вважається ІЛ-10. Дослідження багатьох авторів підтвердили [16, 46, 47, 76, 166], що цей

цитокін є потужним регулятором клітинно-опосередкованої імунної відповіді моноцитів/макрофагів: знижує продукцію простагландину E₂, пригнічує експресію молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), бере активну участь у розвитку місцевого запалення, пригнічуючи продукцію численних прозапальних цитокінів, синтезу супероксидного аніона і нагромадження реактивних проміжних продуктів обміну кисню. Його протизапальна активність проявляється здатністю підсилювати продукцію антагоніста рецептора IL-1 та зменшувати адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, які активовані IL-1. IL-10 гальмує синтез цитокінів, які в багатьох випадках проявляють прозапальні властивості, зокрема IL-6 і ФНП-α через блокаду генної транскрипції, зниження ICAM-1, матриксної металопротеїнази [121, 252].

Одним з центральних учасників гострої фази запального процесу вважається СРП. Завдяки тому, що концентрація СРП при запаленні в десятки разів збільшується, СРП є найбільш специфічним індикатором запалення і некрозу [6].

При гострофазовій відповіді запального процесу при мозковому інсульті підвищується концентрація білків гострої фази, зокрема СРП [92]. С-реактивний протеїн належить до родини пентаксинів і має специфічну ділянку, в якій знаходиться центр зв'язування з іонами кальцію, в присутності яких СРП зв'язується з лігандами. Інша ділянка в молекулі СРП відповідає за зв'язування рецепторів і C1q компоненту комплексу. Таким чином, однією своєю ділянкою СРП “пізнає ворогів” – широкий спектр сторонніх агентів, а іншою – повертає до них засоби для їх знищення. Синтезується СРП в печінці, період напіввиведення складає 12-24 (в середньому 18) годин. У фізіологічних умовах СРП визначається в мізерних кількостях, продукція якого регулюється рівнем транскрипції, головним чином плейотропного цитокіну IL-6. Інші цитокіни, в першу чергу, IL-1 та ФНП-α, опосередковано беруть участь в регуляції синтезу цього білка. В

умовах запалення синтез СРП в печінці значно збільшується, а зростання його концентрації в плазмі/сироватці крові спостерігається понад 6 і більше годин після початку запального процесу [6, 89, 208].

Визначивши патофізіологічну роль опосередкованої дії СРП на пошкодження мозку через взаємодію з іншими маркерами запалення, які регулюють синтез, зокрема ІЛ-6, ІЛ-1 та ФНП- α , СРП може стати мішенню для втручання при зниженні пошкодження мозку шляхом посилення моделюючої дії або пригнічення його синтезу [123].

Запальна відповідь, яка розвивається під час розвитку мозкового інсульту, реалізується за допомогою клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів і може набувати системного характеру [86]. При цьому вважається, що запальна відповідь на рівні всього організму після мозкового інсульту не є результатом інфекційного ускладнення, як наслідок криптогенної інфекції, а є відповіддю на некротично пошкоджену мозкову тканину. Про таке може свідчити підвищення температури тіла протягом 12-24 годин від початку цереброваскулярної події, тоді як лихоманка інфекційного походження розвивається пізніше [84, 90].

1.3.1. Маркери запалення при ішемічному інсульті.

Експериментальні дослідження виявили підвищення концентрації цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) за умов фокальної ішемії мозку, що супроводжується розвитком локального запалення в осередку ішемічного ураження. Вони залишаються підвищеними протягом кількох днів після розвитку інсульту, про що свідчить інтенсивність запальних реакцій та їх роль в процесах ушкодження тканини мозку [29, 186, 232]. Застосування антагоністів рецепторів інтерлейкінів, антицитокінових антитіл та антитіл до адгезивних молекул обмежує в деяких випадках розміри зони інфаркту мозку та зменшує прояви постішемічного запалення [69, 78, 80, 130, 188, 224], що дало поштовх до подальшого розвитку поглядів на сутність постішемічного запалення [93, 161, 216, 223, 226, 249].

В експериментальних дослідженнях показано, що за 24 години до оклюзії середньомозкової артерії інтрацеребровентрикулярне введення цитокіну ФНП- α посилює обумовлене ішемією пошкодження мозку, а зменшення негативного ефекту відбувається шляхом внутрішлуночкового введення анти-ФНП- α моноклональних антитіл. ФНП- α активує нейтрофіли та підвищує експресію, прилипання до стінки судини з наступною інфільтрацією мозку лейкоцитами, а також спричиняє порушення ГЕБ, підвищення проникності капілярів через посилення індукції MMP-2 та -9 [105, 174, 238]. Є дані про участь ФНП- α в руйнуванні мієліну та олігодендроглії, підвищенні проліферації астроцитів, тим самим активуючи демієлінізацію та реактивний гліоз [132, 235]. Але є точка зору [143], згідно з якою, ФНП- α не тільки не впливав токсично на нейрони ЦНС, але й сприяв регенерації пошкоджених аксонів і захищав культивовані нейрони. В експерименті [143], проведеному на мишах з генетичною недостатністю рецепторів до ФНП- α , відмічалось обмеження об'єму інфаркту при введенні цитокіну за 48 годин до оклюзії СМА. Збільшена вираженість та поширеність пошкодження нейронів у ФНП- α -негативних тварин була обумовлена посиленням процесів оксидантного стресу та зниженням рівня антиоксидантних ферментів, що дозволило припустити про нейропротективні властивості ФНП- α , які пов'язані зі стимулюванням антиоксидантних механізмів.

Таким чином, питання про роль ФНП- α при ішемічному пошкодженні мозку виглядає неоднозначним [110]. З одного боку, збільшення вмісту ФНП- α в макрофагах інфарктної тканини та в нейронах ділянки ішемії мозку викликає експресію проадгезивних молекул на ендотелію, що призводить до накопичення лейкоцитів, адгезії та міграції їх з капілярів у мозок, а з іншого боку, сприяє ремоделюванню тканини та формуванню рубця [132, 253]. Залишається відкритим питання про співвідношення нейротоксичних та нейропротективних властивостей цитокіну ФНП- α .

Продукція мікроглією цитокіну ІЛ-1 за умов ішемії є головним активуючим сигналом для індукції інших прозапальних цитокінів, стимуляції астроцитів до синтезу потенційних нейротоксичних речовин, таких, як оксид азоту та метаболіти арахідонової кислоти [163]. В експерименті на тваринах продемонстровано, що за умов фокальної ішемії спостерігається підвищена продукція ІЛ-1 β [88, 91, 111, 163, 214].

Введення рекомбінантного людського ІЛ-1 β у шлуночки мозку щурів з тимчасовою оклюзією СМА та наступною реперфузією призводило до збільшення набряку мозку, розміру церебрального інфаркту, а також кількості нейтрофілів, адгезованих до ендотелію та інфільтруючих мозкову тканину. При цьому доза введеного цитокіну корелювала з вираженістю ефектів [73, 160, 164]. В даних експериментах [70, 154, 165] ІЛ-1 впливав на індукцію ендотеліальних молекул адгезії, брав участь у регулюванні Е-селектину, ICAM-1, ICAM-2 і VCAM-1 на церебральній поверхні клітин ендотелію.

Але існують також дані, які вказують на нейропротективну дію щодо глутаматної ексайтотоксичності в культурі нейронів кори рекомбінантного мишачого цитокіну ІЛ-1 α та ІЛ-1 β [160]. При призначенні ІЛ-1га значно знижувалась розповсюдженість клітинної смерті, яка була індукована ішемічним травматичним чи "ексайтотоксичним" пошкодженням мозку гризунів [214, 217]. Гіперекспресія ІЛ-1га призводила до скорочення розміру інфаркту мозку [106, 193], а недостатність ІЛ-1га демонструвала різке збільшення ішемічного пошкодження [197]. Прояв нейропротективного ефекту екзогенного ІЛ-1га за експериментальними даними спостерігався у 40% випадків гострої фокальної церебральної ішемії [163].

Важливу роль у формуванні інфарктних змін та в регуляції гострофазової відповіді при гострій церебральній ішемії, поруч з ІЛ-1 та ФНП- α , відіграє цитокін ІЛ-6, який продукується активованою мікроглією, астроцитами, нейронами, а також активованими моноцитами, макрофагами

[140, 219, 234]. ІЛ-6 проявляє численні ефекти, як позитивні, так і деструктивні для клітин ЦНС [241]. Є точка зору, згідно якої ІЛ-6 виділяється пізніше, ніж ІЛ-1 та ФНП- α , а також пригнічує їхнє утворення і відноситься до цитокінів, які завершують розвиток запальної реакції [83, 104]. Виявлено збільшення рівня ІЛ-6 в ішемізованій корі мозку щурів через 3 год після постійної оклюзії СМА, яке реєструвалось тільки в цій зоні протягом щонайменше 24 год [127].

Існують експериментальні дослідження, які свідчать про протективну роль ІЛ-6 [95, 181, 195]. Замісне введення рекомбінантного ІЛ-6 в мозок призводило до зниження експериментального ішемічного пошкодження мозку, внаслідок чого можна припустити його властивість гальмувати нейрональну смерть у процесі церебральної ішемії [210].

Означені дані наводять на думку про неоднозначність ролі ІЛ-6 в церебральному ішемічному запальному процесі.

Є ряд клінічних досліджень, які свідчать про збільшення рівня деяких цитокінів у периферичній крові пацієнтів впродовж 1-3 днів ішемічного інсульту (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) [43], а також впродовж 12 годин з початку ішемічного інсульту (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-4), де їх підвищений рівень був незалежним від тяжкості клінічного перебігу [59]. Деякі автори вважають підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-8) при тенденції до зниження рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ТРФ- β) у лікворі хворих на ішемічний інсульт ознакою дисбалансу в системі медіаторів запалення. Дисбаланс, що розвивається у системі цитокінів при ішемічному інсульті може характеризуватись як підвищенням вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-8), так і зниженням рівня протизапальних цитокінів [49, 152, 156, 179]. Хоча є й дані окремих досліджень рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 при ішемічному інсульті, які показали його підвищення в периферичній крові [147] та в СМР [169].

В публікації дослідників [204], присвяченій клініко-прогностичній інформативності цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α в плазмі та СМР у гострому періоді ішемічного інсульту, відмічена поєднаність між підвищенням рівня цитокінів та клінічним перебігом захворювання. Зокрема, вміст ІЛ-6 в плазмі (більше 21,5 пг/мл) та в СМР (більше 6,3 пг/мл) були незалежними чинниками раннього клінічного погіршення незалежно від типу інсульту та його локалізації – кортикального чи субкортикального. Відмічена кореляція рівня ІЛ-6 крові з температурою тіла, рівнями глюкози, фібриногену та об'ємом інфаркту. Щодо вмісту ФНП- α , то він мав лише тенденцію до підвищення у пацієнтів з погіршенням неврологічного стану. В іншому дослідженні високі концентрації цитокінів ІЛ-6, ФНП- α , ІСАМ-1 асоціювались з неврологічним погіршенням та поганим функціональним наслідком у хворих з ішемічним лакунарним інсультом [90]. Проте є й такі дані, щодо клініко-прогностичної інформативності цитокіну ІЛ-6, де у хворих на ішемічний інсульт впродовж перших 7 діб захворювання константували підвищений рівень даного медіатора з найвищим піком його вмісту у першу добу без вірогідних кореляцій з тяжкістю інсульту [170]. При цьому виявлена залежність наслідків інсульту від динаміки зниження рівня ІЛ-6 у ті ж перші 7 днів захворювання, коли знижений рівень ІЛ-6 на 7-му добу більше, ніж наполовину відносно початкового рівня, був позитивним прогностичним критерієм щодо неврологічного дефіциту на 21-шу добу захворювання [58].

В експериментальних дослідженнях показано інфільтрацію та акумуляцію лейкоцитів в ішемізованій тканині мозку [148, 199, 201], але де активуються ці лейкоцити – в периферичній чи ЦНС – залишається не з'ясованим [175, 218].

Експериментальними дослідженнями також доказується підсилення ішемічною ушкодження нейтрофілами. Виснаження і гальмування молекул адгезії нейтрофілів покращують наслідки нейрозапалення [125, 254]. На експериментальній моделі ішемічного інсульту показано зменшення розміру

інфаркту шляхом гальмування функції нейтрофілів [148. 189], а також при дії протеїнкінази C, яка відіграє значну роль в адгезії та дегрануляції нейтрофілів. [191]. Крім того, нейтрофіли брали участь в ішемічному пошкодженні як джерело ММП-9, що підвищує проникність капілярів і веде до порушення ГЕБ [190].

Гіпотеза, що високі концентрації СРП в гострій фазі ішемічного інсульту можуть відображати ступінь і тяжкість мозкового пошкодження, була випробувана в лабораторних умовах, де щурам вводили СРП, що призвело до розширення церебрального інфаркту після оклюзії СМА. Цим самим було показано, що СРП вносить свій внесок при мозковому пошкодженні, викликаному ішемією [150].

Про наявність гострофазової запальної відповіді після гострого ішемічного інсульту свідчать клінічне дослідження Intiso D. та співавтор. [236], в якому авторами виявлено підвищення вмісту СРБ, фібриногену, кількості лейкоцитів, нейтрофілів, а також ФНП- α . Останній визначали впродовж перших 10 днів інсульту, показавши при цьому досить раннє зростання сироваткового ФНП- α з найвищим його рівнем на 7-й день, без жодного зв'язку з неврологічними порушеннями, площею інсультного ураження та судинними факторами ризику. Було проведено визначення білків гострої фази (СРБ, фібриногену, гаптоглобіну, церулоплазміну, компонентів комплексу С₃, С₄) на 1-й, 3-й, 5-й та 10-й день після виникнення інсульту, де їхні пікові рівні були достовірно вищими від контрольних значень ($p < 0,001$). Рівні ж СРБ, фібриногену та С₃ досягли максимального значення на 3-й день, церулоплазміну та С₄ – на 5-й день і гаптоглобіну – на 10-й день захворювання [230].

Є чимало публікацій, які присвячені клінічному дослідженню рівня СРП при мозковому інсульті [61, 98, 194, 230].

У них показано, що плазмова концентрація СРП може підвищуватись дуже швидко після розвитку ішемії, а його високі рівні можуть асоціюватися з великими розмірами інфаркту мозку [68, 194] та з більш тяжким перебігом

при ішемічному інсульті [66]. Виявлено взаємозв'язок концентрації СРП в крові на 1-у добу та на завершення спостереження ішемічного інсульту 21-ї доби. А саме, концентрація СРП вище 13 мг/л поєднувалась з високим ризиком незадовільного, у тому числі й фатального, наслідку ішемічного інсульту в гострий період [61]. Є дані інших авторів [97,229] про те, що визначений рівень СРП крові перших п'яти днів ішемічного інсульту корелює з тяжкістю захворювання, а його підвищення має прогностичну цінність щодо прогресування захворювання. Є й ще дослідницькі думки, що рівень СРП крові перших днів захворювання не може слугувати предиктором прогнозу інсульту, а інформативність його рівня тільки є в кінці гострого періоду захворювання, де рівень СРП корелює з ризиком повторних судинних подій чи смерті [89].

Аналіз даних літератури вказує на неоднозначність тлумачень отриманих результатів, що пояснюється визначенням СРП у різні терміни спостереження ішемічного інсульту, а також конституційними особливостями імунореактивності (генетичною схильністю до різної за силою гіперергічної запальної відповіді) [139]. Як виявилось, пацієнти з активованою системою комплементу (що визначалось за результатами дослідження загального сироваткового рівня C_3 та C_4) мають значно вищу вірогідність нових церебральних судинних подій чи фатальних наслідків [109].

Відмічено прогностичну значущість показників запально-нейроімунної відповіді, які свідчать про здатність запально-нейроімунних реакцій не тільки відобразити вихідну тяжкість мозкового пошкодження, але й брати участь у його прогресуванні, і таким чином бути поєднаними з наслідками ішемічного інсульту [60]. Також відмічений вплив цитокіно-імунного статусу на розвиток відновлювальних процесів у реабілітаційні періоди хворих на гостру ішемію головного мозку [56].

1.3.2. Маркери запалення при геморагічному інсульті.

Експериментальні дані на моделях нетравматичного внутрішньомозкового крововиливу виявили підвищення експресії рецепторів цитокінів [71, 72, 107,

237, 248]. Зокрема, на різних моделях індукованого внутрішньомозкового крововиливу показане підвищення експресії рецепторів цитокіну ІЛ-1 β [72, 107]. Гіперекспресія ІЛ-1 α призводила до зменшення перигематомного набряку, що може свідчити про захисну роль антагоністів рецепторів ІЛ-1 при геморагічному типі пошкодження головного мозку [77]. Виявлено підвищену експресію рецепторів ФНП- α в нейтрофілах через 4 години, а в мікроглії/макрофагах через 8 годин після ін'єкції колагенази/гепарину, за допомогою якої було змодельовано внутрішньомозковий крововилив [71]. В експериментальному дослідженні [64] показана відсутність ранньої експресії рецепторів цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), зокрема через 1 годину після індукованого мозкового крововиливу. Отже, час експресії цитокінів може коливатися в залежності від виду використаної моделі внутрішньомозкового крововиливу [72].

При внутрішньомозковому крововиливі активовані клітини глії у відповідь на стимуляцію ІЛ-1 секретують адгезивні молекули і лейкоцитарні хемоаттрактанти, що призводить до інфільтрації мозкової тканини поліморфноядерними лейкоцитами [77]. Експериментальні дослідження вказують, що нейтрофільна інфільтрація є присутньою всередині гематоми та навколо неї і починається вже з 1-ї доби з піком зростання на 2-3 добу, а зникає впродовж наступних 3-7 діб спостереження внутрішньомозкового крововиливу [138, 245, 250, 251]. На експериментальній моделі індукованого внутрішньомозкового крововиливу показано нейропротекторний вплив на пошкодження мозку, який здійснювали шляхом пригнічення інфільтрації нейтрофілів [63].

У пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом спостерігалось підвищення периферичної кількості лейкоцитів з одночасною його кореляцією з розміром гематоми [65, 176], а також підвищена кількість лейкоцитів була одним із незалежних чинників раннього неврологічного погіршення [116, 185].

У дослідженні М. Castellanos et al. [200] показано, що одним із предикторів сприятливого перебігу внутрішньомозкового крововиливу був низький рівень фібриногену як маркера гострофазової відповіді організму.

На сьогоднішній день є незначна кількість повідомлень про дослідження цитокінів у хворих на внутрішньомозковий крововилив. У невеликому дослідженні 29 хворих на внутрішньомозковий крововилив виявили значно вищий рівень ІЛ-6 на 1 день порівняно з контролем з тенденцією до зниження у наступному періоді [170]. В іншому дослідженні спостерігалось підвищення плазмових рівнів ІЛ-6 та ФНП- α через 12-24 години після настання внутрішньомозкового крововиливу і виявлена кореляція з величиною подальшого перигематомного набряку головного мозку [184] та з розширенням гематоми [185]. Окрім цього є дані про підвищення ІЛ-10 та ІЛ-6 на першу добу розвитку внутрішньомозкового крововиливу порівняно з контролем, а також виявлена кореляція між рівнем ІЛ-6 та об'ємом гематоми [168] і з тяжкістю мозкового пошкодження [115].

На основі проведених клініко-нейровізуальних досліджень показано, що об'єм гіпертензивної внутрішньомозкової гематоми є важливим визначальним фактором тяжкості стану хворих з внутрішньомозковим крововиливом, рівня неврологічного дефіциту та відновлення втрачених функцій [10].

Таким чином, є численні дані про пошкоджуючу роль запалення, які виявлені при експериментальних дослідженнях патофізіологічних ефектів гострої церебральної ішемії та внутрішньомозкового крововиливу [138, 149, 161, 220, 244]. Аналізуючи ці дані, слід пам'ятати, що фармакологічні дослідження, в яких медіатори запалення вводились у мозок, відтворювали лише штучні умови та не коректуються з боку часових, просторових і ситуаційних чинників.

Водночас перебіг змодельованих на тваринах нейрозапальних процесів та розвиток їх в організмі людини можуть відрізнятися, хоча б через гетерогенність популяції хворих (включаючи генетичний поліморфізм) та

наявність факторів ризику, а також внаслідок неадекватних критеріїв оцінки (розмір інфаркту замість неврологічних наслідків, не враховуються перебіг та наслідки захворювання).

Оскільки результати експериментальних та клінічних досліджень не можна ототожнювати повністю, наступним важливим етапом оцінки патофізіологічної ролі запалення є визначення маркерів запалення у хворих на мозковий інсульт. Тому, належно оцінюючи великий експериментальний доробок, присвячений цій проблемі, все ж потрібно зважити, що аналогічних клінічних спостережень значно менше, і для них характерні різні методичні підходи, часто немає динамічних спостережень, або ж вони є фрагментарними, відрізняються отриманими результатами та їх тлумаченням.

Огляд літератури свідчить, що майже не проводилась комплексна оцінка найбільш важливих маркерів запалення у їхньому взаємозв'язку з тяжкістю неврологічних порушень, перебігом, фатальними наслідками за різних варіантів мозкового інсульту, а також не дана належна оцінка ролі запальної реакції в динаміці гострого періоду при ішемічному та геморагічному характері мозкового інсульту.

Матеріали цього розділу дисертації відображені в науковій праці автора [28].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Протягом 2007-2010 р.р. на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького нами проведено визначення маркерів запалення у 102 хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу, котрі поступили на 1-шу добу захворювання в II неврологічне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) м. Львова. В дослідження не були включені особи з гострими запальними, нейродегенеративними, аутоіммунними захворюваннями, пухлинним процесом, а також з черепно-мозковою травмою і гострими періодами хронічних захворювань. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (донори станції переливання крові), середній вік яких складав $54,25 \pm 0,52$ роки.

Серед обстежених хворих 50 (49 %) склали чоловіки і 52 (51 %) жінки. Вік хворих був у межах від 45 до 89 років, у середньому $67,88 \pm 1,04$ роки (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих з мозковим інсультом за віком

Вік	Кількість	%
45-59 років	25	24,5
60-75 років	51	50,0
>75 років	26	25,5
Всього	102	100,0

Більшість хворих належала до вікової групи 60-75 років. Статеві-віковий склад хворих наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за віком залежно від статі

Стать	Вік						Всього
	45-59 років		60-75 років		>75 років		
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	
Чоловіки	17	34,0	23	46,0	10	20,0	50
Жінки	8	15,4	28	53,8	16	30,8	52
Всього	25	24,5	51	50,0	26	25,6	102

Діагноз гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним (ішемічний інсульт) та геморагічним типом (внутрішньомозковий крововилив) у хворих було підтверджено даними неврологічної симптоматики, комп'ютерної томографії головного мозку, у випадках з летальними наслідками – патоморфологічним дослідженням.

За характером гострого порушення мозкового кровообігу хворі на першу добу захворювання поділялись наступним чином: 53 (52 %) – з ішемічним інсультом, 49 (48 %) – з геморагічним інсультом (рис. 2.1).

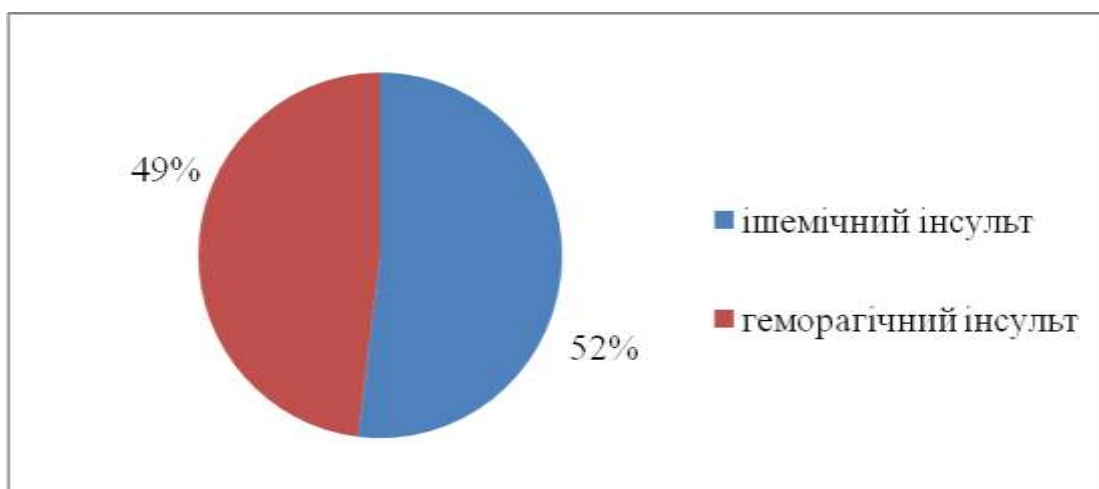


Рис. 2.1. Розподіл хворих за характером ГПМК на першу добу.

До завершення гострого періоду мозкового інсульту (до 21 доби захворювання) 12 хворих померло з ішемічним інсультом та 14 хворих – з геморагічним.

Розподіл хворих за характером ГПМК на 10-у та 21-у добу захворювання представлений на рис. 2.2.

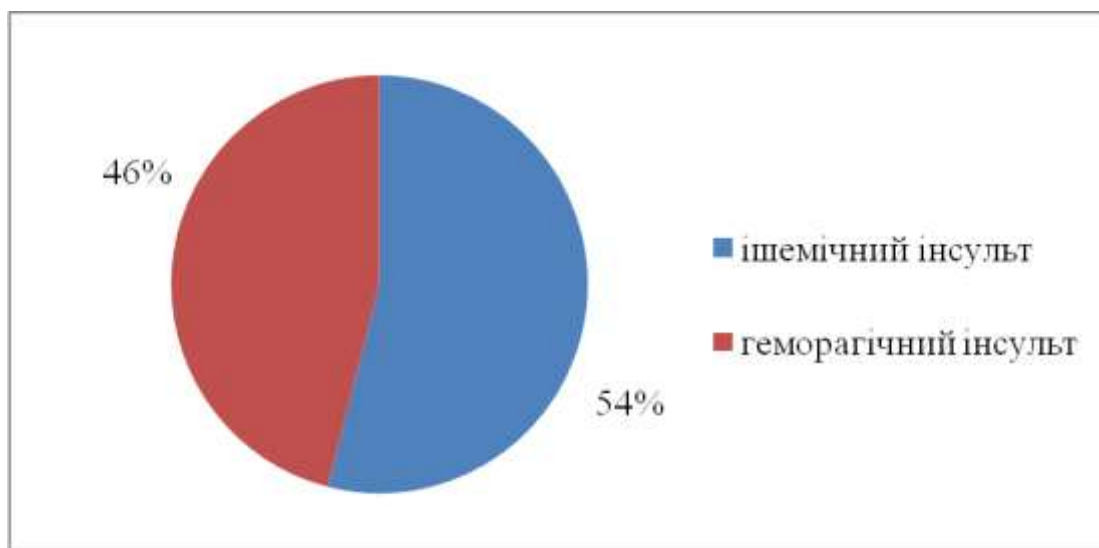


Рис. 2.2. Розподіл хворих за характером ГПМК на 10-у та 21-у добу

У переважної більшості хворих (76, тобто 74,4 %) мозковий інсульт розвинувся на тлі атеросклеротичного ураження судин у поєднанні з артеріальною гіпертензією, в 25,5% випадків, тобто у 26 хворих – на тлі атеросклеротичного ураження судин.

Наявність артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного ураження брахіоцефальних судин у пацієнтів групи дослідження встановлювалась працівниками неврологічного відділення на основі результатів електрокардіографії, ехокардіографії, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, ознак гіпертонічної ангіопатії судин сітківки при офтальмологічному обстеженні, підвищеного артеріального тиску при моніторинговому обстеженні.

Ступінь тяжкості неврологічних порушень оцінювали за допомогою шкали Національного Інституту здоров'я США (NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, USA) [192].

За цією шкалою сумарний бал клінічних проявів:

- а) від 3 до 8 свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості;
- б) від 9 до 12 – про порушення середнього ступеня тяжкості;
- в) від 13 до 15 – про тяжкі порушення;
- г) більше 15 – про надто тяжкий ступінь неврологічних розладів.

Розподіл хворих за тяжкістю неврологічного дефіциту при ішемічному та геморагічному мозкових інсультах на першу добу захворювання наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих з мозковим інсультом за тяжкістю
неврологічних порушень на першу добу захворювання**

Ступінь тяжкості неврологічних порушень за шкалою NIHSS	Ішемічний інсульт			Геморагічний інсульт		
	кількість	%	сумарний клінічний бал	кількість	%	сумарний клінічний бал
Легкий	14	26,4	6,1 ± 0,4	-	-	-
Середній	20	37,7	10,5 ± 0,3	25	51,0	11,04 ± 0,2
Тяжкий	19	35,9	14,6 ± 0,3	24	49,0	14,75 ± 0,1
Всього	53	100,0		49	100,0	

Різну спрямованість змін раннього перебігу захворювання встановлювали протягом 3 діб з моменту розвитку мозкового інсульту. Неврологічне покращення або погіршення визначали при зміні показника неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 3 бали.

Спрямованість змін раннього перебігу при ішемічному та геморагічному інсульті наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих за спрямованістю змін
раннього перебігу при мозковому інсульті**

Спрямованість змін раннього перебігу	Ішемічний інсульт		Геморагічний інсульт	
	кількість	%	кількість	%
Неврологічне покращення	14	26,4	13	26,5
Неврологічне погіршення	16	30,2	17	34,7
Без змін	23	43,4	19	38,8
Всього	53	100,0	49	100,0

За наслідком захворювання хворих з мозковим інсультом диференціювали на тих, які померли (фатальний наслідок) чи вижили (сприятливий наслідок) до завершення гострого періоду захворювання.

Розподіл хворих за наслідком захворювання при мозковому інсульті наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих за наслідком захворювання
при мозковому інсульті**

Наслідок захворювання	Ішемічний інсульт		Геморагічний інсульт	
	кількість	%	кількість	%
Сприятливий	41	77,4	35	71,4
Фатальний	12	22,6	14	28,6
Всього	53	100,0	49	100,0

Структура хворих за наслідками ішемічного інсульту на завершенні гострого періоду захворювання (на 21-у добу) залежно від вихідної тяжкості неврологічних порушень при поступленні (на 1-у добу) наведена на рис. 2.3.

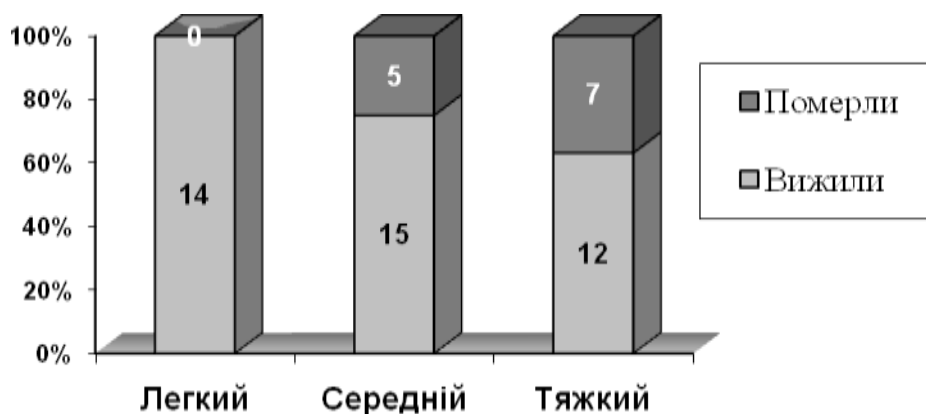


Рис. 2.3. Розподіл хворих за наслідками ішемічного інсульту на 21-у добу залежно від вихідної тяжкості захворювання на 1-у добу.

14 хворих, які належали на першу добу з моменту розвитку ішемічного інсульту за шкалою NIHSS до групи з неврологічними порушеннями легкого ступеня тяжкості, вижили до завершення гострого періоду захворювання. Серед 20 хворих з середнім ступенем неврологічних порушень 15 вижили, 5 померли до завершення гострого періоду захворювання. З-поміж 19 хворих з тяжким ступенем неврологічних порушень 12 вижили, 7 померло до завершення гострого періоду захворювання.

Структура хворих за наслідками геморагічного інсульту на завершенні гострого періоду захворювання (на 21-у добу) залежно від вихідної тяжкості неврологічних порушень при поступленні (на 1-у добу) наведена на рис. 2.4.

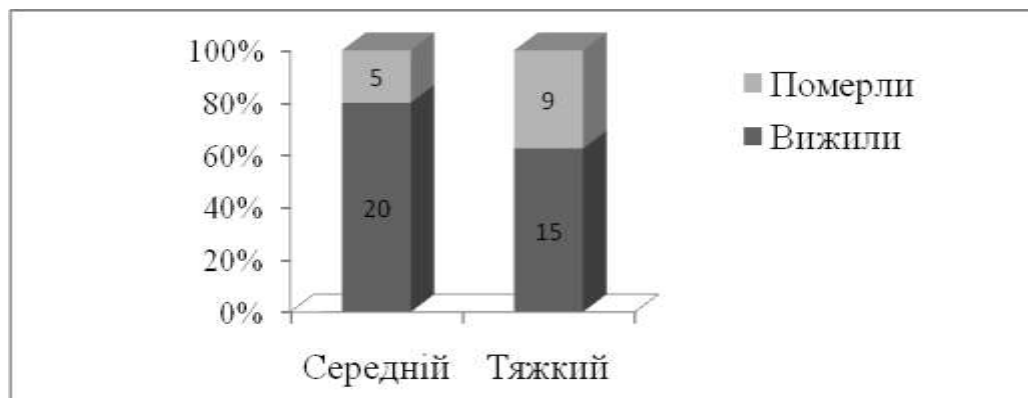


Рис. 2.4. Розподіл хворих за наслідками геморагічного інсульту на 21 добу залежно від вихідної тяжкості захворювання на 1-у добу.

Серед 25 хворих, які на час першої доби геморагічного інсульту за шкалою NIHSS належали до групи з неврологічними порушеннями середнього ступеня тяжкості, 20 вижили, а 5 померли до завершення гострого періоду захворювання. Серед 24 хворих з тяжким ступенем неврологічних порушень 15 вижили, а 9 померли до завершення гострого періоду захворювання.

Більше всього летальних наслідків виникало серед хворих з тяжкими неврологічними порушеннями (58,3 % при ішемічному інсульті, 64,3 % – при геморагічному).

2.2. Методи визначення лабораторних показників

Проводили визначення маркерів запалення, а саме концентрації цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), С-реактивного протеїну, фібриногену, підраховували кількість лейкоцитів в осіб контрольної групи та у хворих на мозковий інсульт на 1-шу, 10-ту, 21-шу доби спостереження.

Для визначення рівня цитокінів та С-реактивного протеїну зразки цільної крові центрифугували при 3000 об/хв протягом 5 хв, сироватку крові заморожували і зберігали до аналізу при температурі – 70⁰С. Для підрахунку кількості лейкоцитів периферичної крові використовували капілярну кров, яка була отримана загальноприйнятим методом проколу з ІV пальця лівої руки.

Клініко-неврологічне обстеження проводили співробітники кафедри неврології і нейрохірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

2.2.1. Визначення концентрації С-реактивного протеїну в сироватці крові

Концентрацію С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали за допомогою твердофазного імуоферментного методу за принципом “сендвіча”, використовуючи набір реактивів для кількісного

імуноферментного аналізу (ELISA) CRP виробництва DAI (USA). Процедуру аналізу проводили згідно доданої інструкції виробника.

В наборі використовуються мишачі моноклональні антитіла до СРП, імобілізовані на мікропланшетах, та анти-СРП поліклональні козячі антитіла, кон'юговані з ферментом пероксидазою хрому. Взірець тесту одночасно реагує з двома антитілами, в результаті цього молекули СРП опиняються в "сендвічі" між твердою фазою та ензимзв'язаними антитілами. Після 45-хвилинної інкубації при кімнатній температурі, лунки планшету відмивали для видалення кон'югату, що не зв'язався, і продовжували інкубацію з розчином субстрату протягом 20 хв. За цей час відбувався розвиток забарвлення, який після інкубації зупиняли шляхом додавання розчину 1-нормальної НСІ. Абсорбцію вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм протягом 15 хв за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303.

Значення концентрацій СРП (в мг/л) у досліджуваних пробах розраховували шляхом побудови графіка по калібровочній кривій залежності значень оптичної густини від відомої концентрації СРП у стандартних пробах. У тих випадках, коли оптична густина досліджуваної сироватки перевищувала аналогічну величину для стандарту з максимальною концентрацією, проводили повторний аналіз, розчинивши взірець у 10 разів.

2.2.2. Визначення концентрації цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та ІЛ-10 в сироватці крові

Концентрацію цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10 в сироватці крові визначали за допомогою твердофазного імуноферментного методу за принципом "сендвіча". Використовували набір реактивів для кількісного імуноферментного аналізу (ELISA) відповідного цитокіну виробництва "Diacclone" (Франція), де використовується біотинстрептавідинова система, яка підвищує чутливість та специфічність імуноферментного методу. Процедуру аналізу проводили згідно доданої інструкції виробника.

Принцип даного методу полягає в тому, що один тип мишачих моноклональних антитіл до відповідного цитокіну іммобілізований на мікропланшетах, а інший тип знаходиться у вигляді кон'югату з біотином до незалежного епітопу молекули відповідного цитокіну. Кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином служить індикаторним компонентом. Складовими цієї системи є біотин-низькомолекулярний водорозчинний вітамін з молекулярною масою 224 Д та стрептавідин з молекулярною масою 60 000 Д. Стрептавідин – це білок, який ізолюваний з бактерії *Streptomyces avidinii* та містить 4 високоактивних центри до біотину. Одна молекула стрептавідину зв'язує 4 молекули біотину, завдяки чому відбувається значне посилення реакції, що дозволяє визначити низькі концентрації антигену (цитокіну).

На першій стадії реакції мікропланшети, котрі покриті мишачими моноклональними антитілами до цитокіну, інкубували при кімнатній температурі з стандартними пробами, контролем та зразками сироваток пацієнтів та одночасно з біотиновим моноклональним антитілом, специфічним до відповідного цитокіну. Після інкубації незв'язане біотинове антитіло до відповідного цитокіну видаляли шляхом промивання лунок мікропланшет. В подальшому добавляли ензим (стрептавідин-пероксидазу) та проводили інкубацію при кімнатній температурі. Після інкубації та промивання лунок мікропланшет для видалення незв'язаних частинок із взірців добавляли розчин субстрату, який реагує зі зв'язаним ензимом і призводить до розвитку забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації цитокіну в зразку. Зупиняли реакцію додаванням у лунки мікропланшети сірчаної кислоти. Абсорбцію вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303.

Значення концентрацій цитокінів (в пг/мл) у досліджуваних пробах розраховували шляхом побудови графіка по калібровочній кривій залежності значень оптичної густини від відомої концентрації цитокінів у стандартних

пробах. У випадках, коли оптична густина досліджуваної сироватки перевищувала аналогічну величину для стандарту з максимальною концентрацією, проводили повторний аналіз, попередньо розчинивши взірець у 10 разів.

2.2.3. Підрахунок кількості лейкоцитів в периферичній крові

Підрахунок кількості лейкоцитів проводили уніфікованим методом підрахунку у камері Горяєва [30]. В серологічну пробірку вносили 0,4 мл 3 % ацетатної кислоти і піпеткою 0,02 мл капілярної крові випускали на її дно. Ацетатна кислота руйнує еритроцити, а лейкоцити залишаються. Перед заповненням камери Горяєва розведену кров у пробірці перемішували. Після заповнення камеру залишали на 1-2 хв і проводили підрахунок кількості лейкоцитів в 1 л крові (x) за формулою:

$$x = 10^6 \cdot \frac{в \cdot 4000 \cdot 20}{1600}$$

в – кількість лейкоцитів, підрахованих у 100 великих квадратах;

4000 – об'єм малого квадрата (1/4000 мкл);

20 – розведення крові;

1600 – кількість малих квадратів (у 100 великих);

10^6 – коефіцієнт перерахунку із мікролітрів у літри.

2.2.4. Визначення концентрації фібриногену в плазмі крові

Концентрацію фібриногену визначали за гравіметричним методом Р.А. Рутберга (1961) [2]. Для дослідження забирали кров з ліктьової вени з використанням в якості антикоагулянта 3,8 % розчину цитрату натрію, центрифугуючи при 3000 об./хв протягом 15 хв.

Принцип методу полягає в тому, що фібрин осаджували 5 % розчином хлориду кальцію (до 1 мл плазми крові додавали 0,1 мл 5 % розчину хлориду кальцію), підсушували і зважували на торсійній вазі з точністю до 1 мг.

Кількість фібрину в мг перемножували на коефіцієнт 0,225, в результаті чого отримували значення рівня фібриногену в г/л.

2.2.5. Статистичні методи

Цифрові дані, що були отримані в ході виконання науково-дослідної роботи опрацьовувались з використанням програми Microsoft Excel (з програмним забезпеченням AtteStat), що входить до пакету Microsoft Office та пакету програм Statistica 6.0.

На основі отриманих цифрових результатів створено бази даних в програмі Microsoft Excel. Опис кожної групи спостережень представлений у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, m – середня похибка середньої величини.

Для проведення оцінки вірогідності відмінності отриманих результатів щодо вмісту аналізованих маркерів запалення у досліджуваних групах (та порівняння досліджуваних груп з контрольною) використовувався коефіцієнт вірогідності (критерій Стюдента). Даний метод був обраний з-поміж інших тому, що розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був нормальним (гаусівським) та у процесі аналізу порівнювались попарно тільки дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування даного методу для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів медико-біологічних досліджень.

У залежності від числа спостережень у порівнюваних групах, нами були обрані різні алгоритми інтерпретації отриманого t-критерію Стюдента. Якщо число спостережень було до 30, то отриманий результат порівнювався з табличними значеннями (при перевищенні табличних значень різниця між аналізованими показниками вважалась вірогідною). Якщо число спостережень у порівнюваних групах було більше 30, то оцінка отриманих результатів t- критерію відбувалась за наступним принципом:

- 1) якщо $t < 2$, то різниця між показниками вважалась невірогідною ($p > 0,05$);
- 2) якщо $t \geq 2$ – то вірогідність безпомилкового прогнозу становила

95,5% ($p < 0,05$);

3) якщо $t > 3$ – то вірогідність безпомилкового прогнозу становила 99,7% ($p < 0,01$).

З метою встановлення взаємозв'язку поміж отриманими даними (наприклад поміж балом неврологічного дефіциту та рівнем ІЛ-6) в ході виконання дослідження було використано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Цей непараметричний метод був вибраний з-поміж інших тому, що наведені дані були представлені у напівкількісному вигляді (а саме бал за шкалою NIHSS). Оцінку отриманого коефіцієнту проводили наступним чином:

1. Направленість зв'язку визначається за знаком “+” чи “-” перед коефіцієнтом кореляції:

- прямий зв'язок – динаміка параметрів є однонаправленою – збільшення одного параметра обумовлює збільшення іншого;

- зворотній зв'язок – динаміка параметрів є різнонаправленою – збільшення одного параметра обумовлює зменшення іншого.

2. Сила зв'язку – визначається за абсолютним значенням коефіцієнта кореляції (0,01-0,29 – мала сила; 0,30-0,69 – середня сила; 0,70-0,99 – сильний зв'язок).

3. Вірогідність зв'язку – визначається за допомогою t -критерію, який визначався як співвідношення отриманого коефіцієнта кореляції (r) та його середньої похибки (m_r).

Отримані результати t -критерію порівнювались з табличними значеннями коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. При перевищенні табличних значень результат трактувався як достовірний з ймовірністю безпомилкового прогнозу 95 % ($p < 0,05$), 99 % ($p < 0,01$) чи 99,9 % ($p < 0,001$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

3.1. Особливості змін маркерів запалення у хворих на ішемічний інсульт в динаміці гострого періоду

Враховуючи те, що запальна відповідь організму нормалізується не відразу і не завжди [231], було проведено визначення рівня маркерів запальної відповіді на початку (на 1-шу добу), в середині (на 10-ту добу) та на завершенні (на 21-шу добу) гострого періоду захворювання у хворих з не фатальним наслідком ішемічного інсульту.

На першу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту спостерігалось вірогідне підвищення середніх рівнів цитокінів (ІЛ-1 β у 3,14 раза, ІЛ-6 у 3,35 раза, ФНП- α у 4,3 раза, ІЛ-10 у 4,44 раза), СРП у 4,56 раза, фібриногену у 1,51 раза порівняно із контрольними значеннями ($p < 0,01$). Підвищення рівня білків гострої фази (СРП, фібриногену) на першу добу з моменту розвитку інсульту, ймовірно відображає не тільки імунне запалення, але й реакцію організму на стресову ситуацію, показуючи гостроту розвитку патологічного процесу. Отримані дані узгоджуються з даними, згідно до яких поряд з розвитком локальної запальної реакції в мозку характерна активація запальної реакції на рівні всього організму [109].

Зміною маркерів запалення показано, що вміст цитокінів (ІЛ-1 β у 3,37 раза, ІЛ-6 у 2,84 раза, ФНП- α у 3,71 раза) вірогідно знизився до 10 доби ($p < 0,01$) відносно першої і не відрізнявся від контрольних значень ($p > 0,05$), а також таким зберігався до завершення гострого періоду (21-ша доба) захворювання. Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 у 1,53 раза вірогідно знижувався з 1-ї до 10-ї доби та у 1,28 раза з 10-ї до 21-ї доби захворювання ($p < 0,05$), але зберігався підвищений вміст його на 10-ту (у 2,9 раза) та 21-шу (у 2,28 раза) добу захворювання порівняно з контрольними значеннями

($p < 0,01$), що, ймовірно, свідчить про активацію факторів захисту у гострому періоді захворювання.

Зміни рівнів маркерів запалення протягом гострого періоду захворювання при ішемічному інсульті наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Зміни рівнів маркерів запалення при ішемічному інсульті
у гострому періоді захворювання ($M \pm m$)**

Показник	Конт- роль	II (n=41)			Вірогідність різниці (p) показника між групами		
		1- доба 1	10- доба 2	21- доба 3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-1 β , пг/мл	4,86 \pm 0,9	15,27 \pm 1,13**	4,53 \pm 0,44	3,55 \pm 0,22	<0,01	<0,01	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	5,87 \pm 0,49	19,68 \pm 1,71**	6,92 \pm 0,63	5,65 \pm 0,45	<0,01	<0,01	>0,05
ФНП- α , пг/мл	4,97 \pm 1,18	21,35 \pm 1,56**	5,76 \pm 0,62	5,02 \pm 0,40	<0,01	<0,01	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,56 \pm 0,24	6,93 \pm 0,85**	4,53 \pm 0,38**	3,55 \pm 0,25**	<0,05	<0,01	<0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	6,41 \pm 0,23	6,69 \pm 0,36	7,00 \pm 0,24	6,75 \pm 0,16	>0,05	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,43 \pm 0,06	3,67 \pm 0,13**	3,87 \pm 0,10**	3,84 \pm 0,13**	>0,05	>0,05	>0,05
СРП, мг/л	1,33 \pm 0,18	6,07 \pm 0,40**	6,46 \pm 0,42**	6,60 \pm 0,31**	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – $p < 0,05$;
** – $p < 0,01$

З наведених даних видно, що вміст білків гострої фази запальної відповіді (СРП, фібриногену) залишався вірогідно підвищений на 10-ту

(вміст СРП у 4,86 раза, вміст фібриногену у 1,59 раза) та 21-шу (вміст СРП у 4,96 раза, вміст фібриногену у 1,58 раза) добу захворювання відносно контролю ($p < 0,01$), а змін не спостерігалось протягом цього періоду ($p > 0,05$).

Рівень кількості лейкоцитів вірогідно не відрізнявся від контрольних значень на 1-шу, 10-ту та 21-шу добу захворювання та ще й не спостерігалось змін між відповідними добами захворювання ($p > 0,05$).

Таким чином, отримані дані узгоджуються із загальною уявою про "сценарій" розвитку локального післяішемічного запалення, кульмінація якого припадає на перший тиждень після судинної події [15, 194], але гострофазова відповідь запальної реакції на рівні всього організму триває протягом всього гострого періоду захворювання.

3.2. Особливості змін маркерів запалення на першу добу у хворих на ішемічний інсульт в залежності від тяжкості неврологічних порушень та наслідків захворювання

На першу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту у всіх групах спостерігалось вірогідне підвищення середніх показників рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), СРП, фібриногену порівняно із контрольними значеннями ($p < 0,05$). Відповідно у групі з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень рівень ІЛ-1 β був підвищеним у 3,16 раза, ІЛ-6 – у 1,63 раза, ФНП- α – у 4,38 раза, СРП – у 4,65 раза та фібриногену – у 1,44 раза. У групі із середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень рівень ІЛ-1 β був підвищеним у 2,93 раза, ІЛ-6 – у 4,37 раза, ФНП- α – у 3,87 раза, СРП – у 5,98 раза та фібриногену – у 1,56 раза. У групі з тяжким ступенем неврологічних порушень рівень ІЛ-1 β був підвищеним у 3,33 раза, ІЛ-6 – у 5,37 раза, ФНП- α – у 4,79 раза, СРП – у 7,01 раза та фібриногену – у 1,68 раза. Відповідні зміни рівнів маркерів запалення на першу добу ішемічного інсульту залежно від вихідної тяжкості неврологічних порушень відображено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Рівень маркерів запалення на першу добу
ішемічного інсульту залежно від ступеня
тяжкості неврологічних порушень (M±m)**

Показник	Ступінь тяжкості неврологічних порушень в балах (NIHSS)			Конт- роль	Вірогідність різниці (p) показника між групами		
	легкий (n=14) 1	середній (n=20) 2	тяжкий (n=19) 3		1-2	1-3	2-3
ІЛ-1β, пг/мл	15,34 ± 1,55**	14,23 ± 1,73**	16,17 ± 1,79**	4,86 ± 0,9	>0,05	>0,05	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	9,58 ± 1,14*	25,63 ± 2,38**	31,53 ± 1,99**	5,87 ± 0,49	<0,01	<0,01	>0,05
ФНП-α, пг/мл	21,79 ± 2,78**	19,22 ± 2,41**	23,79 ± 2,25**	4,97 ± 1,18	>0,05	>0,05	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	11,82 ± 1,31**	7,3 ± 0,79**	1,09 ± 0,11*	1,56 ± 0,24	<0,01	<0,01	<0,01
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	7,16 ± 0,53	7,71 ± 0,65	7,82 ± 0,74	6,41 ± 0,23	>0,05	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	3,51 ± 0,25**	3,79 ± 0,19**	4,09 ± 0,23**	2,43 ± 0,06	>0,05	>0,05	>0,05
СРП, мг/л	6,19 ± 0,72**	7,96 ± 0,97**	9,32 ± 1,25**	1,33 ± 0,18	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – p<0,05;
** – p<0,01

Як видно з наведених даних, вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 був вірогідно підвищеним порівняно із контролем у групі з легким та середнім

ступенем неврологічних порушень ($p < 0,05$) відповідно у 7,58 разів та у 4,68 разів.

Проведений аналіз між групами в залежності від тяжкості неврологічних порушень виявив, що середній вміст ІЛ-6 при легкому ступені неврологічних порушень на першу добу вірогідно нижчий, ніж при середньому та важкому ступенях неврологічних порушень ($p < 0,01$) відповідно у 2,68 разів та у 3,29 разів. Водночас середній рівень ІЛ-6 між середнім та важким ступенем неврологічних порушень вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Середній вміст ІЛ-10 при важкому ступені неврологічних порушень на першу добу вірогідно нижчий, ніж при середньому та легкому ступенях неврологічних порушень ($p < 0,01$) відповідно у 6,7 разів та у 10,84 разів, а при легкому вірогідно вищий ніж при середньому у 1,62 разів ($p < 0,01$).

Середні значення вмісту СРП, фібриногену, кількості лейкоцитів периферичної крові підвищувалося пропорційно зростанню ступеня тяжкості неврологічних порушень. Водночас не виявлено вірогідних відмінностей цих маркерів запальної відповіді між різними групами за ступенем тяжкості неврологічних порушень ($p > 0,05$), крім середнього вмісту СРП між легким та важким ступенями неврологічних порушень, де виявлений вірогідно вищий рівень при важкому ступені в 1,51 разів ($p < 0,05$).

Середні рівні вмісту інших маркерів запальної відповіді, зокрема ІЛ-1 β та ФНП- α , між групами за ступенем тяжкості неврологічних порушень вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Для аналізу впливу маркерів запалення на бал неврологічного порушення на першу добу ішемічного інсульту було використано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r) поміж цими показниками, результати чого наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Парні коефіцієнти кореляції між рівнем маркерів запалення
і балом неврологічного порушення на першу добу
ішемічного інсульту**

	Маркери запалення						
	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-10	Лк	Фібри- ноген	СРП
Хворі з ІІ (n=53)	-0,05	0,65**	-0,05	-0,74**	0,28	0,29	0,32

Примітка. * – $p < 0,05$;
** – $p < 0,01$

Отримані результати вказують на наявність у всіх хворих на ішемічний інсульт достовірного ($p < 0,01$) прямого середньої сили кореляційного зв'язку ($r = 0,65$) між вмістом ІЛ-6 та балом неврологічних порушень на 1 добу. Це означає, що із збільшенням концентрації ІЛ-6 зростає бал неврологічних порушень.

Між вмістом ІЛ-10 та балом неврологічних порушень на першу добу розвитку ішемічного інсульту, навпаки, спостерігається достовірний ($p < 0,01$) обернений кореляційний зв'язок ($r = -0,74$), який свідчить, що більша концентрація ІЛ-10 пов'язана з меншим балом неврологічних порушень.

Проведений аналіз поміж окремими маркерами запалення дозволив встановити, що на першу добу розвитку ішемічного інсульту існують певні залежності, а саме, вміст ІЛ-6 позитивно корелював з рівнем СРП ($r = 0,43$ при $p < 0,01$) та обернено корелював з рівнем протизапального цитокіну ІЛ-10 ($r = -0,70$ при $p < 0,01$).

Дисбаланс, що розвивається у системі цитокінів при ішемічному інсульті залежить від співвідношення продукції прозапальних та

протизапальних цитокінів [49, 152]. Враховуючи, що роль прозапальних цитокінів можуть виконувати цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , а протизапального – ІЛ-10 [62], було побудовано тривимірні діаграми з метою наочного представлення залежностей прозапальних та протизапальних цитокінів від балу неврологічного дефіциту, які представлені на рисунках 3.1-3.3.

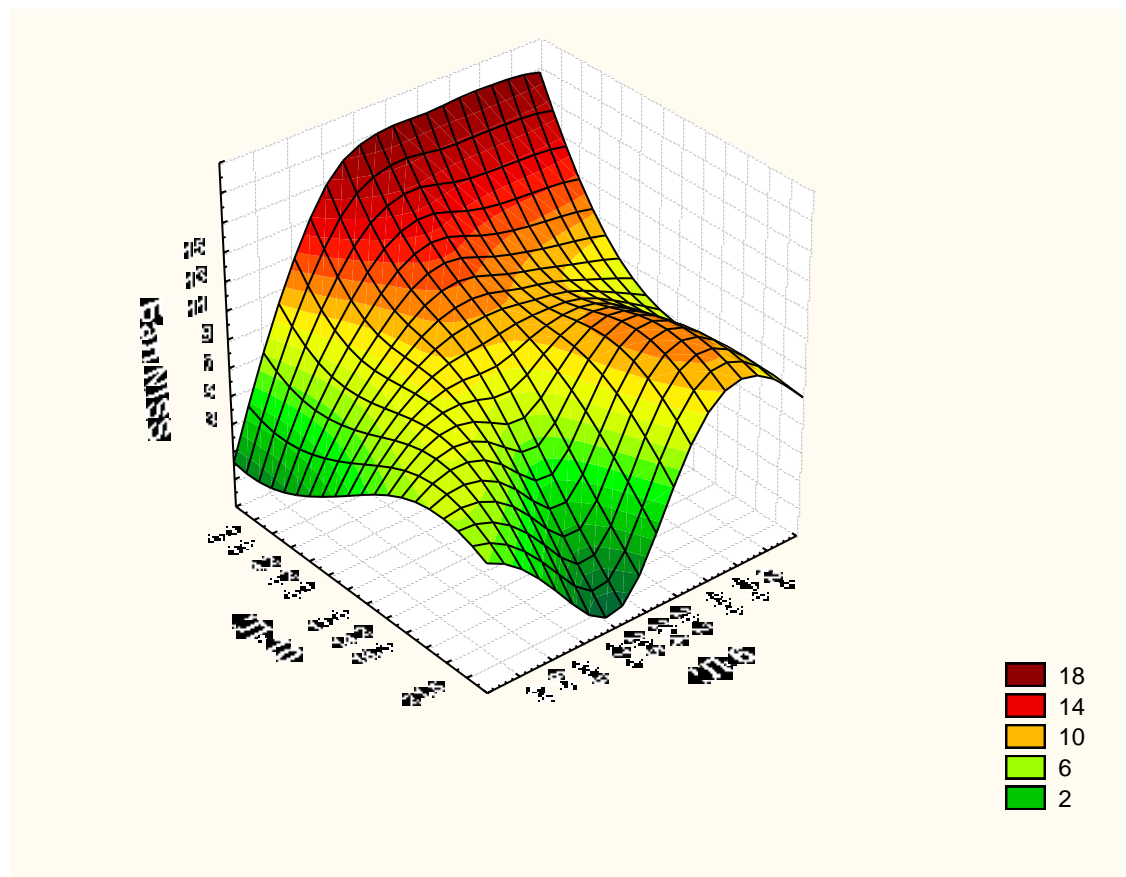


Рис. 3.1. Тривимірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ІЛ-6 (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на ІІ.

З рис. 3.1 випливає, що бал неврологічного дефіциту збільшується переважно за умов одночасного зниження рівня ІЛ-10 та підвищення рівня ІЛ-6.

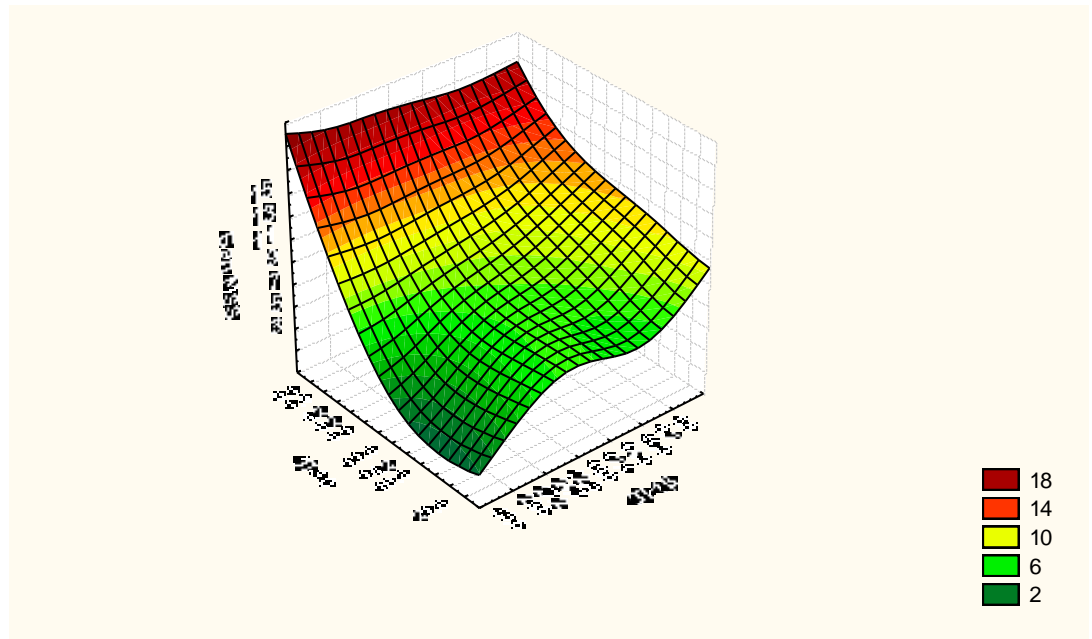


Рис. 3.2. Тривимірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ІЛ-1 β (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на П.

Дані рис. 3.2 вказують на те, що бал неврологічного дефіциту зростає при зниженні рівня ІЛ-10 незалежно від концентрації ІЛ-1 β . Водночас аналіз даних рис. 3.3 доводить, що бал неврологічного дефіциту зростає при зниженні рівня ІЛ-10 та при серединних концентраціях ФНП- α .

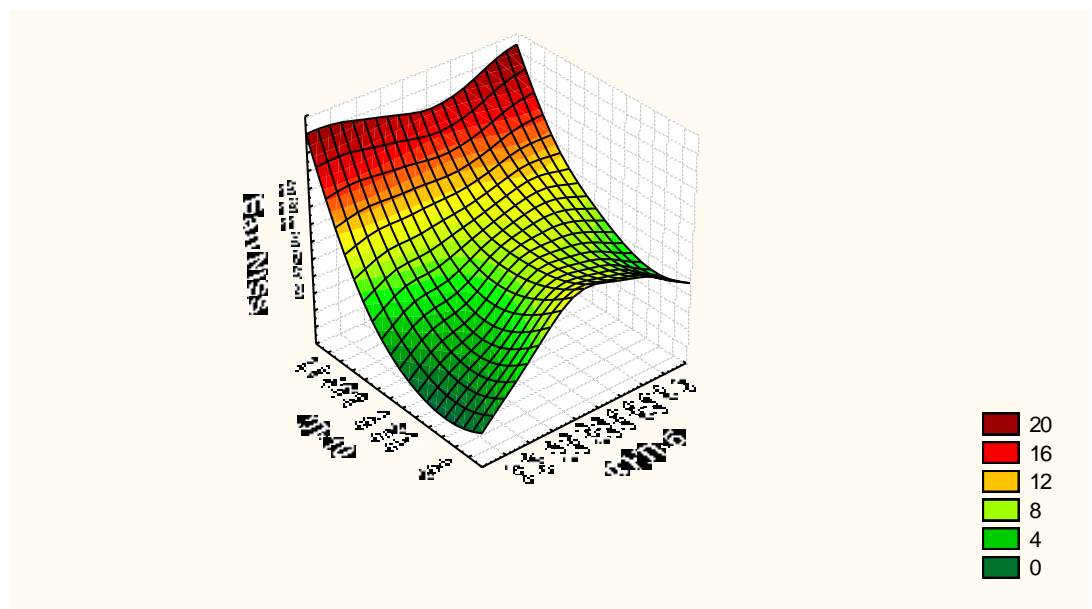


Рис. 3.3. Тривимірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ФНП- α (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на П.

Оскільки запально-нейроімунні реакції не тільки відображають вихідну тяжкість мозкового пошкодження, але й беруть участь у його прогресуванні і, таким чином, пов'язані з наслідками ішемічного інсульту [60], для з'ясування взаємозв'язку між маркерами запалення та наслідком захворювання, було проаналізовано середній вміст аналізованих показників станом на першу добу розвитку ішемічного інсульту з диференціацією пацієнтів на тих, які померли чи вижили до завершення гострого періоду захворювання (21 доба з моменту розвитку ішемічного інсульту).

Співставлення середніх значень маркерів запалення у крові хворих з різним наслідком ішемічного інсульту в гострому періоді, показало, що його наслідки на 21 добу були пов'язані з концентрацією маркерів запальної відповіді на першу добу з моменту розвитку захворювання (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Рівень маркерів запалення у хворих
на першу добу ішемічного інсульту в залежності від
наслідку захворювання на 21 добу (M ± m)**

Показник	Група хворих, які вижили (n=41)	Група хворих, які померли (n=12)	Контроль	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1β, пг/мл	15,27 ± 1,13**	15,03 ± 2,14**	4,86 ± 0,90	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	19,68 ± 1,71**	36,57 ± 1,62**	5,87 ± 0,49	<0,01
ФНП-α, пг/мл	21,35 ± 1,56**	23,23 ± 2,20**	4,97 ± 1,18	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	6,93 ± 0,85**	1,05 ± 0,20	1,56 ± 0,24	<0,01
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	7,18 ± 0,35	9,43 ± 1,02*	6,41 ± 0,23	<0,05
Фібриноген, г/л	3,67 ± 0,13**	4,33 ± 0,32**	2,43 ± 0,06	>0,05
СРП, мг/л	6,07 ± 0,40**	14,52 ± 1,05**	1,33 ± 0,18	<0,01

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – p<0,05;
** – p<0,01

Отримані дані вказують на наявність вірогідного вищого рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , СРП та фібриногену у групах хворих, які вижили та які померли, порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Відповідно у групі хворих, які вижили, рівень ІЛ-1 β був вищим у 3,14 раза, ІЛ-6 – у 3,35 раза, ФНП- α – у 4,3 раза, СРП – у 4,56 раза, фібриногену – у 1,51 раза. У групі хворих, які померли, рівень ІЛ-1 β був вищим у 3,09 раза, ІЛ-6 – у 6,23 раза, ФНП- α – у 4,67 раза, СРП – у 10,92 раза, фібриногену – у 1,78 раза.

Вміст ІЛ-10 у 4,44 раза був вірогідно вищим ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою тільки у групі пацієнтів, які вижили. У групі пацієнтів, що померли, був вірогідно вищим ($p < 0,05$) рівень кількості лейкоцитів у 1,47 раза.

У групі хворих, які померли, порівняно з групою хворих, які вижили, був вірогідно вищим рівень ІЛ-6 у 1,86 раза, СРП у 2,39 раза та кількості лейкоцитів у 1,31 раза ($p < 0,05$). У групі хворих, які вижили, був достовірно вищим рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у 6,6 раза ($p < 0,01$).

За іншими аналізованими параметрами поміж групами хворих, які вижили та померли, достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показують, що при фатальному наслідку захворювання спостерігається більша активація запальної реакції на рівні всього організму як відповідь на некротично пошкоджену мозкову тканину на фоні недостатньої продукції протизапальних агентів. Отримані факти можуть свідчити про роль післяішемічного запалення в прогресуванні неврологічних розладів з фатальними наслідками інсульту, що узгоджується з даними інших дослідників [179, 204].

3.2.1. Особливості змін маркерів запалення в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень у хворих на ішемічний інсульт в динаміці гострого періоду.

Запальна відповідь на першу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту певним чином залежить від вихідної тяжкості неврологічних

порушень. Зважаючи на те, було проведено визначення взаємозв'язку між динамікою рівня маркерів запальної відповіді, а саме цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) та пов'язаними з ними показників гострофазового запалення, в першу чергу СРП на початку (1-ша доба), в середині (10-та доба) та на завершенні (21-ша доба) гострого періоду захворювання у хворих з не фатальним наслідком ішемічного інсульту в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень.

Вміст ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на ішемічний інсульт в 1-шу добу інсульту при легкій тяжкості неврологічних порушень становив $15,34 \pm 1,55$ пг/мл, при середній – $14,39 \pm 2,04$ пг/мл та $16,29 \pm 2,42$ пг/мл – при тяжкій (рис. 3.4) та був вірогідно підвищеним у всіх групах спостереження порівняно з контролем ($p < 0,01$). Відповідно у групі хворих з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень вміст ІЛ-1 β був підвищеним у 3,16 раза, із середнім ступенем – у 2,96 раза та з тяжким ступенем – у 3,35 раза.

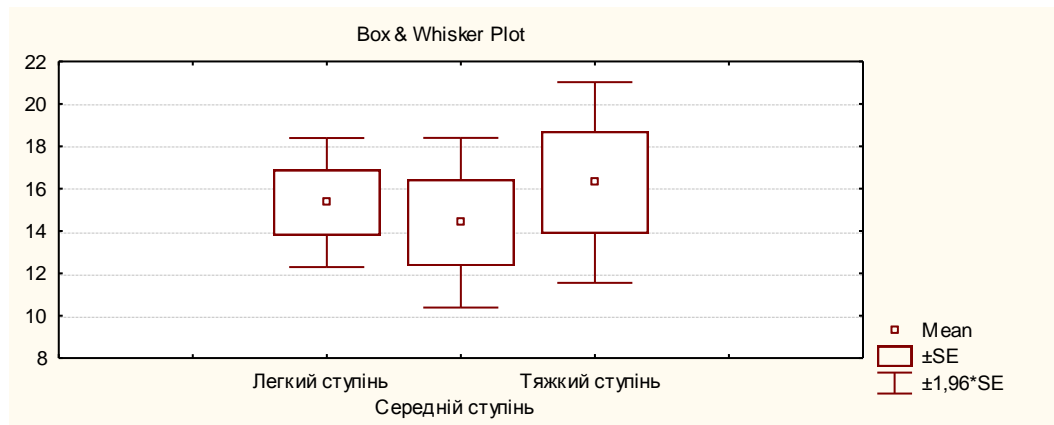


Рис. 3.4. Вміст ІЛ-1 β на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ІІ.

Між 1-ю та 10-ю добою вміст ІЛ-1 β в усіх групах вірогідно знизився ($p < 0,01$). У хворих з вихідним легким ступенем неврологічних порушень концентрація ІЛ-1 β до 10-ї доби зменшилась до $3,36 \pm 0,36$ пг/мл (у 4,57 раза), із середньою тяжкістю неврологічних порушень – до $3,17 \pm 0,49$ пг/мл

(у 4.54 раза), у випадку ж тяжких неврологічних розладів – до $7,58 \pm 0,8$ пг/мл (у 2,15 раза).

Водночас до тієї ж 10-ї доби спостерігається нормалізація вмісту ІЛ-1 β до рівня контролю ($p > 0,05$), за винятком групи з тяжкими неврологічними порушеннями, в якій зберігається вірогідно ($p < 0,05$) високий рівень (у 1,56 раза).

Розподіл вмісту ІЛ-1 β у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 3.5.

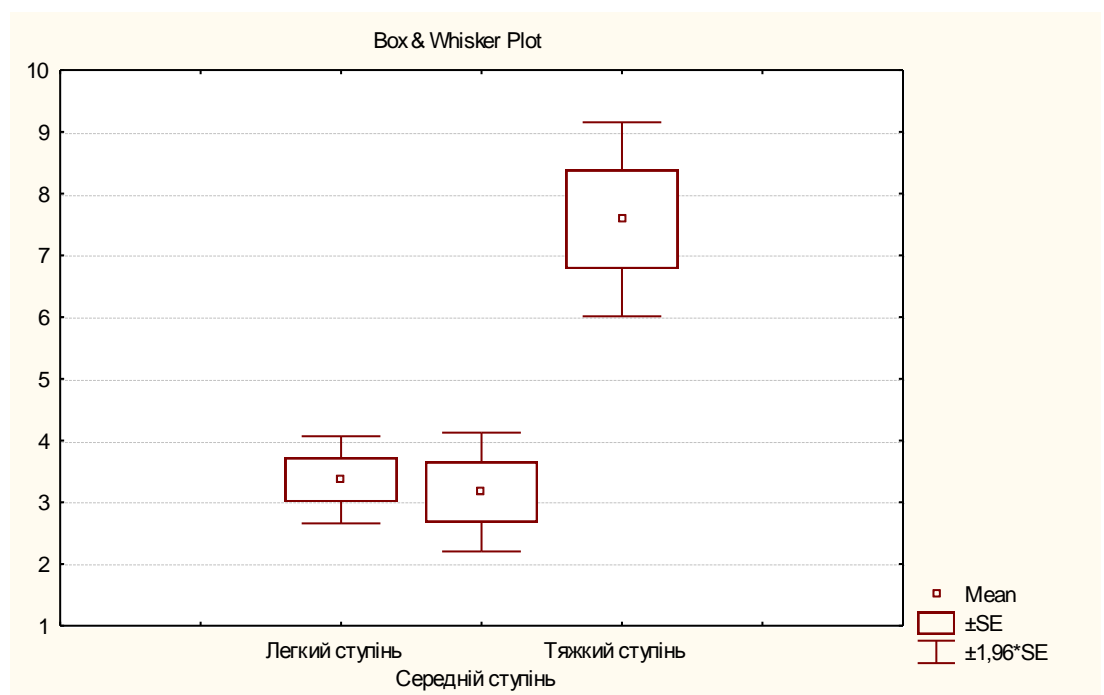


Рис. 3.5. Вміст ІЛ-1 β на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості П.

На 21-шу добу дослідження рівень ІЛ-1 β порівняно з контролем вірогідно не відрізнявся у всіх групах спостереження ($p > 0,05$) і становив при легкій тяжкості неврологічних порушень $3,15 \pm 0,29$ пг/мл, при середній – $3,24 \pm 0,35$ пг/мл та $4,4 \pm 0,45$ пг/мл – при тяжкій (рис. 3.6).

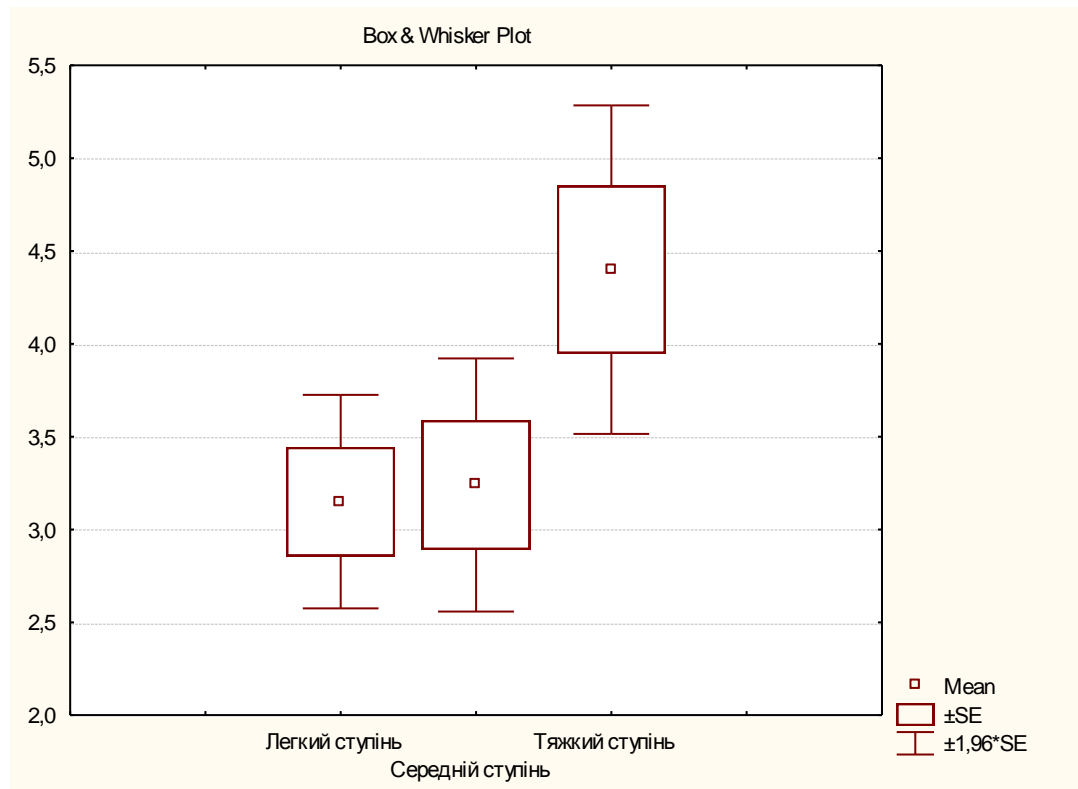


Рис. 3.6. Вміст ІЛ-1 β на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ІІ.

Проте у другій декаді спостереження (між 10-ю та 21-ю добою) у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом вміст ІЛ-1 β вірогідно знизився майже вдвічі в 1,72 раза ($p < 0,01$). У групі хворих з легким та середнім ступенями неврологічних порушень вірогідності різниці показника між 10-ю та 21-ю добою не виявлено ($p > 0,05$).

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ішемічний інсульт в 1-шу добу спостереження при легкій тяжкості неврологічних порушень становив $9,58 \pm 1,14$ пг/мл, при середній – $22,57 \pm 2,66$ пг/мл та $27,85 \pm 2,29$ пг/мл – при тяжкій (рис. 3.7) на вірогідно підвищеному рівні усіх груп порівняно з контролем ($p < 0,05$). Відповідно у групі хворих з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень цей показник був підвищеним у 1,63 раза, з середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень – у 3,84 раза і з тяжким ступенем тяжкості неврологічних порушень – у 4,74 раза.



Рис. 3.7. Вміст ІЛ-6 на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості П.

Впродовж першої десятиденки захворювання (між 1-ю та 10-ю добою) вміст ІЛ-6 у всіх групах вірогідно знизився ($p < 0,01$). Зокрема, у хворих з вихідним легким ступенем неврологічних порушень його концентрація зменшилась на 10 добу до $5,2 \pm 0,61$ пг/мл (у 1,84 раза), з середньою тяжкістю неврологічних порушень – до $5,66 \pm 0,86$ пг/мл (у 3,99 раза) та у випадку тяжких неврологічних розладів – до $10,49 \pm 1,25$ пг/мл (у 2,65 раза).

Розподіл вмісту ІЛ-6 у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 3.8.

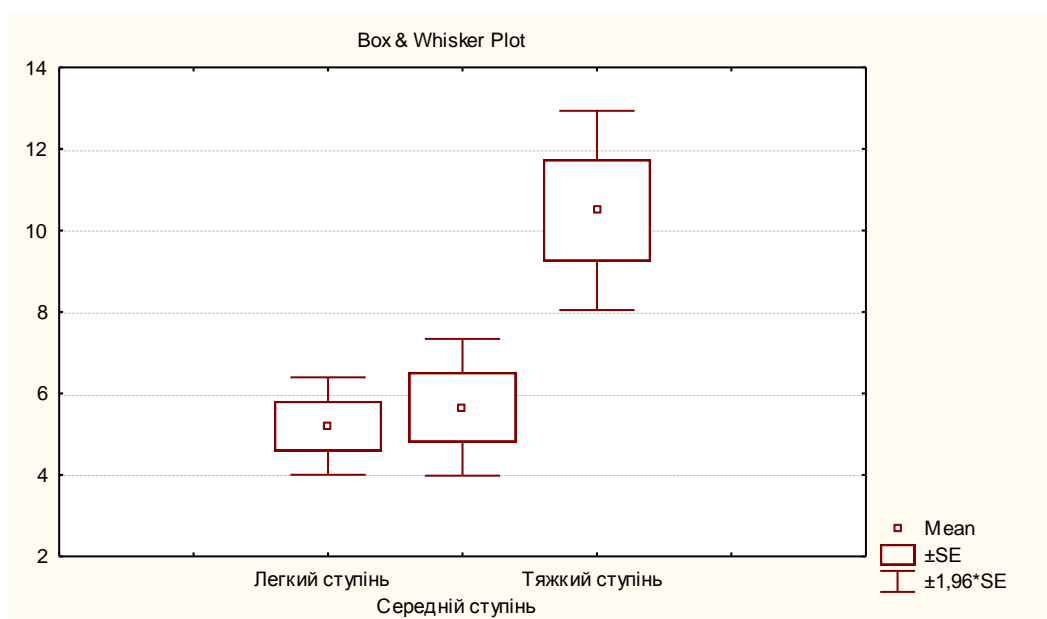


Рис. 3.8. Вміст ІЛ-6 на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості П.

Подібно до динаміки вмісту ІЛ-1 β вимірами вмісту ІЛ-6 також зареєстрована нормалізація останнього на 10-ту добу захворювання порівняно з контролем ($p>0,05$), з тією ж відмінністю вірогідного ще більшого (у 1,79 раза) зростання показника у групі з тяжкими неврологічними порушеннями.

На 21-шу добу рівень ІЛ-6 вірогідно не відрізнявся уже в усіх групах порівняно з контрольною ($p>0,05$) і становив при легкій тяжкості неврологічних порушень $5,35 \pm 0,74$ пг/мл, при середній – $5,10 \pm 0,63$ пг/мл та $6,68 \pm 0,99$ пг/мл – при тяжкій (рис. 3.9).

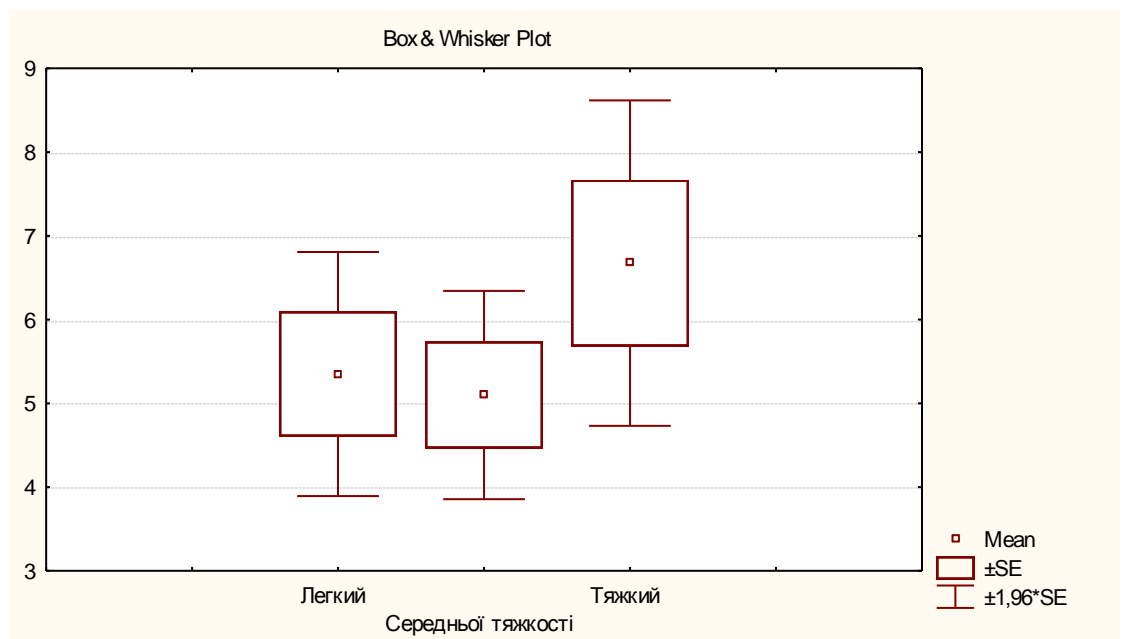


Рис. 3.9. Вміст ІЛ-6 на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості П.

І якщо паралельно з цим у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом вміст ІЛ-6 між 10-ю та 21-ю добою спостереження вірогідно знизився у 1,57 раза ($p<0,05$) то у групах з легким та середнім ступенями неврологічних порушень того ж терміну спостереження вірогідних змін даного показника не виявлено ($p>0,05$).

Вміст ФНП- α в сироватці крові хворих на ішемічний інсульт в 1-шу добу розвитку інсульту за легкої тяжкості неврологічних порушень становив $21,79 \pm 2,78$ пг/мл, за середньої – $19,22 \pm 2,41$ пг/мл та $23,48 \pm 3,07$ пг/мл – за

тяжкої (рис. 3.10) і був вірогідно підвищений у всіх групах порівняно з контролем ($p < 0,01$). Відповідно у хворих легкого ступеня тяжкості неврологічних порушень вміст ФНП- α був підвищеним у 4,38 раза, середнього – у 3,87 раза, важкого – у 4,72 раза.

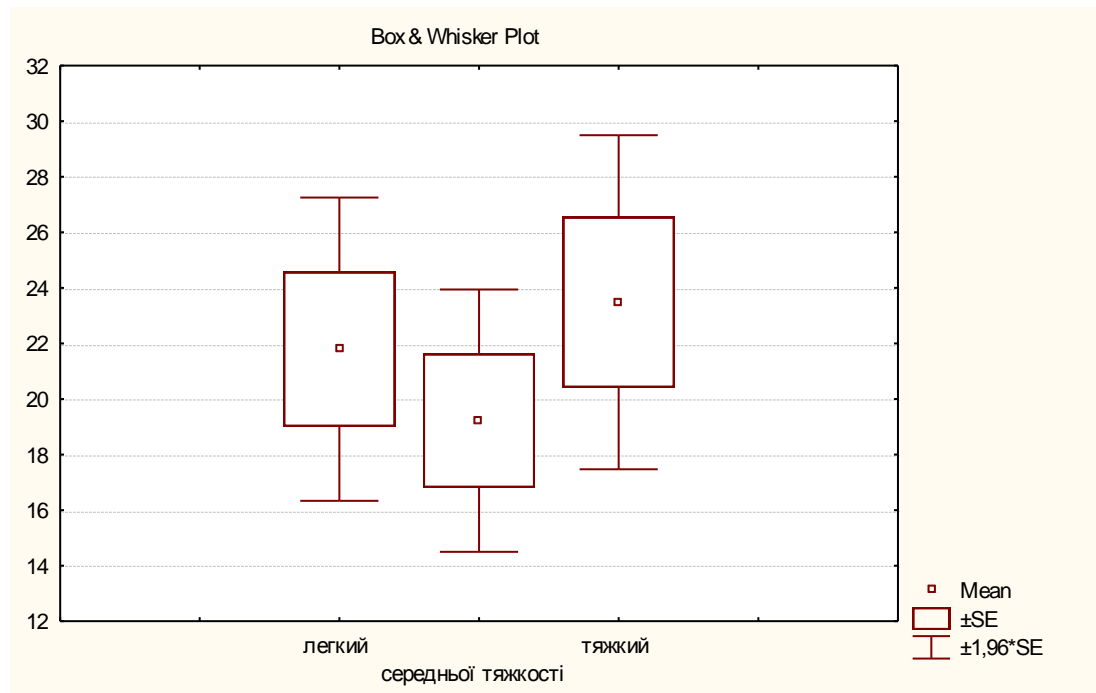


Рис. 3.10. Вміст ФНП- α на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості П.

Між 1-ю та 10-ю добою вміст ФНП- α у всіх групах вірогідно знизився ($p < 0,01$). Зокрема, у хворих з вихідним легким ступенем неврологічних порушень вміст даного показника зменшився до $4,36 \pm 0,54$ пг/мл (у 5 разів), з середнім ступенем – до $4,23 \pm 0,57$ пг/мл (у 4,54 раза) та з важким ступенем – до $9,29 \pm 1,52$ пг/мл (у 2,53 раза).

На 10-ту добу захворювання відбувається нормалізація вмісту ФНП- α до рівня контрольної групи ($p > 0,05$), за винятком групи з важкими неврологічними порушеннями, де зберігається вірогідно ($p < 0,05$) високий рівень (у 1,87 раза) порівняно з контролем.

Розподіл концентрацій ФНП- α у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 3.11.

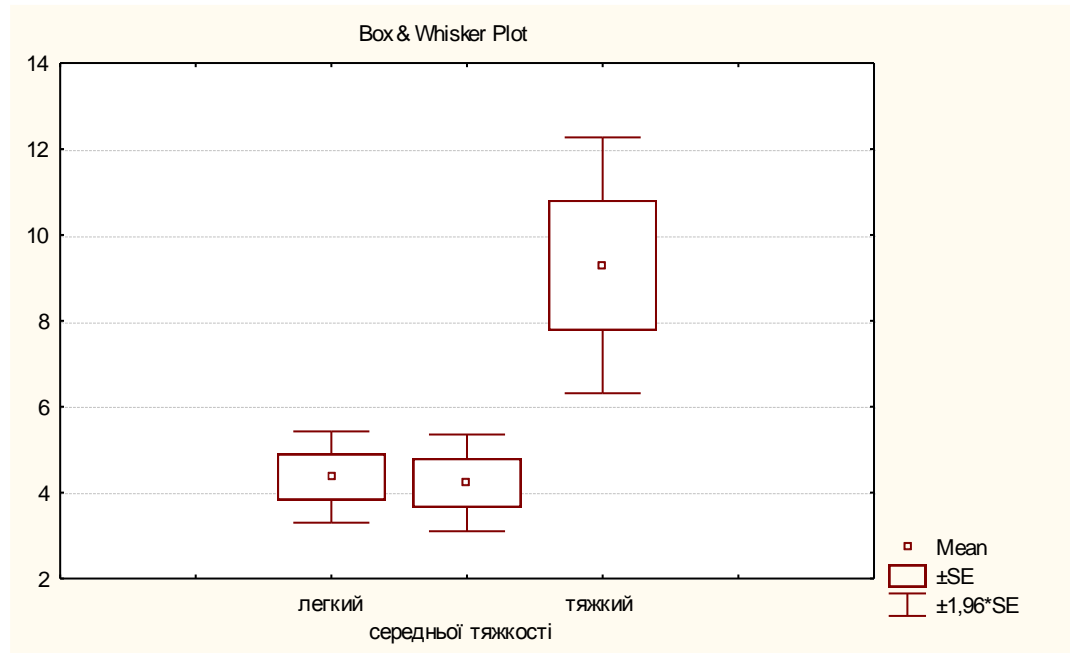


Рис. 3.11. Вміст ФНП-α на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості II.

А на 21-шу добу спостереження рівень ФНП-α вірогідно не відрізнявся в усіх групах порівняно з контрольною ($p > 0,05$) і за легкої тяжкості неврологічних порушень становив $4,29 \pm 0,5$ пг/мл, за середньої – $5,41 \pm 0,84$ пг/мл та $5,4 \pm 0,68$ пг/мл – за тяжкої (рис. 3.12).

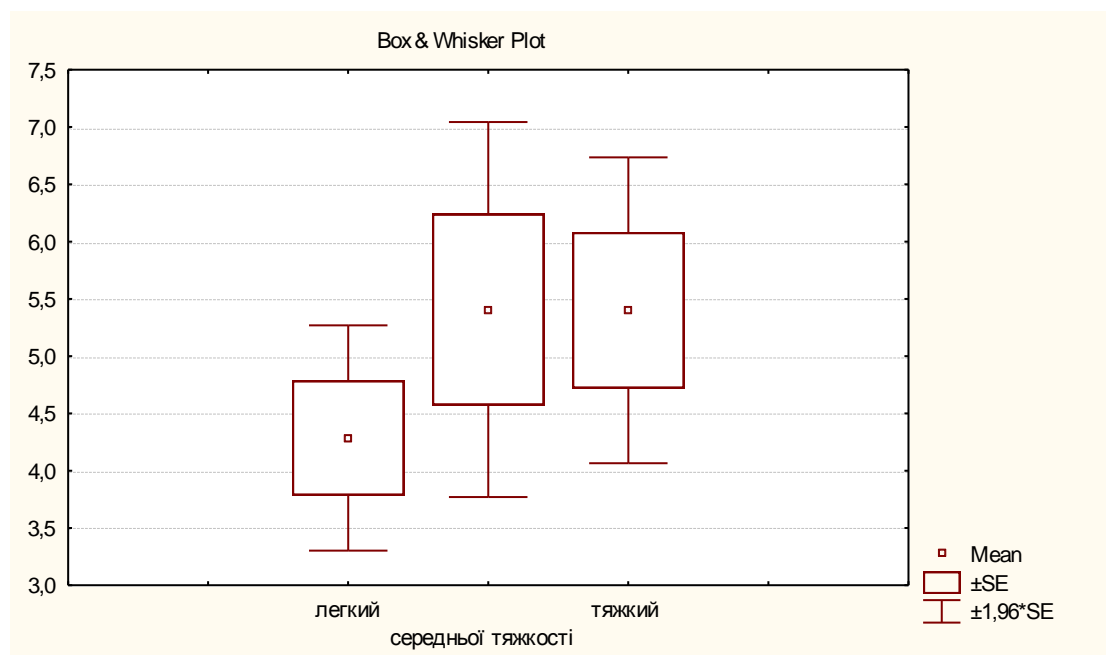


Рис. 3.12. Вміст ФНП-α на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості II.

При цьому між 10-ю та 21-ю добою у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом цей показник вірогідно знизився у 1,72 раза ($p < 0,05$), а у хворих за легкого та середнього ступенів тяжкості неврологічних порушень вірогідних змін не виявлено ($p > 0,05$).

Отже, нормалізація вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α на 10-ту добу розвитку ішемічного інсульту може свідчити про відсутність прогресування післяішемічного запалення у хворих з легким та середнім ступенями неврологічних порушень та, ймовірно, може схилити до думки про незначний об'єм пошкодження мозкової тканини.

Вміст ІЛ-10 в сироватці крові хворих на ішемічний інсульт в 1-шу добу інсульту за легкої тяжкості неврологічних порушень становив $11,82 \pm 1,31$ пг/мл, за середньої – $7,03 \pm 0,79$ пг/мл та за тяжкої – $1,09 \pm 0,11$ пг/мл (рис. 3.13) і був вірогідно підвищеним у хворих з легкою та середньою тяжкістю неврологічних порушень порівняно з контролем ($p < 0,01$) відповідно у 7,58 та 4,51 раза за вірогідно незмінного вмісту цього показника у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом ($p > 0,05$).

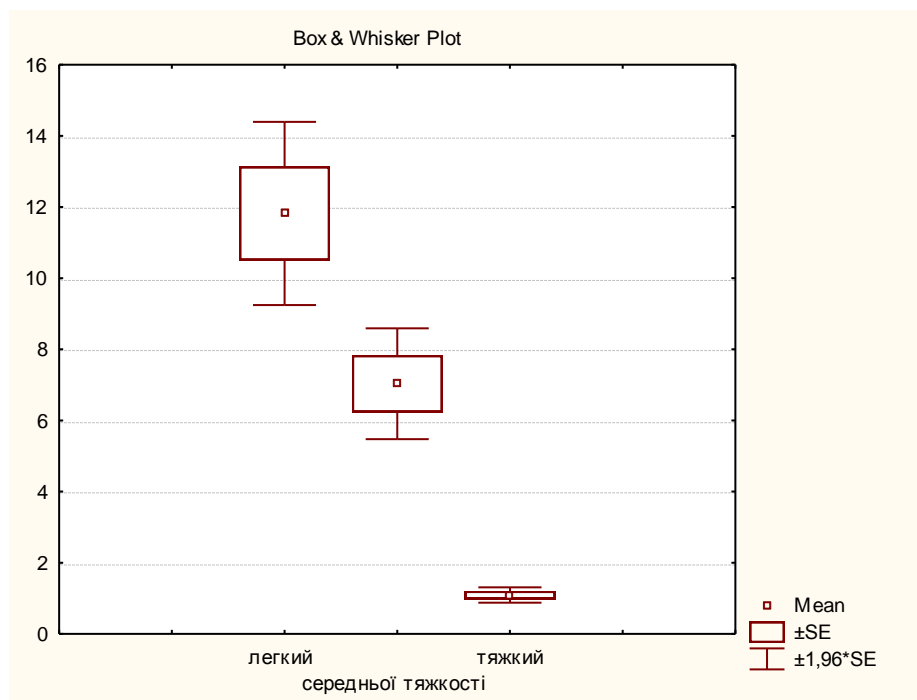


Рис. 3.13. Вміст ІЛ-10 на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ІІ.

Вміст ІЛ-10 у хворих з легким ступенем неврологічних порушень впродовж першого десятиденного терміну захворювання (між 1-ю та 10-ю добою) вірогідно знизився ($p < 0,01$) у 2,46 раза до рівня $4,81 \pm 0,66$ пг/мл, а у хворих із середньою тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу становив $5,97 \pm 0,56$ пг/мл без значимої різниці показника між 1-ю та 10-ю добою ($p > 0,05$). І в той же час у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом вміст ІЛ-10 вірогідно зріс у 2,23 раза до рівня $2,43 \pm 0,32$ пг/мл ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій ІЛ-10 у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 3.14.

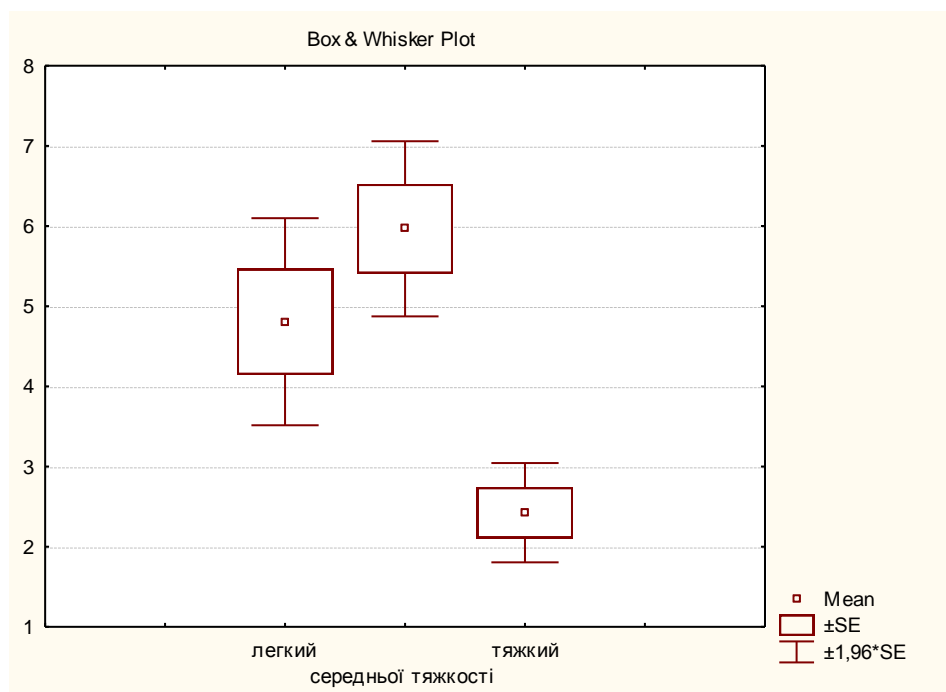


Рис. 3.14. Вміст ІЛ-10 на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ІІ.

На 21-у добу вміст ІЛ-10 становив при легкій тяжкості неврологічних порушень $3,64 \pm 0,4$ пг/мл, при середній – $3,87 \pm 0,52$ пг/мл, при тяжкій – $3,05 \pm 0,33$ пг/мл (рис. 3.15), і був вірогідно вищим у всіх групах порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$). Відповідно у групі хворих з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень вміст ІЛ-10 був підвищений у 2,33 раза, із середнім ступенем тяжкості – у 2,48 раза та з тяжким ступенем тяжкості – у 1,96 раза.

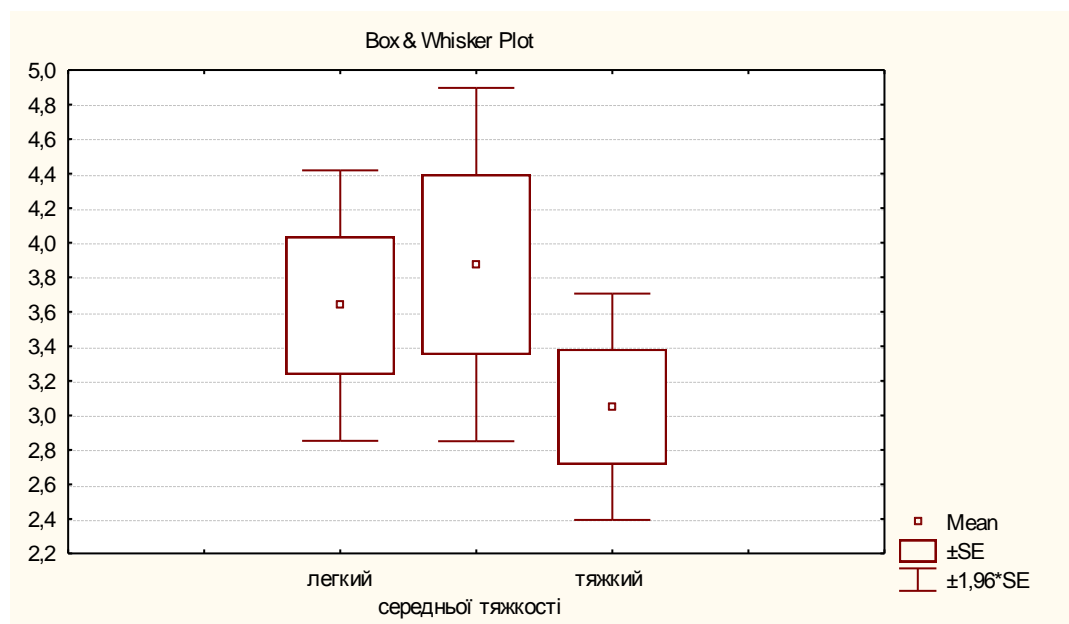


Рис. 3.15. Вміст ІЛ-10 на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ІІ.

Між 10-ю та 21-ю добою у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень вміст ІЛ-10 вірогідно знизився у 1,54 раза ($p < 0,05$) за відсутності вірогідних змін даного показника у хворих з легким та тяжким ступенями неврологічних порушень того ж терміну спостереження ($p > 0,05$).

Таким чином, у хворих з тяжким ступенем неврологічних порушень спостерігається недостатній рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на першу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту, що може свідчити про прогресування зони вторинного пошкодження із субкритичною перфузією і високим ризиком розвитку інфаркту мозку на тлі гострої фокальної ішемії. В подальшому за тяжкого ступеню неврологічних порушень активізується протизапальна ланка цитокінової регуляції до завершення гострого періоду захворювання, яка при легкому та середньому ступенях тяжкості неврологічних порушень зберігається впродовж всього гострого періоду.

Вміст ж СРП в сироватці крові уже з першої доби ішемічного інсульту був вірогідно ($p < 0,01$) вищим в усіх групах порівняно з контролем і становив при легкій тяжкості неврологічних порушень $6,19 \pm 0,72$ мг/л, при середній – $5,98 \pm 0,71$ мг/л та при тяжкій – $6,03 \pm 0,66$ мг/л (рис. 3.16). А зростання

вмісту його у даних групах було майже однакове відповідно у 4,65 раза в групі з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень, у 4,5 раза – із середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень та у 4,53 раза - із тяжким ступенем тяжкості неврологічних порушень.

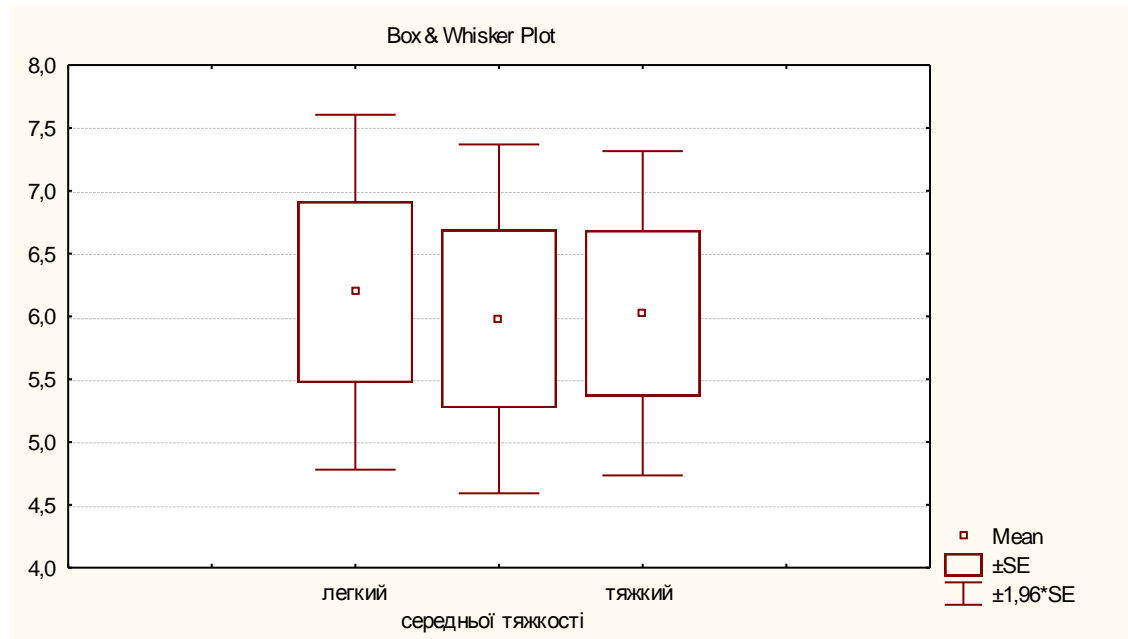


Рис. 3.16. Вміст СРП на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості П.

Наступним спланованим виміром СРП у хворих на 10-ту добу ішемічного інсульту визначено його вміст $5,49 \pm 0,64$ мг/л за легкої тяжкості неврологічних порушень, $6,01 \pm 0,72$ мг/л – за середньої та $8,15 \pm 0,62$ мг/л – за тяжкої і констатовано його вірогідне підвищення в усіх групах порівняно з контролем ($p < 0,01$). Відповідно у групі хворих з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень вміст СРП був підвищений у 4,13 раза, із середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень – у 4,52 раза, із тяжким ступенем тяжкості неврологічних порушень – у 6,13 раза.

Між 1-ю та 10-ю добою вміст СРП у групі з тяжким ступенем тяжкості неврологічних порушень вірогідно підвищився ($p < 0,05$) у 1,35 раза. В інших групах вірогідності різниці показника не виявлено ($p > 0,05$).

Розподіл концентрацій СРП у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 3.17.



Рис. 3.17. Вміст СРП на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості II.

Вірогідне підвищення вмісту СРП у всіх групах порівняно з контрольною залишалось і на 21-шу добу ($p < 0,01$). Зокрема, у групі хворих з легким ступенем тяжкості неврологічних порушень вміст СРП становив $5,86 \pm 0,73$ мг/л та був підвищеним у 4,41 раза, із середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень – $6,95 \pm 0,4$ мг/л та був підвищеним у 5,23 раза, із тяжким ступенем неврологічних порушень – $7,03 \pm 0,39$ мг/л та був підвищеним у 5,29 раза.

Розподіл концентрацій СРП у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 21-шу добу наводиться на рис. 3.18.



Рис. 3.18. Вміст СРП на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості II.

Між 10-ю та 21-ю добою у всіх групах вірогідної різниці вмісту СРП не виявлено ($p>0,05$).

Таким чином, вміст СРП залишався підвищеним і вірогідно не змінювався впродовж всього гострого періоду (між 1-ю та 10-ю добою, 10-ю та 21-ю добою) захворювання незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень. За винятком, де у групі з тяжким неврологічним дефіцитом вміст СРП підвищився з 1-ї по 10-ту добу, що, ймовірно, пов'язане з прогресуванням післяшемічної гострофазової відповіді.

3.3. Особливості змін маркерів запалення у хворих на ішемічний інсульт в залежності від раннього перебігу захворювання

Порівняльна характеристика досліджуваних маркерів запалення у хворих з покращенням та погіршенням неврологічного статусу в перші три доби розвитку ішемічного інсульту наведена в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Рівні маркерів запалення на першу добу у групах хворих II з покращенням та погіршенням неврологічного статусу ($M \pm m$)

Показник	Група хворих із покращенням неврологічного статусу (n=14)	Група хворих із погіршенням неврологічного статусу (n=16)	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1 β , пг/мл	11,11 \pm 0,94	15,82 \pm 1,73	$p>0,05$
ІЛ-6, пг/мл	16,41 \pm 2,08	34,28 \pm 2,20	$p<0,01$
ФНП- α , пг/мл	13,65 \pm 1,63	25,15 \pm 2,06	$p<0,01$
ІЛ-10, пг/мл	7,83 \pm 1,41	2,18 \pm 0,86	$p<0,01$
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	8,4 \pm 0,69	9,13 \pm 0,82	$p>0,05$
Фібриноген, г/л	3,56 \pm 0,24	4,02 \pm 0,28	$p>0,05$
СРП, мг/л	5,03 \pm 0,62	13,24 \pm 0,98	$p<0,01$

Результати дослідження [187, 204] свідчать, що у найгостріший період (першу-третю доби) після розвитку ішемічного інсульту в 25-40 % випадків настає поступове чи раптове посилення неврологічного дефіциту, так зване раннє неврологічне погіршення, яке негативно впливає на подальший перебіг та наслідки захворювання.

Отримані результати вказують, що у групі хворих із ранньою негативною динамікою неврологічного статусу відмічається вірогідно вищий рівень цитокінів (ІЛ-6 у 2,09 раза, ФНП- α у 1,84 раза) та СРП у 2,63 раза ($p < 0,05$). При цьому вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 був вірогідно вищим у 3,59 раза ($p < 0,01$) у хворих з ранньою позитивною динамікою неврологічного статусу.

Імовірно, слід думати про збалансовану взаємодію прозапальних та протизапальних медіаторів, чим обмежується патологічний розвиток запальної події і адекватно відновлюються неврологічні функції у випадках позитивної клінічної динаміки і, навпаки – про дисбаланс в нейрозапальному каскаді на фоні недостатку протизапальної ланки захисту при відсутності позитивної динаміки в неврологічному статусі хворих.

Висновки

1. Після розвитку ішемічного інсульту поряд з локальною запальною реакцією мозку є характерною активація запальної реакції на рівні всього організму, яка триває протягом всього гострого періоду захворювання. Кульмінація розвитку післяішемічного запалення припадає на перший тиждень після судинної події.

2. При запальній відповіді на першу добу від моменту розвитку ішемічного інсульту підвищується концентрація цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), білків гострої фази (СРП, фібриногену) і від цієї відповіді залежать перебіг та наслідок захворювання. Збалансована взаємодія прозапальних та протизапальних медіаторів, яка обмежує патологічний

розвиток запальної події, сприяє адекватному відновленню неврологічних функцій у випадках позитивної клінічної динаміки та наслідку захворювання. При відсутності позитивної динаміки в неврологічному статусі та несприятливого наслідку захворювання відбувається дисбаланс у запальному каскаді з гіперпродукцією прозапальних медіаторів запалення та недостатньою продукцією протизапальних, що створює умови для прогресування відтермінованої загибелі клітин, які оточують зону первинного некрозу.

3. Дисбаланс у системі регуляції маркерів запалення є однією з причин визначення ступеня тяжкості неврологічних порушень. При динамічному спостереженні змін маркерів запалення у хворих на ішемічний інсульт з вихідним легким та середнім ступенями неврологічного порушення післяішемічна запальна відповідь не прогресує, що, ймовірно, відображує незначний об'єм пошкодження мозкової тканини. При тяжкому неврологічному дефіциті відбувається прогресування післяішемічної запальної відповіді.

4. Визначення рівня маркерів запалення в сироватці крові, зокрема, цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) та СРП на 1-шу добу ішемічного інсульту має прогностичне значення і може слугувати додатковим діагностичним критерієм для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

5. Вміст ІЛ-6 та СРП позитивно корелював з балом неврологічного порушення за шкалою NIHSS на першу добу захворювання ($r = 0,65$ при $p < 0,01$), а ІЛ-10 корелював обернено ($r = -0,74$ при $p < 0,05$).

6. У хворих з раннім погіршенням неврологічного статусу відмічається вища концентрація ІЛ-6 у 2,09 раза, ФНП- α у 1,84 раза, СРП у 2,63 раза, а у хворих з покращенням неврологічного статусу – вища концентрація ІЛ-10 у 3,59 раза в сироватці крові на 1-шу добу з моменту розвитку ішемічного інсульту.

Матеріали цього розділу дисертації відображені в наукових працях автора [12, 22, 24, 25, 38, 57].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

4.1. Особливості змін маркерів запалення у хворих на геморагічний інсульт в динаміці гострого періоду

Враховуючи те, що активація мікроглії зберігається протягом 4 тижнів з часу розвитку геморагічного інсульту (ВМК) [138], було проведено визначення рівня маркерів запальної відповіді на початку (на 1-шу добу), в середині (на 10-ту добу) та на завершенні (на 21-шу добу) гострого періоду захворювання у хворих з не фатальним наслідком внутрішньомозкового крововиливу.

На першу добу від моменту розвитку геморагічного інсульту спостерігалось вірогідне підвищення середніх показників рівнів цитокінів (ІЛ-1 β у 3,85 рази, ІЛ-6 у 4,11 рази, ФНП- α у 4,54 рази, ІЛ-10 у 2,82 рази), фібриногену у 1,58 рази, С-реактивного протеїну у 5,79 рази та кількості лейкоцитів у 1,34 рази порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$).

Динамікою маркерів запалення показана тенденція до зниження в 10-денний термін захворювання вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, С-реактивного протеїну, кількості лейкоцитів порівняно з першою добою ($p > 0,05$) з вірогідним зростанням їхнього вмісту відносно контрольних значень ($p < 0,05$). А саме: на 10-ту добу вміст ІЛ-1 β був вищим у 3,12 рази, ІЛ-6 – у 3,4 рази, ФНП- α – у 3,91 рази, ІЛ-10 – у 2,63 рази, фібриногену – у 1,49 рази, С-реактивного протеїну – у 5,44 рази, кількості лейкоцитів – у 1,24 рази відносно контролю.

Динаміка середніх рівнів маркерів запалення протягом гострого періоду захворювання при геморагічному інсульті наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Динаміка середніх рівнів маркерів запалення
при геморагічному інсульті у гострому періоді захворювання
(M±m)**

Показник	Конт- роль	Геморагічний інсульт (n=35)			Вірогідність різниці (p) показника між групами		
		1- доба 1	10- доба 2	21- доба 3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-1β, пг/мл	4,86 ± 0,90	18,70 ± 1,47**	15,17 ± 1,18**	4,75 ± 0,31	>0,05	<0,01	<0,01
ІЛ-6, пг/мл	5,87 ± 0,49	24,15 ± 1,50**	19,94 ± 1,54**	7,01 ± 0,45	>0,05	<0,01	<0,01
ФНП-α, пг/мл	4,97 ± 1,18	22,56 ± 1,63**	19,45 ± 1,80**	6,93 ± 0,67	>0,05	<0,01	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	1,56 ± 0,24	4,40 ± 0,50**	4,11 ± 0,48**	3,88 ± 0,42**	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	6,41 ± 0,23	8,57 ± 0,40**	7,93 ± 0,36**	6,99 ± 0,28	>0,05	<0,05	<0,01
Фібриноген, г/л	2,43 ± 0,06	3,84 ± 0,15**	3,63 ± 0,10**	3,49 ± 0,12**	>0,05	>0,05	>0,05
СРП, мг/л	1,33 ± 0,18	7,70 ± 0,53**	7,23 ± 0,58**	6,56 ± 0,52**	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – p<0,05;
** – p<0,01

Вимірами на 21-шу добу захворювання констатовано вірогідне зниження вмісту цитокінів (ІЛ-1β у 3,19 раза, ІЛ-6 у 2,84 раза, ФНП-α у 2,81 раза), кількості лейкоцитів у 1,13 раза (p<0,01) відносно 10-ї доби і ці ж показники 21-ї доби визначення не відрізнялися від контрольних значень (p>0,05).

I, навпаки, на 21-шу добу захворювання був вірогідно вищим відносно контролю ($p < 0,01$) вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 у 2,49 раза, білків гострої фази запальної відповіді (СРП у 4,93 раза, фібриногену у 1,44 раза) не змінюючись значимо порівняно з тими ж вимірами 10-ї доби спостереження ($p > 0,05$).

Таким чином, рівні маркерів запалення залишаються підвищеними на 10 добу від моменту розвитку геморагічного інсульту, а маркери гострофазової запальної відповіді (СРП, фібриноген) та протизапальний цитокін ІЛ-10 – до завершення гострого періоду захворювання.

4.2. Особливості змін маркерів запалення на першу добу у хворих на геморагічний інсульт в залежності від тяжкості неврологічних порушень та наслідків захворювання

На першу добу з часу розвитку геморагічного інсульту у групах хворих із середнім та тяжким ступенями неврологічних порушень спостерігалось вірогідне підвищення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, СРП та кількості лейкоцитів порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$). Зокрема, у групі хворих із середнім ступенем тяжкості неврологічних порушень рівень ІЛ-1 β був підвищеним у 3,76 раза, ІЛ-6 – у 4,19 раза, ФНП- α – у 4,36 раза, ІЛ-10 – у 2,35 раза, фібриногену – у 1,53 раза, СРП – у 5,88 раза, кількості лейкоцитів – у 1,27 раза. У групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень рівень ІЛ-1 β був підвищеним у 4,09 раза, ІЛ-6 – у 5,47 раза, ФНП- α – у 6,08 раза, ІЛ-10 – у 2,12 раза, фібриногену – у 1,92 раза, СРП – у 8,91 раза, кількості лейкоцитів – у 1,53 раза.

Підвищення рівня кількості лейкоцитів, фібриногену та СРП в периферичній крові протягом першої доби геморагічного інсульту відображає негайну активацію запальної відповіді на рівні всього організму,

а підвищення рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) в периферичній крові зумовлене їхнім синтезом активованою мікроглією і клітинами імунної системи, мобілізованими із загальної циркуляції до осередку запалення. Отримані дані узгоджуються з тими результатами, згідно з якими після геморагічного інсульту (ВМК) зростає проникність ГЕБ зі створенням умов для участі цитокінів периферичного походження в запальній відповіді організму [19, 202].

Результати визначення маркерів запалення на першу добу геморагічного інсульту залежно від вихідної тяжкості неврологічних порушень відображено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Рівень маркерів запалення на першу добу
геморагічного інсульту залежно від ступеня тяжкості
неврологічних порушень (M \pm m)**

Показник	Ступінь тяжкості неврологічних порушень в балах (NIHSS)		Контроль	Достовірність відмінностей (p)
	Середній (n=25) 1	Тяжкий (n=24) 2		1-2
ІЛ-1 β , пг/мл	18,29 \pm 1,66**	19,87 \pm 1,54**	4,86 \pm 0,90	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	24,62 \pm 1,94**	32,10 \pm 2,24**	5,87 \pm 0,49	<0,05
ФНП- α , пг/мл	21,65 \pm 1,88**	30,20 \pm 2,14**	4,97 \pm 1,18	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	3,66 \pm 0,64**	3,31 \pm 0,53**	1,56 \pm 0,24	>0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	8,17 \pm 0,41**	9,83 \pm 1,47**	6,41 \pm 0,23	<0,05
Фібриноген, г/л	3,73 \pm 0,18**	4,67 \pm 0,16**	2,43 \pm 0,06	<0,01
СРП, мг/л	7,82 \pm 0,75**	11,85 \pm 0,96**	1,33 \pm 0,18	<0,01

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – p<0,05;
** – p<0,01

Проведений аналіз між групами в залежності від тяжкості неврологічних порушень виявив, що середній вміст ІЛ-6 у 1,3 раза, ФНП- α у 1,39 раза, фібриногену у 1,25 раза, СРП у 1,52 раза, кількості лейкоцитів у 1,2 раза вірогідно вищий на першу добу захворювання при тяжкому ступені неврологічних порушень, ніж при середньому ($p < 0,05$). Водночас середні рівні інших маркерів запальної відповіді, зокрема ІЛ-1 β та ІЛ-10 між групами за ступенем тяжкості неврологічних порушень вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Для аналізу впливу маркерів запалення на бал неврологічного порушення на першу добу геморагічного інсульту було проведено дослідження коефіцієнту кореляції (r) за методом Пірсона поміж цими показниками, результати чого наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Парні коефіцієнти кореляції між рівнем маркерів запалення
і балом неврологічного порушення
на першу добу геморагічного інсульту**

	Маркери запалення						
	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-10	Лк	фібриноген	СРП
Хворі з ГІ (n=49)	0,13	0,37*	0,38*	-0,18	0,44**	0,58**	0,52**

Примітка. * – $p < 0,05$;
** – $p < 0,01$

Отримані результати вказують на наявність у хворих на геморагічний інсульт вірогідного прямого кореляційного зв'язку між балом неврологічних порушень на 1-шу добу з одного боку та вмістом ІЛ-6 (коефіцієнт Пірсона $r = 0,37$ при $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$ при $p < 0,05$), кількості лейкоцитів ($r = 0,44$

при $p < 0,01$), фібриногену ($r = 0,58$ при $p < 0,01$) та СРП ($r = 0,52$ при $p < 0,01$) з другого боку.

Проведений аналіз парних коефіцієнтів кореляції дозволив встановити, що на 1-шу добу геморагічного інсульту існують залежності поміж окремими маркерами запалення, а саме:

- при збільшенні вмісту ІЛ-6 відмічається зростання рівня СРП ($r = 0,83$ при $p < 0,01$), фібриногену ($r = 0,59$ при $p < 0,01$) та зменшення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 ($r = -0,34$ при $p < 0,05$);

- при підвищеному вмісті фібриногену відбувається зростання рівня СРП ($r = 0,60$ при $p < 0,01$);

Баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами є одним із найвизначніших критеріїв пошкодження нейронів та подальшого перебігу після внутрішньомозкового крововиливу [244].

З метою наочного представлення залежностей прозапальних та протизапальних цитокінів від балу неврологічного дефіциту було побудовано тривимірні діаграми, представлені на рисунках 4.1 - 4.3.

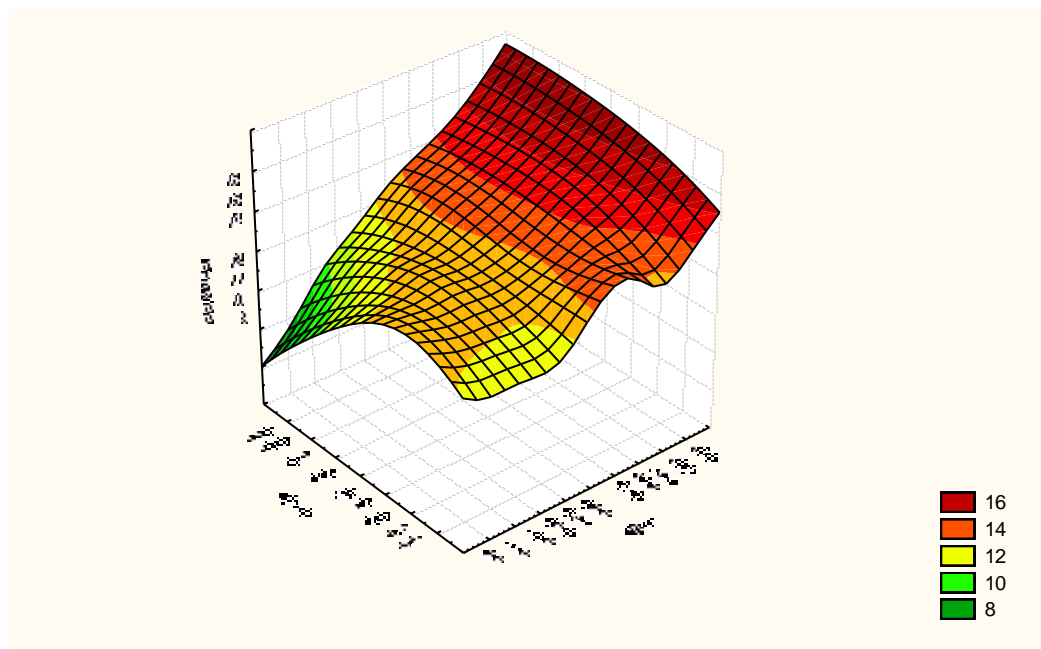


Рис. 4.1. Тримірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ІЛ-6 (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на геморагічний інсульт.

З рис. 4.1 випливає, що бал неврологічного дефіциту збільшується переважно за умов підвищення рівня ІЛ-6.

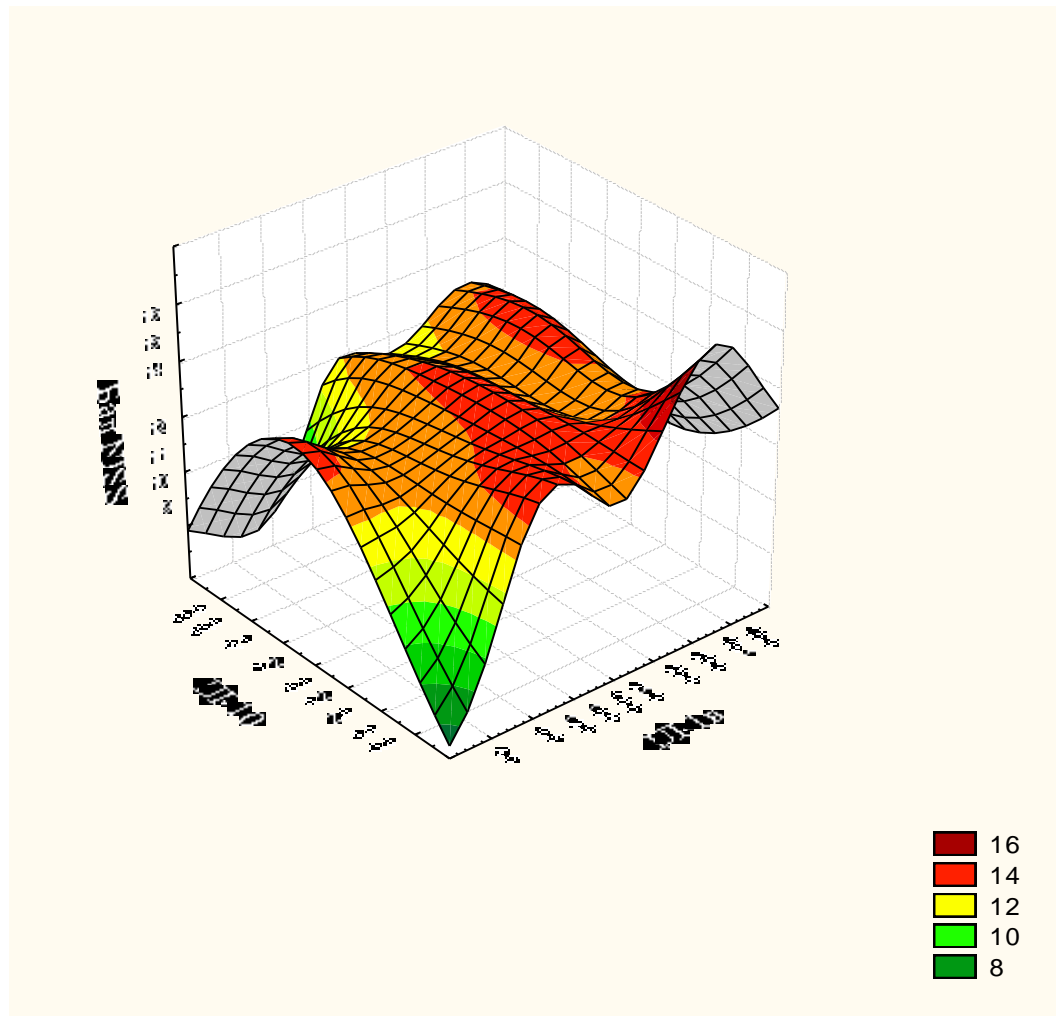


Рис. 4.2. Тримірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ІЛ-1 β (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на геморагічний інсульт.

Дані рис. 4.2 вказують на те, що бал неврологічного дефіциту спадає при високих чи низьких значеннях ІЛ-10 при одночасному низькому значенні ІЛ-1 β .

Водночас аналізом даних на рис. 4.3 доводиться, що бал неврологічного дефіциту зростає при високих значеннях ФНП- α незалежно від рівня ІЛ-10.

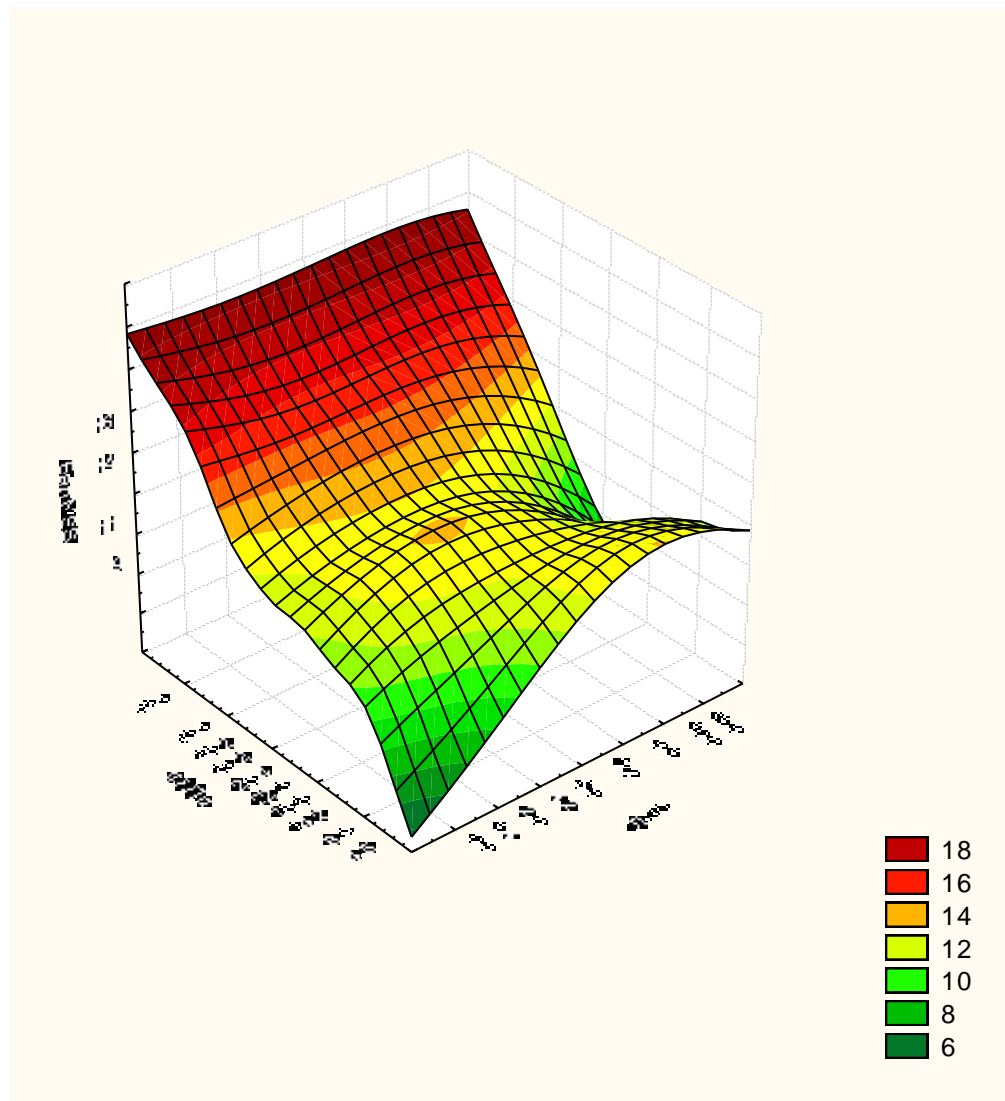


Рис. 4.3. Тримірна діаграма розсіяння. Залежність балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1 добу від співвідношення концентрацій ФНП- α (пг/мл) та ІЛ-10 (пг/мл) у хворих на геморагічний інсульт.

Для з'ясування взаємозв'язку між маркерами запалення та наслідком захворювання, було проаналізовано середній вміст аналізованих показників станом на першу добу геморагічного інсульту з диференціацією пацієнтів на тих, які померли, чи вижили до завершення гострого періоду захворювання (21-ша доба геморагічного інсульту).

Співставлення середніх значень маркерів запалення у крові хворих з різним наслідком геморагічного інсульту в гострому періоді показало, що його наслідки на 21-шу добу були пов'язані з концентрацією маркерів запальної відповіді на першу добу захворювання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Рівень маркерів запалення у хворих на першу добу
геморагічного інсульту в залежності від
наслідку захворювання на 21 добу (M± m)**

Показник	Група хворих, які вижили (n=35)	Група хворих, які померли (n=14)	Контроль	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1β, пг/мл	18,70±1,47**	19,99±1,49**	4,86 ± 0,90	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	24,15±1,50**	38,63±2,25**	5,87 ± 0,49	<0,01
ФНП-α, пг/мл	22,56±1,63**	34,04±2,41**	4,97 ± 1,18	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	4,40±0,50**	1,22±0,14	1,56 ± 0,24	<0,01
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	8,57±0,40**	10,02±0,49**	6,41 ± 0,23	<0,05
Фібриноген, г/л	3,89±0,16**	4,94±0,15**	2,43 ± 0,06	<0,01
СРП, мг/л	7,70±0,53**	15,03±0,96**	1,33 ± 0,18	<0,01

Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контролем: * – p<0,05;
** – p<0,01

Отримані дані вказують на наявність вірогідно вищого рівня ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, кількості лейкоцитів, фібриногену та СРП у групах пацієнтів, які вижили та померли, порівняно з контрольною (p<0,01). У групі хворих, які вижили, рівень ІЛ-1β був вищим у 3,85 раза, ІЛ-6 – у 4,11 раза, ФНП-α – у 4,54 раза, кількості лейкоцитів – у 1,34 раза, фібриногену – у 1,6 раза та СРП – у 5,79 раза. У групі хворих, які померли, рівень ІЛ-1β був вищим у 4,11 раза, ІЛ-6 – у 6,58 раза, ФНП-α – у 6,85 раза, кількості лейкоцитів – у 1,56 раза, фібриногену – у 2,03 раза та СРП – у 11,3 раза.

Вміст ІЛ-10 був вірогідно вищим у 2,82 раза (p<0,01) порівняно з контрольною групою тільки у групі пацієнтів, які вижили. У групі пацієнтів, які померли, вірогідної різниці за вмістом ІЛ-10 не виявлено (p>0,05).

У групі хворих, які померли, порівняно з групою хворих, які вижили, був вірогідно вищим рівень ІЛ-6 у 1,6 раза, ФНП- α у 1,51 раза, СРП у 1,95 раза, фібриногену у 1,27 раза та кількості лейкоцитів у 1,17 раза ($p < 0,05$). У групі хворих, які вижили, був вірогідно вищим рівень ІЛ-10 у 3,61 раза ($p < 0,01$). За вмістом ІЛ-1 β поміж групами хворих, які вижили та померли, вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження вказують на те, що тяжкість та наслідок захворювання залежать від розвитку запальної реакції, яка є більш вираженою при тяжкому ступені неврологічного дефіциту та фатальному наслідку захворювання. Отримані дані узгоджуються з даними, згідно з якими розвиток запальної реакції є одним із ключових факторів патогенезу геморагічного інсульту (ВМК) та визначенні перебігу і наслідку даного захворювання [244].

4.2.1. Особливості змін маркерів запалення в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень у хворих на геморагічний інсульт в динаміці гострого періоду.

Враховуючи те, що на першу добу геморагічного інсульту запальна відповідь певним чином залежить від вихідної тяжкості неврологічних порушень, було проведено визначення рівнів маркерів запальної відповіді, а саме цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) та пов'язаних з ними показників гострофазового запалення, в першу чергу СРП на початку (на 1-шу добу), в середині (на 10-ту добу) та на завершенні (на 21-шу добу) гострого періоду захворювання у хворих з не фатальним наслідком захворювання в залежності від вихідної тяжкості неврологічних порушень.

Середній вміст ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на 1-шу добу геморагічного інсульту при середній тяжкості неврологічних порушень становив $17,48 \pm 2,0$ пг/мл, при тяжкій – $20,33 \pm 2,17$ пг/мл (рис. 4.4) та був вірогідно підвищеним у даних групах порівняно з контролем ($p < 0,01$) відповідно у 3,6 раза та у 4,18 раза.



Рис. 4.4. Вміст ІЛ-1 β на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

У хворих з середнім ступенем неврологічних порушень концентрація ІЛ-1 β вірогідно зменшилась у 1,38 раза на 10-у добу захворювання порівняно з першою добою ($p < 0,05$) до рівня $12,65 \pm 1,22$ пг/мл, а у випадку тяжких неврологічних розладів вірогідної різниці зміни концентрації ІЛ-1 β між 1-ю та 10-ю добою не спостерігалось ($p > 0,05$), і його концентрація на 10-ту добу захворювання становила $18,53 \pm 1,94$ пг/мл.

Того ж терміну (10-та доба) спостереження зберігався вірогідно високий рівень ІЛ-1 β порівняно з контрольною групою у 2,6 раза в групі хворих із середнім ступенем неврологічних порушень та у 3,81 раза в групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій ІЛ-1 β у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 4.5.

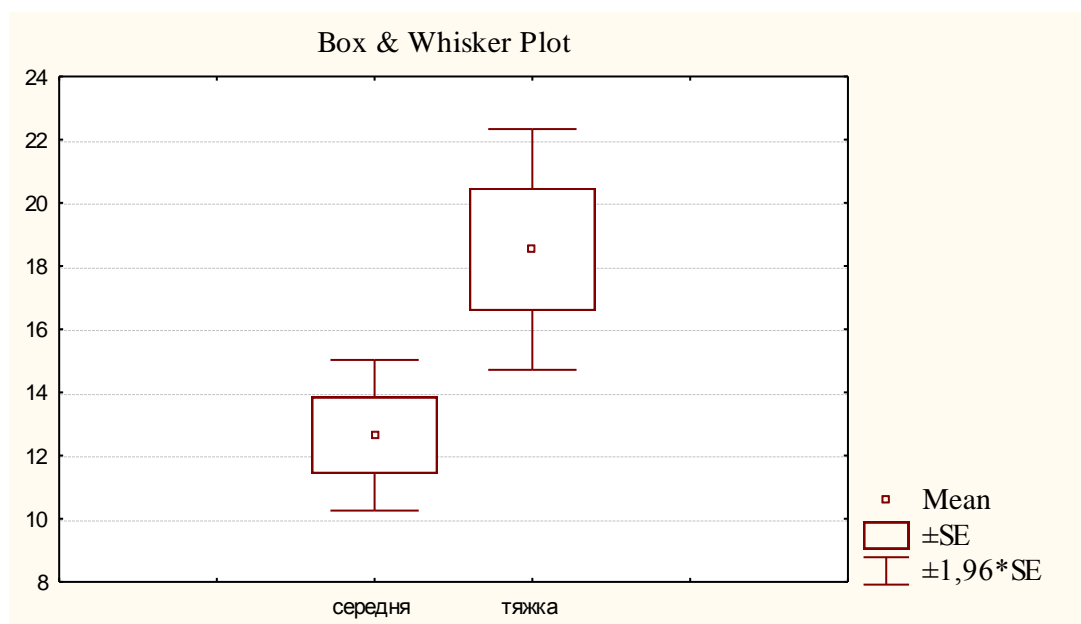


Рис. 4.5. Вміст ІЛ-1 β на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Проте у другій десятиденці, між 10-ю та 21-ю добою захворювання, відбувався спад вмісту ІЛ-1 β у даних групах ($p < 0,01$). Зокрема, у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень у 3,07 раза до рівня $4,12 \pm 0,33$ пг/мл, а за тяжкого ступеню неврологічних порушень – у 3,31 раза до рівня $5,59 \pm 0,51$ пг/мл (рис. 4.6), що вірогідно не відрізнялось від рівня ІЛ-1 β контрольної групи ($p > 0,05$).

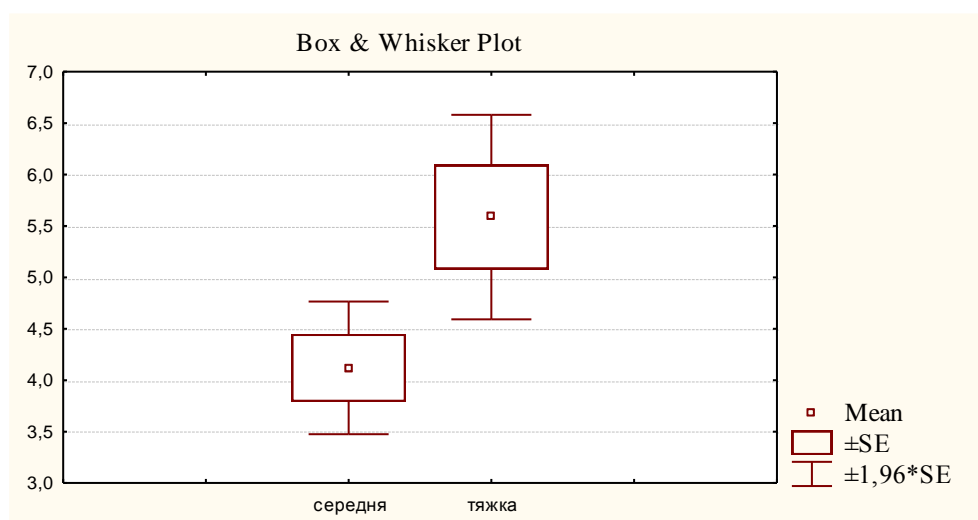


Рис. 4.6. Вміст ІЛ-1 β на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Середній вміст ІЛ-6 в сироватці крові хворих на 1-шу добу геморагічного інсульту при середній тяжкості неврологічних порушень становив $22,42 \pm 1,9$ пг/мл, при тяжкій – $26,47 \pm 2,37$ пг/мл (рис. 4.7) та був вірогідно підвищеним у даних групах порівняно з контролем ($p < 0,01$) відповідно у 3,82 раза та у 4,51 раза.

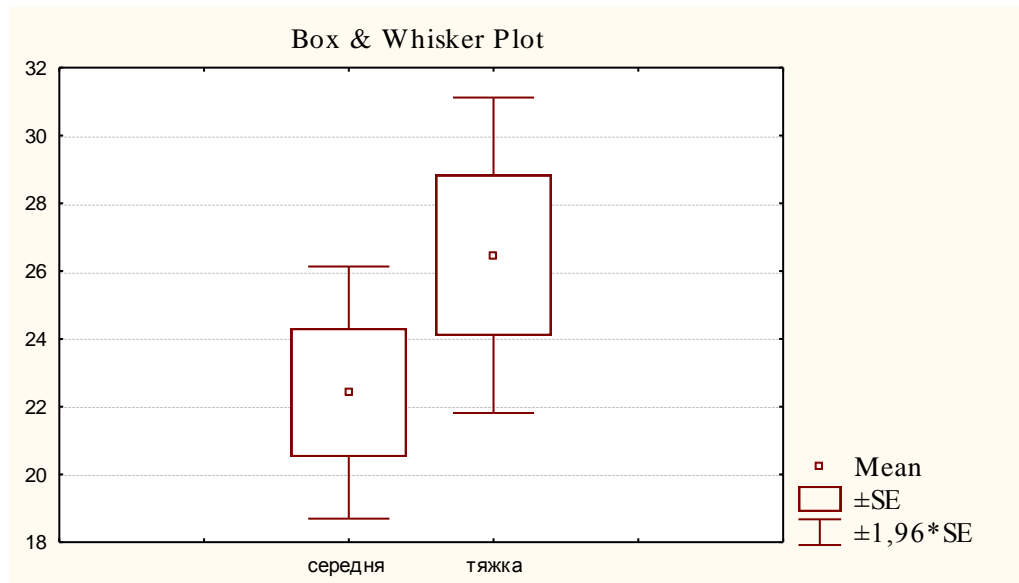


Рис. 4.7. Вміст ІЛ-6 на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

У хворих з середнім ступенем неврологічних порушень концентрація ІЛ-6 вірогідно зменшилась у 1,32 раза на 10-у добу порівняно з першою добою ($p < 0,05$) до рівня $16,97 \pm 1,8$ пг/мл, у разі тяжких неврологічних розладів – вірогідної різниці зміни концентрації ІЛ-6 між 1-ю та 10-ю добою не спостерігалось ($p > 0,05$) і концентрація становила $23,9 \pm 2,36$ пг/мл.

На 10-ту добу геморагічного інсульту зберігався вірогідно високий рівень ІЛ-6 порівняно з контролем у 2,89 раза в групі хворих із середнім ступенем неврологічних порушень та у 4,07 раза в групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій ІЛ-6 у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 4.8.

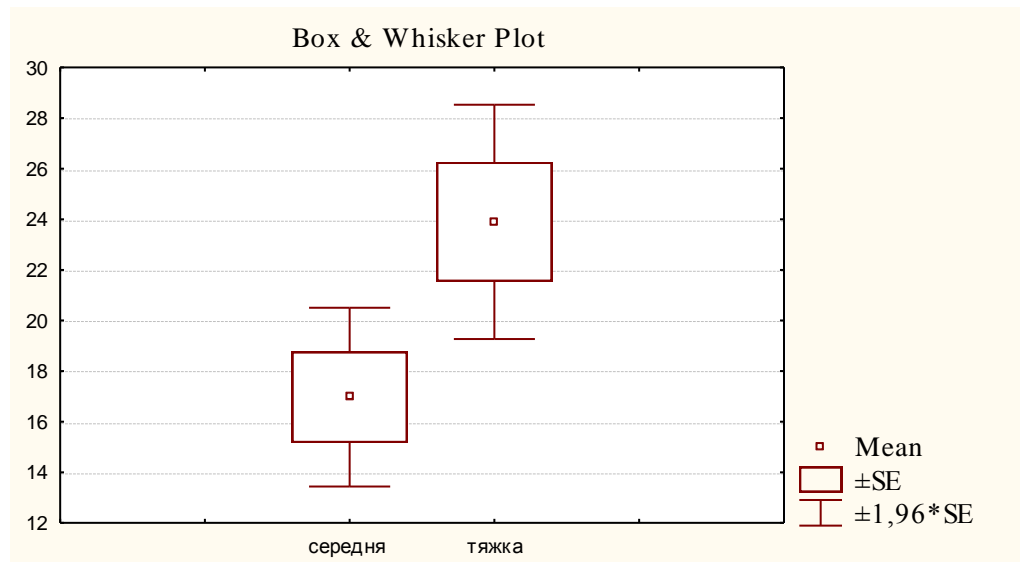


Рис. 4.8. Вміст ІЛ-6 на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Між 10-ю та 21-ю добою захворювання відбувався спад вмісту ІЛ-6 у даних групах ($p < 0,01$). При цьому, у групі хворих із середнім ступенем неврологічних порушень даний показник знизився у 2,48 раза до рівня $6,84 \pm 0,66$ пг/мл, а в групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень – у 3,31 раза до рівня $7,23 \pm 0,57$ пг/мл (рис. 4.9), що вірогідно не відрізнялось від рівня ІЛ-6 контрольної групи ($p > 0,05$).

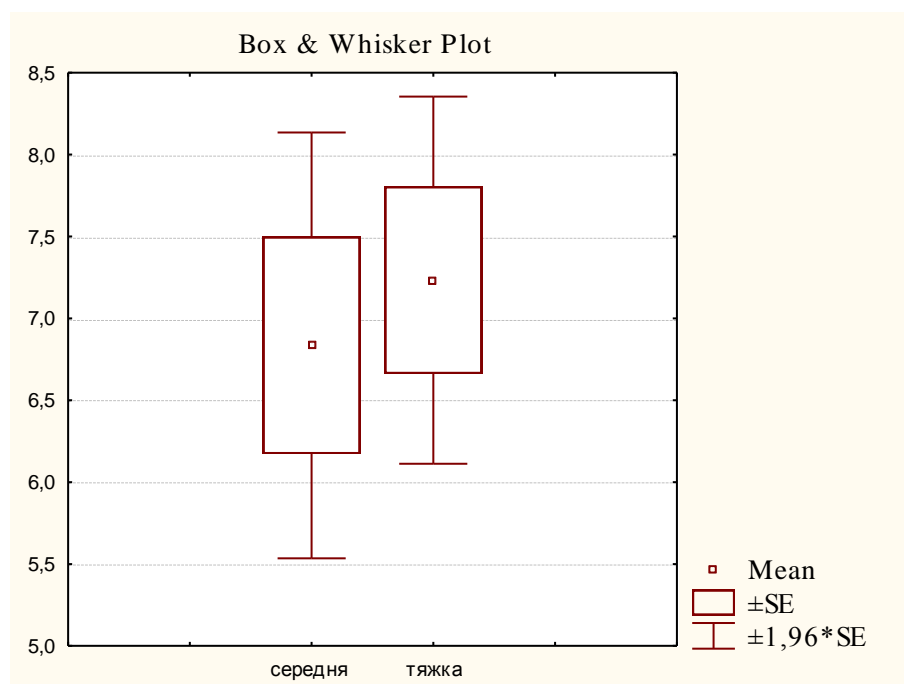


Рис. 4.9. Вміст ІЛ-6 на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Середній вміст ФНП- α в сироватці крові хворих на 1-шу добу геморагічного інсульту при середній тяжкості неврологічних порушень становив $19,88 \pm 1,96$ пг/мл, при тяжкій – $26,13 \pm 2,54$ пг/мл (рис. 4.10) та був вірогідно підвищеним у цих групах порівняно з контролем ($p < 0,01$) відповідно у 4 рази та у 5,26 рази.



Рис. 4.10. Вміст ФНП- α на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Подальшими вимірами ФНП- α на 10-ту добу захворювання у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень його концентрація вірогідно зменшилась у 1,34 рази порівняно з першою добою ($p < 0,05$) до $14,79 \pm 1,52$ пг/мл, а у випадку тяжких неврологічних розладів концентрація ФНП- α майже не змінювалась ($p > 0,05$) з рівнем $25,67 \pm 3,05$ пг/мл.

Що ж до порівняння з контролем, то рівень ФНП- α на 10-ту добу був у 2,98 рази вищим у групі хворих із середнім ступенем неврологічних

порушень та у 5,16 раза вищим у групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій ФНП- α у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 4.11.

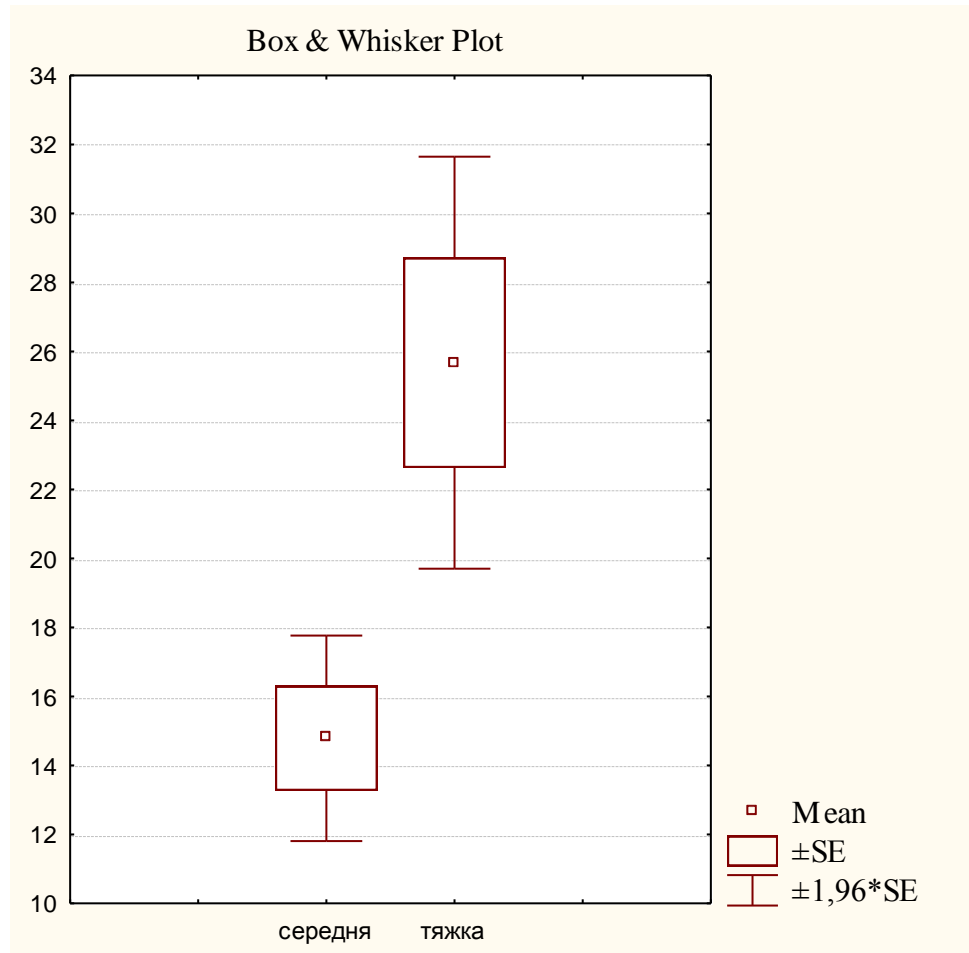


Рис. 4.11. Вміст ФНП- α на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Проте уже в терміні спостереження другої десятиденки захворювання відбувався спад між 10-ю та 21-ю добою вмісту ФНП- α у даних групах ($p < 0,01$). Відповідно у групі хворих із середнім ступенем неврологічних порушень показник знизився у 2,48 раза до рівня $5,96 \pm 0,78$ пг/мл, а в групі хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень – у 3,13 раза до рівня $8,21 \pm 1,12$ пг/мл (рис. 4.12), що було близьким до рівня ФНП- α контрольної групи ($p > 0,05$).

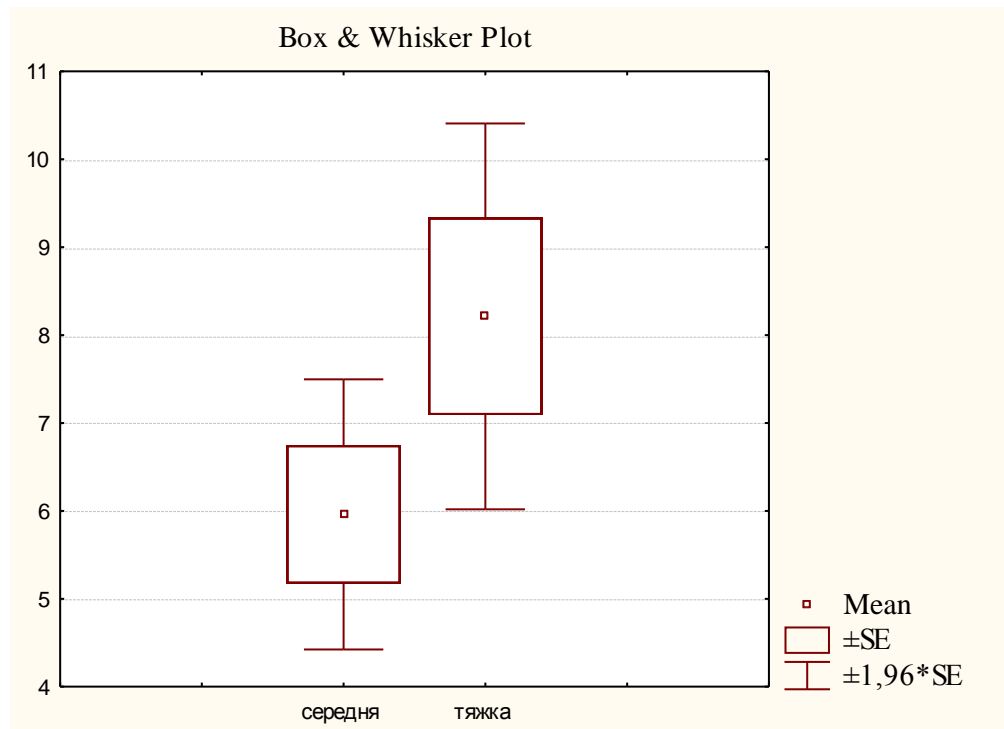


Рис. 4.12. Вміст ФНП-α на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Таким чином, зменшення концентрації ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α на 10-у добу від моменту розвитку геморагічного інсульту (ВМК) порівняно із першою добою у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень може свідчити про відсутність прогресування запальної відповіді. Це, ймовірно, вказує на сформований об'єм пошкодження мозкової тканини. У хворих з тяжким ступенем неврологічних порушень не вдалося зареєструвати зміни рівнів відповідних маркерів запалення між 1-ою та 10-ою добою, що, можливо, пов'язано з подальшим формуванням гематоми протягом раннього перебігу захворювання і відповідно з об'ємом пошкодження мозкової тканини в цій групі хворих. Отримані дані узгоджуються з даними, згідно з якими ріст гематоми є взаємопов'язаним з молекулярними механізмами судинного пошкодження, зокрема і маркерами запалення [133, 173, 185, 222], а також залежить від тяжкості неврологічних порушень.

Середній вміст ІЛ-10 в сироватці крові хворих на 1-шу добу спостереження геморагічного інсульту при середній тяжкості неврологічних порушень становив $4,32 \pm 0,73$ пг/мл, при тяжкій – $4,51 \pm 0,66$ пг/мл (рис.

4.13) та був вірогідно майже втричі підвищеним у даних групах порівняно з контролем ($p < 0,01$), відповідно у 2,77 раза та у 2,89 раза.

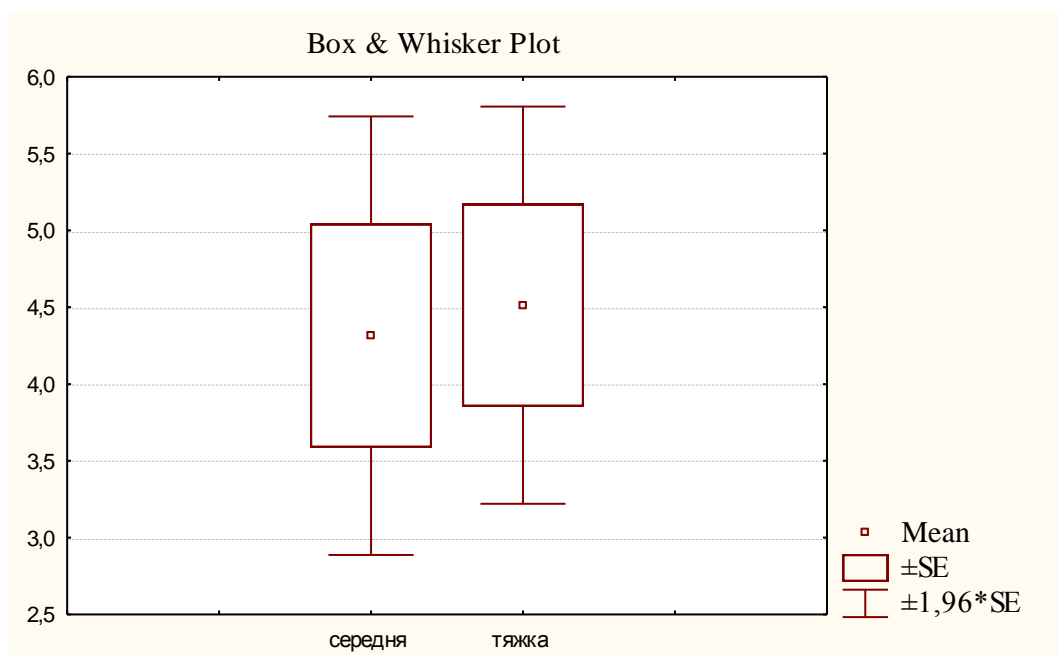


Рис. 4.13. Вміст ІЛ-10 на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Розподіл концентрацій ІЛ-10 у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 4.14.

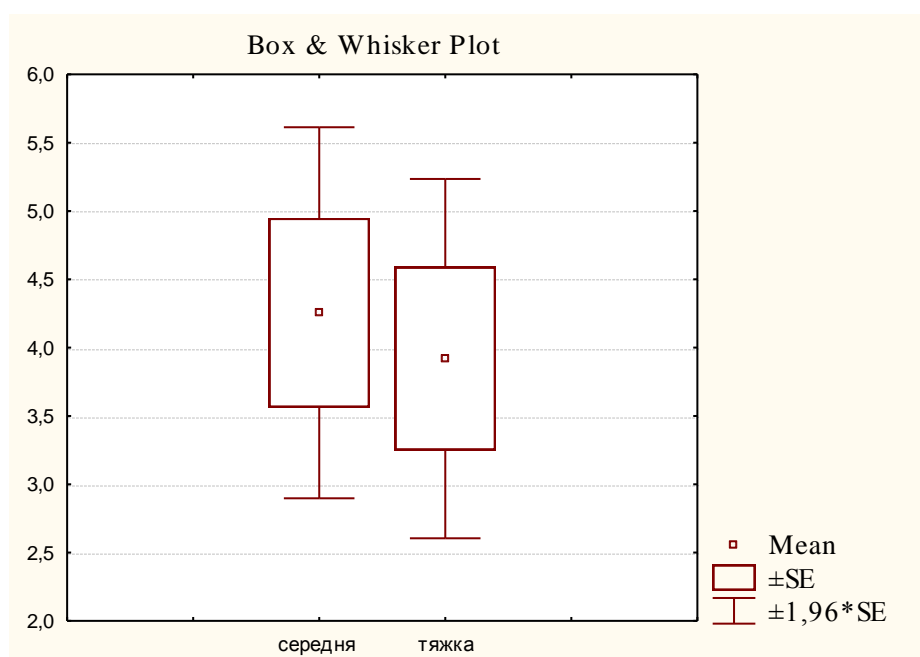


Рис. 4.14. Вміст ІЛ-10 на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

На 10-ту добу геморагічного інсульту вміст ІЛ-10 був вірогідно вищим відносно контролю ($p < 0,01$) при середній тяжкості неврологічних порушень у 2,73 раза з рівнем $4,26 \pm 0,69$ пг/мл, а при тяжкій – у 2,51 раза з рівнем $3,92 \pm 0,67$ пг/мл без значимих змін його вмісту між 1-ю та 10-ю добою, а також між 10-ю та 21-ю добою спостереження ($p > 0,05$).

Проте і через 10 діб, на 21-шу добу спостереження, вміст ІЛ-10 залишався вірогідно вищим ($p < 0,01$) відносно контролю при середній тяжкості неврологічних порушень у 2,55 раза з рівнем $3,98 \pm 0,54$ пг/мл, при тяжкій – у 2,41 раза з рівнем $3,76 \pm 0,69$ пг/мл.

Розподіл концентрацій ІЛ-10 у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 21-шу добу наводиться на рис. 4.15.

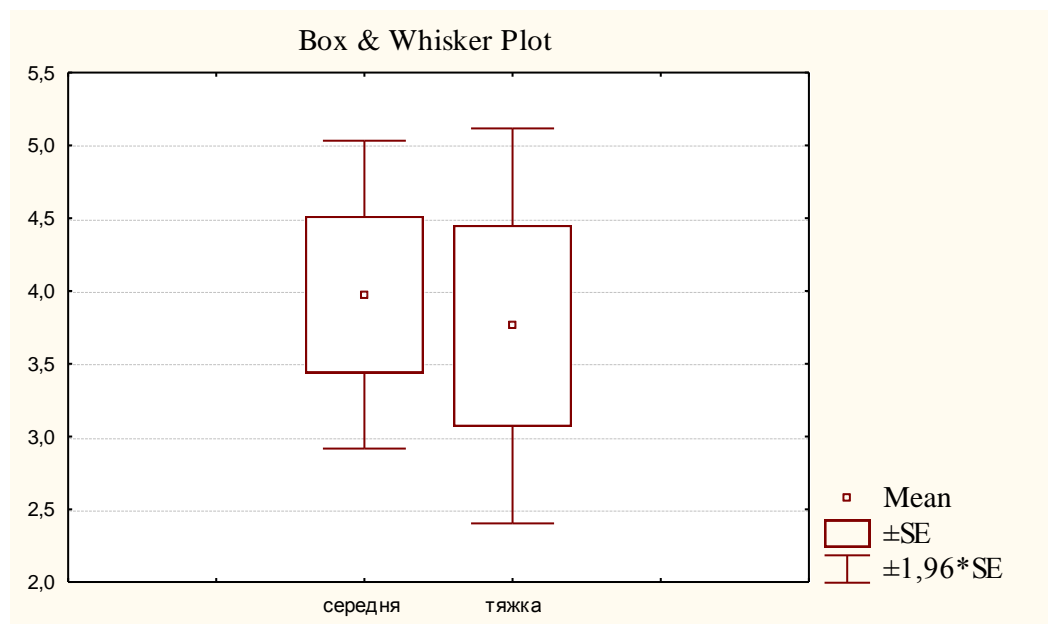


Рис. 4.15. Вміст ІЛ-10 на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Таким чином, вміст ІЛ-10 залишався підвищеним та вірогідно не змінювався між 1-ю та 10-ю добою і між 10-ю та 21-ю добою захворювання незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень, що може свідчити про активацію факторів захисту протягом всього гострого періоду захворювання.

Середній вміст СРП в сироватці крові хворих на 1-шу добу геморагічного інсульту при середній тяжкості неврологічних порушень становив $6,42 \pm 0,53$ мг/л, при тяжкій – $9,42 \pm 0,84$ мг/л (рис. 4.16) та був вірогідно підвищеним у даних групах порівняно з контролем ($p < 0,01$) відповідно у 4,83 раза та у 7,08 раза.

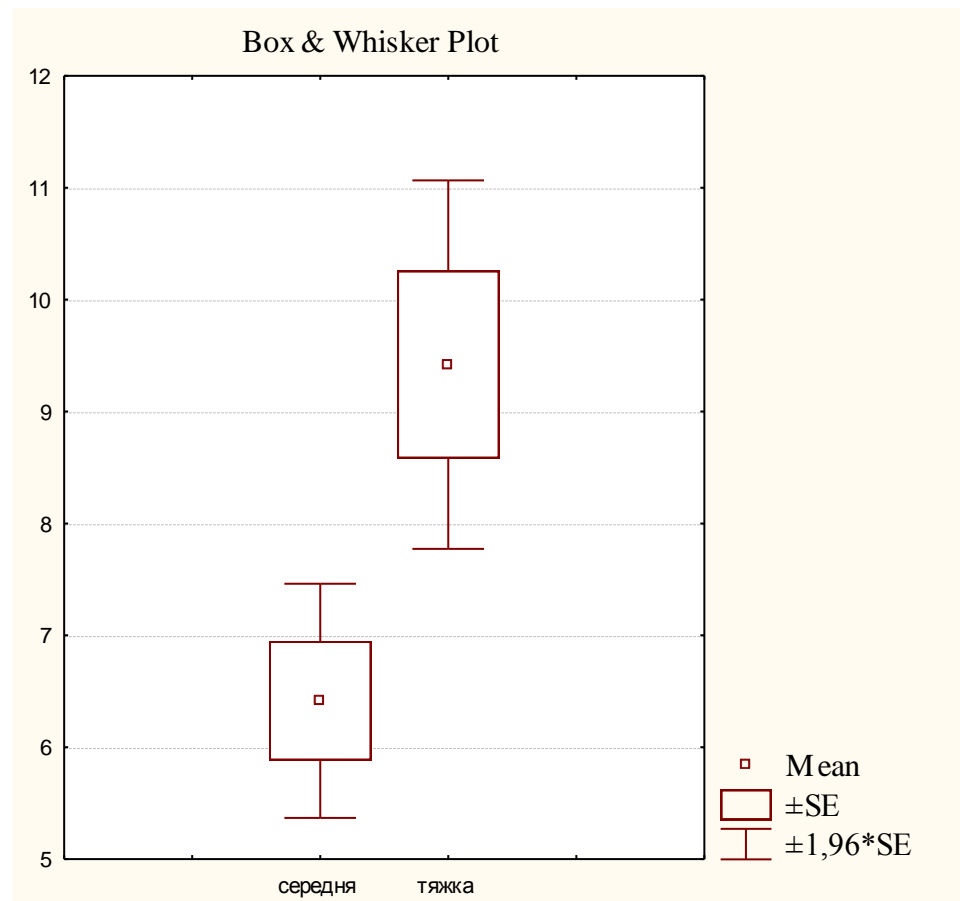


Рис. 4.16. Вміст СРП на 1-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

На 10-ту добу вміст СРП складав при середній тяжкості неврологічних порушень $5,5 \pm 0,6$ мг/л, при тяжкій – $9,53 \pm 0,76$ мг/л і був вірогідно вищим відповідно у 4,14 раза та у 7,17 раза за контрольні значення ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій СРП у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 10-ту добу наводиться на рис. 4.17.



Рис. 4.17. Вміст СРП на 10-ту добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

При цьому, вміст СРП у групах хворих між 1-ю та 10-ю добою, а також між 10-ю та 21-ю добою вірогідно не змінився ($p > 0,05$) і терміном на 21-шу добу спостереження становив при середній тяжкості неврологічних порушень $5,02 \pm 0,55$ мг/л, а при тяжкій – $8,61 \pm 0,68$ мг/л з відповідним вірогідним підвищенням у 3,77 раза та у 6,47 раза порівняно із контрольними значеннями ($p < 0,01$).

Розподіл концентрацій СРП у хворих з різною тяжкістю неврологічних порушень на 21-шу добу наводиться на рис. 4.18.

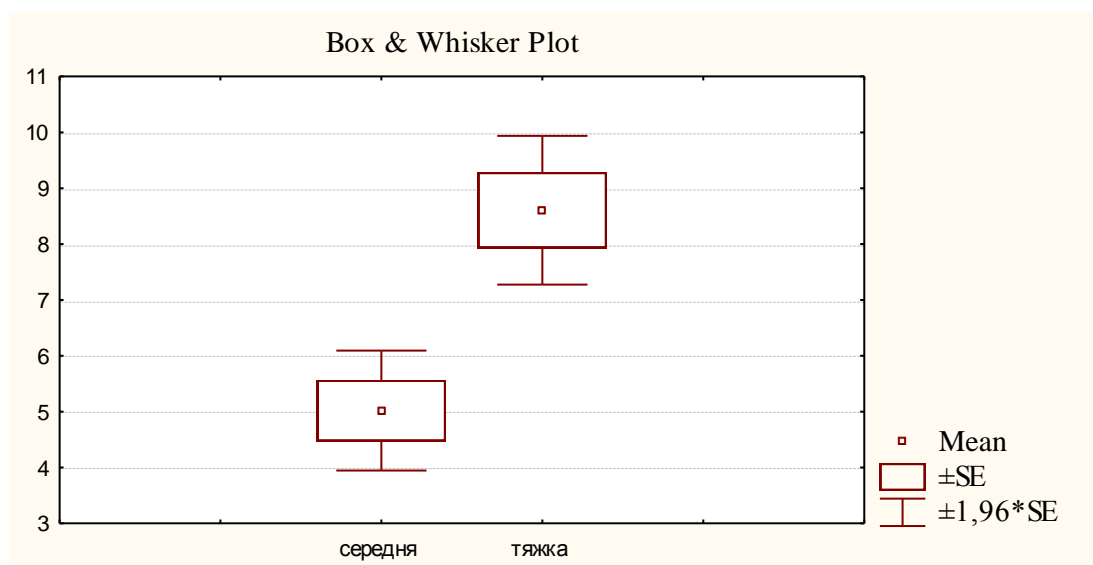


Рис. 4.18. Вміст СРП на 21-шу добу залежно від ступеня тяжкості ГІ.

Таким чином, вміст СРП залишався підвищеним та вірогідно не змінювався як з 1-ї до 10-ї доби, так і з 10-ї до 21-ї доби захворювання незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень, що може свідчити про активацію гострофазової відповіді протягом всього гострого періоду захворювання.

4.3. Особливості змін маркерів запалення у хворих на геморагічний інсульт в залежності від раннього перебігу захворювання

Порівняльна характеристика досліджуваних маркерів запалення в хворих з покращенням чи погіршенням неврологічного статусу в перші три доби після розвитку геморагічного інсульту представлена в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Рівні маркерів запалення на першу добу у групах хворих з покращенням чи погіршенням неврологічного статусу після розвитку геморагічного інсульту (M±m)

Показник	Група хворих із покращенням неврологічного статусу (n=13)	Група хворих із погіршенням неврологічного статусу (n=17)	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1β, пг/мл	15,10 ± 2,05	20,05 ± 1,70	p>0,05
ІЛ-6, пг/мл	19,27 ± 1,98	37,21 ± 2,01	p<0,01
ФНП-α, пг/мл	18,54 ± 2,23	32,58 ± 2,19	p<0,01
ІЛ-10, пг/мл	5,52 ± 0,91	1,43 ± 0,17	p<0,01
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	6,83 ± 0,43	10,02 ± 0,45	p<0,01
Фібриноген, г/л	3,26 ± 0,21	4,87 ± 0,14	p<0,01
СРП, мг/л	5,32 ± 0,64	13,94 ± 0,99	p<0,01

Отримані результати вказують, що у групі хворих із ранньою негативною динамікою неврологічного статусу відмічається вірогідно вищий

рівень цитокінів (ІЛ-6 у 1,93 раза, ФНП- α у 1,76 раза), кількості лейкоцитів у 1,47 раза, фібриногену у 1,49 раза та СРП у 2,62 раза ($p < 0,01$). При цьому, вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 також був вірогідно вищим у групі хворих із ранньою позитивною динамікою неврологічного статусу у 3,86 раза ($p < 0,01$).

І постає питання, чи немає у ранньому терміні геморагічного інсульту (ВМК) розширення гематоми та набряку перигематоми [133, 173], що може призводити до активнішої запальної реакції та ранньої негативної динаміки в неврологічному статусі із формуванням об'єму гематоми у випадку позитивної клінічної динаміки, що в свою чергу, створює умови для обмеження розвитку запальної реакції і сприяє адекватному відновленню неврологічних функцій.

Висновки

1. Після розвитку геморагічного інсульту відбувається негайна активація запальної відповіді на рівні всього організму, в якій беруть участь активована мікроглія і клітини імунної системи, мобілізовані із загальної циркуляції до осередку запалення внаслідок підвищеної проникності ГЕБ, що вказує на ранню участь цитокінів у запальній відповіді як локального, так і периферичного походження.

2. При запальній відповіді на першу добу розвитку геморагічного інсульту підвищується концентрація прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), білків гострої фази (СРП, фібриногену), кількості лейкоцитів. Дані маркери запалення залишаються підвищеними і на 10-ту добу геморагічного інсульту, а маркери гострофазової запальної відповіді (СРП, фібриноген) – до завершення гострого періоду захворювання.

3. Ступінь тяжкості неврологічних порушень та наслідок захворювання залежать від розвитку запальної реакції, яка є більш вираженою при тяжкому

ступені неврологічного дефіциту та фатальному наслідку захворювання, у тому числі й внаслідок дисбалансу в системі регуляції цитокінів в бік недостатньої продукції протизапальних цитокінів та гіперпродукції прозапальних. При динамічному спостереженні маркерів запалення у хворих з вихідним середнім ступенем неврологічного порушення запальна відповідь не прогресує, що, ймовірно, вказує на сформований об'єм пошкодження мозкової тканини, на відміну від хворих з тяжким ступенем неврологічних порушень, де, можливо, відбувався подальший ріст гематоми взаємопов'язаний з молекулярними механізмами судинного пошкодження, зокрема, і маркерами запалення, які визначають ступінь тяжкості неврологічних порушень.

4. Ранній перебіг геморагічного інсульту залежить від формування гематоми та набряку перигематоми, розширення яких призводить до активнішої запальної реакції та ранньої негативної динаміки неврологічного статусу.

5. Визначення рівня маркерів запалення, зокрема, цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), білків гострої фази (СРП, фібриногену), кількості лейкоцитів в периферичній крові на 1-шу добу розвитку геморагічного інсульту має прогностичне значення і може слугувати додатковим діагностичним критерієм для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

6. Вміст ІЛ-6 ($r = 0,37$ при $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$ при $p < 0,05$), фібриногену ($r = 0,58$ при $p < 0,01$), СРП ($r = 0,52$ при $p < 0,01$), кількості лейкоцитів в периферичній крові ($r = 0,44$ при $p < 0,01$) позитивно корелювали з балом неврологічного порушення за шкалою NIHSS на першу добу захворювання.

7. У хворих з раннім погіршенням неврологічного статусу відмічається вища концентрація ІЛ-6 у 1,93 раза, ФНП- α у 1,76 раза, фібриногену у 1,49 раза, СРП у 2,62 раза, кількості лейкоцитів у 1,47 раза, а у хворих з

покращенням неврологічного статусу – вища концентрація ІЛ-10 у 3,86 рази в сироватці крові на 1-шу добу з моменту розвитку геморагічного інсульту.

Матеріали цього розділу дисертації відображені в наукових працях автора [18, 21, 23, 24].

РОЗДІЛ 5
ВІДМІННОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
ТА ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТАХ

У попередніх розділах наведені дані про особливості змін у гострому періоді захворювання найважливіших маркерів запалення при ішемічному та геморагічному інсультах. Водночас представляє інтерес взаємозв'язку даних маркерів між собою при різному характері мозкового інсульту в динаміці гострого періоду захворювання.

Отримані дані рівнів маркерів запалення на першу добу розвитку мозкового інсульту певним чином залежали від його варіанту, про що відображено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Рівень маркерів запалення у хворих на першу добу
розвитку мозкового інсульту ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ішемічний інсульт (n=53)	Хворі на геморагічний інсульт (n=49)	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1 β , пг/мл	15,22 \pm 0,99	19,07 \pm 1,13	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	23,50 \pm 1,68	28,29 \pm 1,56	<0,05
ФНП- α , пг/мл	21,77 \pm 1,30	25,84 \pm 1,53	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	5,60 \pm 0,74	3,49 \pm 0,41	<0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	7,31 \pm 0,39	8,98 \pm 0,33	<0,01
Фібриноген, г/л	3,82 \pm 0,13	4,19 \pm 0,14	<0,05
СРП, мг/л	7,98 \pm 0,62	9,80 \pm 0,66	<0,05

Як видно з наведених даних на першу добу розвитку мозкового інсульту у хворих на геморагічний інсульт спостерігалось вірогідне підвищення середніх рівнів цитокінів (ІЛ-1 β у 1,25 раза, ІЛ-6 у 1,2 раза,

ФНП- α у 1,19 раза), СРП у 1,23 раза, фібриногену у 1,1 раза, кількості лейкоцитів у 1,23 раза та зниження рівня ІЛ-10 у 1,6 раза порівняно із групою хворих на ішемічний інсульт ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що розвиток запальної реакції на першу добу залежить від характеру мозкового інсульту. При геморагічному інсульті знижений синтез рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 вказує на менш виражену активацію протизапальної ланки цитокінової регуляції, а підвищений синтез рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), білків гострої фази (фібриногену, СРП), кількості лейкоцитів зумовлений вірогідно з більш вираженим розвитком прозапальної ланки запальної відповіді, як локальної, так і на рівні всього організму порівняно з ішемічним інсультом.

Розподіл рівнів маркерів запалення на 10-ту добу у хворих з різним характером мозкового інсульту відображено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Рівень маркерів запалення у хворих на 10-ту добу розвитку мозкового інсульту ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ішемічний інсульт (n=41)	Хворі на геморагічний інсульт (n=35)	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1 β , пг/мл	4,53 \pm 0,44	15,17 \pm 1,18	<0,01
ІЛ-6, пг/мл	6,92 \pm 0,63	19,94 \pm 1,54	<0,01
ФНП- α , пг/мл	5,76 \pm 0,62	19,45 \pm 1,80	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	4,53 \pm 0,38	4,11 \pm 0,48	>0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	7,00 \pm 0,24	7,93 \pm 0,36	<0,05
Фібриноген, г/л	3,87 \pm 0,10	3,63 \pm 0,10	>0,05
СРП, мг/л	6,46 \pm 0,42	7,23 \pm 0,58	>0,05

З наведених даних видно, що на 10-ту добу спостерігалось вірогідне підвищення середніх рівнів цитокінів (ІЛ-1 β у 3,35 раза, ІЛ-6 у 2,88 раза, ФНП- α у 3.38 раза), кількості лейкоцитів у 1,13 раза в групі хворих на

геморагічний інсульт порівняно з групою хворих на ішемічний інсульт ($p < 0,05$). За рівнем вмісту ІЛ-10, фібриногену, СРП між даними групами хворих вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, при геморагічному інсульті на 10-ту добу бере участь більша кількість фагоцитуючих клітин, імовірно, за рахунок периферичного походження, про що вказує підвищений вміст кількості лейкоцитів периферичної крові порівняно з ішемічним інсультом. Дані Varone F.C. та співавторів [79] свідчать, що периферичні мононуклеарні фагоцити, Т-лімфоцити, природні кілери та поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити можуть проникнути через ГЕБ і брати участь у запальних процесах мозку при мозковому інсульті. Більша кількість фагоцитуючих клітин при геморагічному інсульті призводить до більш посиленого синтезу цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α).

Розподіл рівнів маркерів запалення на 21-шу добу у хворих з різним характером мозкового інсульту відображено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Рівень маркерів запалення у хворих на 21-шу добу
розвитку мозкового інсульту (M \pm m)**

Показник	Хворі на ішемічний інсульт (n=41)	Хворі на геморагічний інсульт (n=35)	Вірогідність різниці (p) показника між групами
ІЛ-1 β , пг/мл	3,55 \pm 0,22	4,75 \pm 0,31	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	5,65 \pm 0,45	7,01 \pm 0,45	<0,05
ФНП- α , пг/мл	5,02 \pm 0,40	6,93 \pm 0,67	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	3,55 \pm 0,25	3,88 \pm 0,42	>0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	6,75 \pm 0,16	6,99 \pm 0,28	>0,05
Фібриноген, г/л	3,84 \pm 0,13	3,49 \pm 0,12	>0,05
СРП, мг/л	6,60 \pm 0,31	6,56 \pm 0,52	>0,05

На 21-шу добу захворювання зберігався вірогідно вищим рівень цитокінів (ІЛ-1 β у 3,34 рази, ІЛ-6 у 1,24 рази, ФНП- α у 1,38 рази) у групі хворих на геморагічний інсульт порівняно з групою хворих на ішемічний інсульт ($p < 0,05$), що, можливо, пов'язане з посиленою активацією мікроглії. За іншими аналізованими показниками на 21-шу добу між даними групами хворих вірогідної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки

1. Розвиток запальної реакції протягом гострого періоду захворювання залежить від варіанту мозкового інсульту.
2. У першу добу розвитку геморагічного інсульту запальна відповідь є більш вираженішою, ніж при ішемічному інсульті.
3. В динаміці гострого періоду геморагічного інсульту спостерігається посилений синтез цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α (на 1-шу добу - ІЛ-1 β у 1,25 рази, ІЛ-6 у 1,2 рази, ФНП- α у 1,19 рази; на 10-ту добу - ІЛ-1 β у 3,35 рази, ІЛ-6 у 2,88 рази, ФНП- α у 3,38 рази; на 21-шу добу - ІЛ-1 β у 3,34 рази, ІЛ-6 у 1,24 рази, ФНП- α у 1,38 рази) за рахунок більшої, ніж при ішемічному інсульті, участі фагоцитуючих клітин, які беруть участь у запальних процесах мозку.

Матеріали цього розділу дисертації відображені в наукових працях автора [26, 171].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ОСЛІДЖЕННЯ

Гостре порушення мозкового кровообігу є актуальною медико-соціальною проблемою, що зумовлено високою летальністю та інвалідизацією, а також зростанням захворюваності серед молодого працездатного населення [32, 180]. Мозковий інсульт щорічно уражає у світі понад 7 млн людей, з яких майже у 4,5 млн відбирає життя [209].

В Україні захворюваність на мозковий інсульт є вищою, ніж у розвинутих країнах світу. Очікується подальше зростання рівня первинної захворюваності на мозковий інсульт, що пов'язано не тільки із збільшенням розповсюдженості факторів ризику інсульту, а також із постарінням населення та "омолодженням" даної патології [9, 13].

Важливою ланкою патогенезу мозкового інсульту є запальна відповідь мікроглії та інших структур ЦНС, яка реалізується за допомогою клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів [93, 177, 216]. Основною причиною виникнення мозкового інсульту є ішемія або крововилив. Вивчення реакції гліальних клітин на пошкоджуючий фактор (ішемію чи крововилив) з розвитком запальної реакції, яка в подальшому призводить до ушкодження нейронів, гематоенцефалічного бар'єру і порушення мікроциркуляції, все більше привертає увагу [7].

При ішемічному інсульті запалення репрезентує один із ключових патофізіологічних механізмів мозкового ураження [4, 43, 103, 142]. З'являється все більше фактів про участь запальних механізмів у пошкодженні мозку при геморагічному інсульті, зокрема, при внутрішньомозковому крововиливі [72, 243].

Відтермінована загибель тканини мозку при мозковому інсульті обумовлена широким колом регуляторних пептидів із включенням медіаторів запалення, які визначатимуть ступінь пошкодження мозку і захисні функції.

Серед медіаторів запалення одну з найважливіших ролей у процесах запальної відповіді посідають цитокіни (прозапальні та протизапальні) та показники гострофазової відповіді запальної реакції, в першу чергу С-реактивний протеїн [55, 82, 226].

Однак невідомо, чи всі маркери запалення однаково інформативні у відображенні пошкоджувальної дії запальної відповіді, які особливості механізмів розвитку запальної відповіді при ішемічному та геморагічному інсультах в динаміці гострого періоду захворювання і чи є взаємозв'язок між ступенем тяжкості неврологічних порушень, перебігом захворювання та його наслідком [43, 144, 216, 225, 226, 227].

Беручи до уваги наведене вище, вивчення особливостей змін маркерів запалення при різному варіанті мозкового інсульту в динаміці гострого періоду захворювання, взаємозв'язок їх зі ступенем тяжкості неврологічних порушень, перебігом та наслідком захворювання стали підставою для проведення даного дослідження. Очікується, що це дозволить у подальшому переглянути та вдосконалити протоколи дослідження та підходи до патогенетичного лікування при ішемічному та геморагічному інсультах.

Дослідження запальної відповіді на підставі аналізу змін маркерів запалення, зокрема, цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), білків гострої фази (С-реактивного протеїну, фібриногену), кількості лейкоцитів периферичної крові показало, що на першу добу розвитку мозкового інсульту спостерігалось вірогідне підвищення середніх рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, С-реактивного протеїну при обидвох варіантах інсультів (ішемічному та геморагічному) порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$). При геморагічному інсульті ще спостерігався підвищений рівень кількості лейкоцитів в периферичній крові ($p < 0,01$), чого не було при ішемічному інсульті.

Щодо ішемічного інсульту, то отримані результати співпадають з результатами досліджень за умов експериментальної фокальної ішемії мозку [127, 164, 238], при яких спостерігалось підвищення рівня цитокінів (ІЛ-1,

ІЛ-6, ФНП- α) з одночасним розвитком запалення в осередку ішемічного ураження, а також з клінічними дослідженнями, де виявили підвищення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10 в периферичній крові та спинномозковій рідині у пацієнтів з ішемічним інсультом [43, 59, 147, 169, 204]. Пошкоджуючий вторинний вплив запалення в осередку ураження може здійснюватися внаслідок підвищення експресії прозапальних генів та адгезії лейкоцитів, що спричиняє мікрovasкулярну обструкцію, тим самим поглиблюючи ішемію, а також продукцією токсичних концентрацій оксиду азоту [254].

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна стверджувати, що запалення – це важливий механізм васкулярного пошкодження при ішемічному інсульті з наслідками, що призводять до загибелі клітин ендотелію і мозкових клітин. Внаслідок цих подій відбувається інфільтрація ішемізованої тканини мозку нейтрофілами, моноцитами-макрофагами, завершується формування церебрального інфаркту.

Підвищення рівня С-реактивного протеїну, фібриногену порівняно з контролем ($p < 0,01$) в перші години розвитку ішемічного інсульту відображає активацію запальної реакції на рівні всього організму, показуючи гостроту розвитку патологічного процесу. Таким чином, поряд з розвитком локальної запальної реакції в мозку є характерною активація запальної реакції на рівні всього організму, що узгоджується з даними літератури [52, 108, 177].

При геморагічному інсульті підвищення рівня кількості лейкоцитів, фібриногену та С-реактивного протеїну в периферичній крові впродовж першої доби розвитку ($p < 0,01$ порівняно з контролем) відображає негайну активацію запальної відповіді на рівні всього організму, а підвищення рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10) в периферичній крові зумовлене їхнім синтезом активованою мікроглією і клітинами імунної системи, мобілізованими із загальної циркуляції до осередку запалення. Отримані результати узгоджуються з даними, згідно з якими після геморагічного

інсульту зростає проникність ГЕБ і участі в запальній відповіді також цитокінів периферичного походження [19, 202].

Порівнюючи вміст маркерів запалення на першу добу різних варіантів мозкового інсульту, ми виявили, що при геморагічному інсульті вірогідно вищий вміст ІЛ-1 β в 1,3 раза ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,2 раза ($p < 0,05$), С-реактивного протеїну – в 1,2 раза ($p < 0,05$), фібриногену – в 1,1 раза ($p < 0,05$), кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,01$) та нижчий вміст ІЛ-10 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ніж при ішемічному інсульті. Знижений рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 вказує на меншу активацію протизапальної ланки цитокінової регуляції при геморагічному інсульті, а зростання рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), гострофазових білків (СРП, фібриногену) та кількості лейкоцитів зумовлене, ймовірно, переважною активацією прозапальної ланки запальної гомеостатичної відповіді.

Отримані нами дані вказують, що розвиток запальної реакції на першу добу захворювання залежить від виду мозкового інсульту та від етіопатогенетичних особливостей його розвитку. Зокрема, запалення при геморагічному інсульті виникає негайно внаслідок безпосереднього попадання компонентів крові в мозок, як наслідок швидшої активації глії [243], викликаючи тим самим більш сильну запальну відповідь на фоні зниженого синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10, у той час, як тієї ж першої доби ішемічного інсульту запалення виникає пізніше через віддалені наслідки ішемії [49].

Співставлення маркерів запалення на 10-ту добу різних варіантів мозкового інсульту показало, що при геморагічному інсульті вищий вміст у периферичній крові ІЛ-1 β в 3,4 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 2,9 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,4 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,1 раза ($p < 0,05$), ніж при ішемічному. Вищий вміст лейкоцитів при геморагічному інсульті, порівняно з ішемічним, може свідчити про участь більшої кількості фагоцитуючих клітин у запальному процесі в мозку внаслідок підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), що узгоджується з

твердженням Varone F.C., Feuerstein G.Z. [79], згідно якому периферичні мононуклеарні фагоцити, Т-лімфоцити, природні кілери та поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити можуть проникати через ГЕБ і брати участь у запальних процесах мозку. Це, у свою чергу, посилює синтез цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) фагоцитуючими клітинами.

На 21-шу добу спостереження рівень цитокінів був вірогідно вищим (ІЛ-1 β – в 3,3 раза ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,4 раза ($p < 0,05$)) при геморагічному інсульті, ніж при ішемічному, що, можливо, пов'язане з більш посиленою активацією мікроглії в динаміці захворювання при геморагічному інсульті, хоч відносно контрольних значень вірогідної різниці даних цитокінів на 21-шу добу при ішемічному та геморагічному інсультах не спостерігалось ($p > 0,05$).

При ішемічному інсульті показане вірогідне зниження вмісту цитокінів (ІЛ-1 β – в 3,4 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 2,8 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,7 раза ($p < 0,01$)) до 10-ї доби без суттєвої різниці з контролем ($p > 0,05$) та підтриманням на такому рівні до 21-ї доби гострого періоду захворювання. Наші результати відрізняються від даних Ferrarese C. et al. [153], які, досліджуючи ІЛ-6, знаходили його підвищення протягом 30 діб (з піком концентрацій на 4-ту добу) порівняно з контролем. Також відрізнялись від даних Intiso D. et al. [236], які, досліджуючи ФНП- α , знаходили його підвищення протягом 10 діб (з піком концентрацій на 7-му добу) порівняно з контролем. Водночас наші результати частково узгоджуються з результатами Fassbender K. et al. [205], якими показано, що ІЛ-6 в сироватці крові підвищувався в перші години після ішемії, сягав плато через 10 год та повертався до норми на 7 добу, при незмінних рівнях ФНП- α та ІЛ-1 β .

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,5 раза ($p < 0,05$) вірогідно знижувався з 1-ї до 10-ї доби та в 1,3 раза ($p < 0,05$) – з 10-ї до 21-ї доби захворювання, але зберігався підвищеним в 2,9 раза ($p < 0,01$) на 10-ту та в 2,3 раза ($p < 0,01$) на 21-шу добу захворювання порівняно з контролем.

Вміст білків гострої фази запальної відповіді (СРП, фібриногену) залишався вірогідно підвищеним на 10-ту (вміст СРП – в 4,9 раза ($p < 0,01$), вміст фібриногену – в 1,6 раза ($p < 0,01$)) та 21-шу (вміст СРП – в 5,0 раза ($p < 0,01$), вміст фібриногену – в 1,6 раза ($p < 0,01$)) доби захворювання відносно контролю, а вірогідних відмінностей між 1-ю, 10-ю та 21-ю добами захворювання не було ($p > 0,05$). Відносно рівня кількості лейкоцитів периферичної крові, то вміст його не перевищував контрольних значень на 10-ту та 21-шу доби спостереження ($p > 0,05$).

Підвищення вмісту білків гострої фази, зокрема, С-реактивного протеїну та фібриногену, частково узгоджуються з результатами Tamam Y. et al. [230], в яких спостерігалось їхнє підвищення на 1-й, 3-й, 5-й та 10-й дні ішемічного інсульту, та з результатами Mitchell Elkind et al. [178], в яких спостерігалось їхнє підвищення протягом 28 днів захворювання, але й відрізняються від результатів Di Napoli M. et al. [108], де лише у 43 % пацієнтів був зареєстрований підвищений рівень С-реактивного протеїну.

Впродовж усього гострого періоду (на 1-шу, 10-ту, 21-шу добу) ішемічного інсульту підвищення вмісту СРП, фібриногену та протизапального цитокіну ІЛ-10 ($p < 0,01$) свідчить про активацію гострофазової відповіді запальної реакції на фоні активації протизапальної ланки цитокінової регуляції. Зниження вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) на 10-ту добу до рівня показників контрольної групи зі збереженням до завершення гострого періоду захворювання може свідчити, що кульмінація розвитку післяішемічного запалення в осередку ураження припадає на перший тиждень після судинної події, що й узгоджується з загальною уявою про "сценарій" розвитку післяішемічного запалення [15, 194].

При геморагічному інсульті на 10-ту добу виявлено тенденцію до зниження абсолютних значень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), фібриногену, СРП, кількості лейкоцитів периферичної крові порівняно з першою добою захворювання ($p > 0,05$), але вміст їх залишався вірогідно вищим відносно контрольних значень ($p < 0,01$). Відповідно вміст ІЛ-1 β був

вищим в 3,1 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 3,4 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 3,9 раза ($p < 0,01$), ІЛ-10 – в 2,6 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,5 раза ($p < 0,01$), С-реактивного протеїну – в 5,4 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,01$). Отримані нами дані свідчать про підтримання активності запальної відповіді з 1-шої по 10-ту добу при геморагічному інсульті.

При порівнянні вмісту маркерів запалення, що реєструвалися на 10-ту та 21-шу доби при геморагічному інсульті, виявлено вірогідне зниження вмісту ІЛ-1 β в 3,2 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 2,8 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 2,8 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,1 раза ($p < 0,01$) із несуттєвими відхиленнями від контрольних значень на 21-шу добу захворювання ($p > 0,05$). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в 2,5 раза ($p < 0,01$) та білків гострої фази запалення ((СРП в 4,9 раза ($p < 0,01$), фібриногену в 1,4 раза ($p < 0,01$)) на 21-шу добу захворювання був достовірно вищим відносно контрольних значень, а вміст цих маркерів на 10-ту та 21-шу доби практично не відрізнявся ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про активацію гострофазової запальної відповіді на фоні активації протизапальної ланки цитокінової регуляції, яка триває протягом гострого періоду геморагічного інсульту.

Складні взаємовідносини між маркерами запальної відповіді відображені у вивченні феномену раннього неврологічного погіршення, який виникає в найгостріший період (першу-третю доби) після розвитку інсульту та негативно впливає на перебіг і наслідки захворювання [187, 204]. Динамічне спостереження за хворими дозволило встановити різну спрямованість змін перебігу захворювання протягом перших трьох діб розвитку мозкового інсульту. Так, у 14 (26,4 %) хворих на ішемічний інсульт та у 13 (26,5 %) хворих на геморагічний інсульт спостерігалось неврологічне покращення, а у 16 (30,2 %) хворих на ішемічний інсульт та у 17 (34,7 %) хворих на геморагічний – неврологічне погіршення. Аналіз змін вмісту маркерів запальної відповіді відносно раннього перебігу захворювання виявив, що в групі хворих із ранньою негативною динамікою неврологічного

статусу відмічаються вірогідно вищі рівні: ІЛ-6 – в 2,1 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 1,8 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2,6 раза ($p < 0,01$) при ішемічному інсульті та ІЛ-6 – в 1,9 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 1,8 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2,6 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,5 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,5 раза ($p < 0,01$) при геморагічному інсульті. При цьому вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 був достовірно вищим у групі хворих із ранньою позитивною динамікою неврологічного статусу при ішемічному інсульті в 3,6 раза ($p < 0,01$) та в 3,9 раза ($p < 0,01$) при геморагічному інсульті.

Внесок цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ФНП- α , у погіршення протягом 3 діб з моменту розвитку мозкового інсульту може реалізуватися шляхом підвищення адгезії лейкоцитів, що спричиняє мікрovasкулярну обструкцію, посилюючи ішемію та поглиблюючи пошкодження мозкової тканини [155, 254]. Розбіжності між групами хворих з раннім погіршенням та без нього за вмістом ФНП- α до певної міри узгоджуються з даними інших літературних джерел [59, 90] та дослідженнями N. Vila et al. [204] відносно ІЛ-6, а також результатами інших дослідників [116, 185] відносно кількості лейкоцитів при внутрішньомозковому крововиливі. Щодо цитокіну ІЛ-1 β , то наші результати не виявляють інформативності та прогностичної цінності його при мозковому інсульті. Можливо, це пов'язане з тим, що ІЛ-1 β секретується великою кількістю різних клітин, активація яких внаслідок ішемії чи крововиливу призводить до підвищеного рівня даного цитокіну і він відіграє лише пускову роль в ініціації запалення, сприяючи підвищенню рухливості нейтрофілів, активації клітин в осередку запалення, їхній здатності до фагоцитозу, індукції ендотеліальних молекул адгезії (Е-селектину, ICAM-1, ICAM-2, і VCAM-1) на церебральній поверхні клітин ендотелію [70, 154, 165].

Крім цього, у період раннього перебігу геморагічного інсульту (ВМК) можливе розширення гематоми й набряку перигематоми [133, 173] та прогресування зони вторинного пошкодження із субкритичною перфузією (ішемічної пенумбри), високим ризиком розвитку інфаркту мозку на фоні

недостатньої продукції факторів захисту [15], у тому числі й вмісту протизального цитокіну ІЛ-10. Це є одним із визначальних факторів, які приводять до активнішої запальної реакції, що створює передумови для ранньої негативної динаміки в неврологічному статусі. А збалансована взаємодія прозапальних та протизапальних медіаторів, яка обмежує патологічний розвиток запальної події, сприяє адекватному відновленню неврологічних функцій у випадку позитивної клінічної динаміки, що співпадає з твердженням досліджень N. Vila et al [179].

Отримані дані вказують, що розвиток запальної відповіді не тільки сприяє пошкодженню тканини мозку при мозковому інсульті, але, з іншого боку, відіграє важливу роль у координації регенерації тканин мозку, на що вказують дані авторів [172].

У групі хворих, які померли до завершення гострого періоду (21-ї доби), виявлено вірогідно вищий рівень ІЛ-6 в 1,9 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2,4 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів периферичної крові – в 1,3 раза ($p < 0,05$) при ішемічному інсульті та ІЛ-6 в 1,6 раза ($p < 0,01$), ФНП- α – в 1,5 раза ($p < 0,01$), СРП – в 2 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,3 раза ($p < 0,01$), кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,05$) при геморагічному інсульті. За сприятливого наслідку захворювання був вірогідно вищим рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в 6,6 раза ($p < 0,01$) при ішемічному інсульті та в 3,6 раза ($p < 0,01$) – при геморагічному інсульті, що вказує на підвищену активацію протизапальної ланки цитокінової регуляції.

І в той же час, при фатальному наслідку захворювання, на фоні недостатньої продукції протизапальних агентів спостерігається сильніша активація запальної реакції, як відповідь на некроз мозкової тканини. На це вказує вищий рівень кількості лейкоцитів периферичної крові, гострофазових білків (СРП, фібриногену) та нижчий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 при фатальному наслідку захворювання порівняно зі сприятливим ($p < 0,05$). Підвищення рівня С-реактивного протеїну може посилювати коагуляцію через експресію тканинного фактора та брати безпосередню участь в

судинному пошкодженні [99] і, таким чином, погіршувати перебіг інсульту, обумовлювати фатальні наслідки. Отримані результати співзвучні з результатами дослідження [61], в якому незадовільне відновлення неврологічних функцій та фатальний наслідок у гострому періоді асоціюється з підвищеною концентрацією С-реактивного протеїну на 1-шу добу інсульту.

Отримані дані можуть свідчити про роль запальної реакції щодо прогнозу захворювання і співпадає з даними інших дослідників [179, 204], які вказують на роль запалення в прогресуванні неврологічних розладів з фатальними наслідками інсульту.

Аналіз вмісту маркерів запалення при різних ступенях тяжкості неврологічних порушень при мозковому інсульті на першу добу показав певну залежність. Зокрема, при ішемічному інсульті вміст цитокіну ІЛ-6 при легкому ступені неврологічних порушень на першу добу вірогідно нижчий, ніж при середньому та тяжкому відповідно у 2,7 раза ($p < 0,01$) та в 3,3 раза ($p < 0,01$). Вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 знижувався при зростанні ступеня неврологічних порушень ($p < 0,01$). Відповідно, при тяжкому ступені неврологічних порушень вміст ІЛ-10 нижчий, ніж при середньому та легкому в 6,7 раза ($p < 0,01$) та в 10,8 раза ($p < 0,01$), а при середньому – достовірно нижчий в 1,6 раза ($p < 0,01$), ніж при легкому. Одночасно вміст СРП, фібриногену, кількості лейкоцитів периферичної крові підвищувався пропорційно зростанню ступеня тяжкості неврологічних порушень, але достовірної різниці ці відмінності не досягали ($p > 0,05$). Винятком становив середній вміст СРП, який в 1,5 раза ($p < 0,05$) був вищим при тяжкому ступені неврологічних порушень порівняно з легким.

Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем маркерів запалення та балом неврологічного порушення виявив позитивну кореляцію рівня ІЛ-6 із балом неврологічного порушення за шкалою NIHSS на першу добу захворювання на ішемічний інсульт ($r = 0,65$ при $p < 0,01$) та від'ємну кореляцію рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 із неврологічними порушеннями ($r = -0,74$

при $p < 0,05$). Отримані дані вказують, що однією з причин визначення ступеня тяжкості неврологічних порушень є дисбаланс у системі регуляції цитокінів, який залежить від співвідношення продукції прозапальних та протизапальних цитокінів і співпадає з точкою зору інших дослідників [49, 152]. При цьому слід відзначити, що обернено пропорційна залежність між рівнем протизапального цитокіну ІЛ-10 та балом неврологічного порушення цілком узгоджується з твердженням, згідно якому однією зі складових ступеня тяжкості гострої ішемії мозку може бути відносно низький рівень протизапальних цитокінів порівняно з прозапальними [20, 179].

На тлі важкого ступеня неврологічних порушень порівняно з середнім у першу добу захворювання на геморагічний інсульт відмічено вірогідно вищий рівень ІЛ-6 в 1,3 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,4 раза ($p < 0,01$), фібриногену – в 1,3 раза ($p < 0,01$), СРП – в 1,5 раза ($p < 0,01$) та кількості лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Окрім цього, виявлено прямий кореляційний зв'язок між балом неврологічних порушень у першу добу захворювання та вмістом ІЛ-6 ($r = 0,37$ при $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$ при $p < 0,05$), кількістю лейкоцитів ($r = 0,44$ при $p < 0,01$), рівнем фібриногену ($r = 0,58$ при $p < 0,01$) та СРП ($r = 0,52$ при $p < 0,01$), що, ймовірно, вказує на важливість ступеня розвитку запальної відповіді при визначенні ступеня тяжкості неврологічних порушень у хворих на геморагічний інсульт.

При мозковому інсульті у першу добу захворювання між окремими маркерами запалення виявлені певні залежності. Зокрема, рівень ІЛ-6 позитивно корелював із рівнем СРП при ішемічному інсульті ($r = 0,43$, $p < 0,01$) та рівнем СРП і фібриногену при геморагічному інсульті (відповідно $r = 0,83$, $p < 0,01$ та $r = 0,59$, $p < 0,01$), що може вказувати на властивість ІЛ-6 індукувати синтез гепатоцитами білків гострої фази та свідчити про ще одну дію ІЛ-6 з ініціацією та потенціюванням гострофазової запальної відповіді. Ці факти до певної міри узгоджуються з даними Munoz-Fernandez M.A. et al. [186], якими підтверджено існування тісної кореляції між рівнем СРП та ІЛ-6

у випадку великовогнищевих пошкоджень мозку, яка пояснюється важливою роллю ІЛ-6 у регуляції продукції С-реактивного протеїну.

Рівень ІЛ-6 корелював від'ємно також із рівнем протизапального цитокіну ІЛ-10 (відповідно при ішемічному інсульті $r = -0,70$, $p < 0,01$ та $r = -0,34$, $p < 0,05$ при геморагічному), що може вказувати на взаємозв'язок між прозапальною та протизапальною ланками регуляції цитокінів, і від цього співвідношення залежатиме ступінь розвитку запалення та ступінь тяжкості неврологічних порушень при мозкових інсультах.

Аналіз змін вмісту цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) залежно від початкової тяжкості неврологічних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту показав вірогідне зменшення цих трьох медіаторів запалення з 1-ї по 10-ту добу в усіх групах за клінічною тяжкістю та з 10-ї по 21-шу добу у групі з тяжким неврологічним дефіцитом ($p < 0,05$). Водночас, у групах із легким та середнім ступенями тяжкості неврологічних порушень не виявлено вірогідної різниці вмісту цих показників між 10-ю та 21-ю добами ($p > 0,05$). На 10-ту добу відбувається зниження вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α до контрольних рівнів за винятком групи хворих із тяжкими неврологічними порушеннями, де зберігається вірогідно вищий рівень цих медіаторів ($p < 0,05$). Це може свідчити про відсутність прогресування післяішемічних запальних порушень у хворих з легким та середнім ступенями неврологічних порушень, що, ймовірно, відображає незначний об'єм пошкодження мозкової тканини.

Виявлена варіабельність вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у гострому періоді ішемічного інсульту при різних ступенях тяжкості неврологічних порушень. Зокрема, при легкому ступені неврологічних порушень відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 між 1-ю та 10-ю добами, а при тяжкому ступені - підвищення ($p < 0,01$). Надалі ж, між 10-ю та 21-ю добою у цих же групах спостереження не відбувалися значимі зміни рівня ІЛ-10 ($p > 0,05$). Не спостерігалось суттєвих змін вмісту ІЛ-10 також у групі хворих із середньою тяжкістю захворювання між 1-ю та 10-ю добами, а між 10-ю та

21-ю добами в цій групі хворих вміст ІЛ-10 знижувався ($p < 0,05$). Поступове зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, ймовірно, зумовлене ефективністю протизапальної ланки цитокінової регуляції, яка чітко проявляється між 1-ю та 10-ю добами при легкому ступені тяжкості неврологічних порушень та між 10-ю та 21-ю добами при середньому ступені тяжкості неврологічних порушень, а динамічне підвищення між 1-ю та 10-ю добами при тяжкому ступені неврологічних порушень пов'язане, мабуть, з активацією протизапальної ланки цитокінової регуляції.

Динаміка вмісту СРП у групі з тяжким неврологічним дефіцитом між 1-ю та 10-ю добами проявляється вірогідним зростанням показника ($p < 0,05$), що, можливо, пов'язане з прогресуванням післяішемічної гострофазової відповіді. А в групах із легким та середнім ступенями неврологічних порушень як між 1-ю та 10-ю добами, так і між 10-ю та 21-ю добами вірогідної динаміки показника не виявлено ($p > 0,05$).

У гострому періоді геморагічного інсульту вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α при початковому середньому ступені тяжкості неврологічних порушень з 1-ї по 10-ту добу та з 10-ї по 21-шу добу вірогідно зменшувався ($p < 0,05$). У разі ж тяжких неврологічних розладів вірогідних змін рівнів даних цитокінів з 1-ї по 10-ту добу не спостерігалось ($p > 0,05$), проте відбувалося вірогідне зменшення їхньої концентрації з 10-ї по 21-шу добу ($p < 0,05$). Ми вважаємо, що зменшення концентрації цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α) на 10-ту добу розвитку геморагічного інсульту, порівняно з першою добою, свідчить про відсутність прогресування запалення у хворих із середнім ступенем неврологічних порушень, що, ймовірно, вказує на сформований об'єм пошкодження мозкової тканини, на відміну від хворих із тяжким ступенем неврологічних порушень, де змін тих же цитокінів між 1-ю та 10-ю добами не спостерігалось. Це, можливо, є наслідком подальшого формування гематоми протягом раннього терміну перебігу захворювання і, відповідно, об'ємом пошкодження мозкової тканини в цій групі хворих,

враховуючи те, що ріст гематоми пов'язаний з молекулярними механізмами судинного пошкодження, у тому числі й маркерами запалення [184, 185].

Водночас, незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень, при геморагічному інсульті не було суттєвих змін протизапального цитокіну ІЛ-10 в жодному з періодів спостереження. Відсутність позитивного впливу приросту концентрації ІЛ-10 у гострому періоді геморагічного інсульту може бути пов'язана з відносно недостатньою кількістю ІЛ-10 внаслідок гіперпродукції прозапальних цитокінів.

Не спостерігалися також зміни вмісту СРП як між 1-ю та 10-ю добами, так і між 10-ю та 21-ю, незалежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень.

Таким чином, мозковий інсульт супроводжується тривалою гострофазовою запальною відповіддю в гострому періоді захворювання, характеризується активацією гліальних клітин, підвищеним синтезом цитокінів (прозапальних і протизапальних), білків гострої фази (СРП, фібриногену), а також інфільтрацією лейкоцитів у головному мозку. Ця відповідь сприяє пошкодженню тканин мозку. Однак, з іншого боку, адекватна запально-імунна відповідь відіграє важливу роль у справі координації регенерації мозку.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень, слід відзначити, що розвиток запальної реакції виникає вже на 1-шу добу при ішемічному та геморагічному варіантах мозкового інсульту і відіграє важливу роль у пошкодженні мозкової тканини, характеризуючи ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і наукове вирішення актуального науково-практичного завдання – з'ясування механізмів розвитку запальної реакції та її особливостей в динаміці гострого періоду (на 1-шу, 10-ту й 21-шу доби) при ішемічному та геморагічному інсультах шляхом визначення активності окремих маркерів запалення та їх взаємозв'язку з тяжкістю неврологічних порушень, перебігом і фатальними наслідками.

1. У динаміці гострого періоду мозкових інсультів ішемічного та геморагічного генезу (на 1-шу, 10-ту та 21-шу доби) спостерігається підвищення вмісту білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну, фібриногену) та протизапального цитокіну ІЛ-10. За ішемічного та геморагічного варіантів інсульту вміст даних маркерів запалення відрізняється тільки на 1-шу добу захворювання.

2. Розвиток запальної реакції пов'язаний з етіопатогенетичними особливостями мозкового інсульту. Запальна відповідь, яка виникає вже на 1-шу добу, що підтверджується збільшенням у периферичній крові вмісту маркерів запалення, при геморагічному інсульті є суттєвішою, ніж при ішемічному (вміст ІЛ-1 β вищий в 1,3 раза ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФНП- α – в 1,2 раза ($p < 0,05$), С-реактивного протеїну – в 1,2 раза ($p < 0,05$), фібриногену – в 1,1 раза ($p < 0,05$), кількість лейкоцитів – в 1,2 раза ($p < 0,01$)).

3. Ступінь тяжкості неврологічних порушень, перебіг та наслідок мозкових інсультів залежить від інтенсивності запальної реакції. За умов гіперпродукції прозапальних та недостатньої продукції протизапальних медіаторів спостерігається відсутність позитивної динаміки в неврологічному статусі та несприятливі наслідки захворювання.

4. На першу добу розвитку ішемічного інсульту вміст ІЛ-6 у периферичній крові позитивно корелює зі ступенем неврологічного порушення за шкалою NIHSS ($r = 0,65$, $p < 0,01$), та обернено – зі вмістом

ІЛ-10 ($r = -0,74$, $p < 0,05$). При геморагічному інсульті на першу добу позитивно корелюють зі ступенем неврологічного порушення за шкалою NIHSS: вміст ІЛ-6 ($r = 0,37$, $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,38$, $p < 0,05$), С-реактивного протеїну ($r = 0,52$, $p < 0,01$), фібриногену ($r = 0,58$, $p < 0,01$) та кількість лейкоцитів у периферичній крові ($r = 0,44$, $p < 0,01$).

5. За обох видів гострого порушення мозкового кровообігу виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-6 та С-реактивного протеїну (при ішемічному інсульті $r = 0,43$, $p < 0,01$, при геморагічному інсульті $r = 0,83$, $p < 0,01$), та зворотній кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-6 та ІЛ-10 (при ішемічному інсульті $r = -0,70$, $p < 0,01$, при геморагічному інсульті $r = -0,34$, $p < 0,05$). При геморагічному інсульті встановлено також прямий кореляційний зв'язок між вмістом С-реактивного протеїну та фібриногену ($r = 0,60$ при $p < 0,01$), ІЛ-6 та фібриногену ($r = 0,59$ при $p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Дослідження показників маркерів запалення у хворих із мозковим інсультом є важливою складовою обстеження в гострому періоді, оскільки запалення репрезентує одну із важливих ланок патогенезу даної патології, яка впливає на тяжкість неврологічних порушень, перебіг та наслідки захворювання.

Визначення рівня маркерів запалення, зокрема цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-10), білків гострої фази (СРП, фібриногену), кількості лейкоцитів у периферичній крові на першу добу мозкового інсульту має важливе прогностичне значення і може служити додатковим діагностичним критерієм для оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 124–128.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот // Изд. 2-е.– М.: Ньюдиамед, 2001. – 296с.
3. Беридзе М.З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М.З. Беридзе, И.Т. Урушадзе, Р.Р. Шакаршвили // Инсульт. – 2001. – № 3. – С. 35-40.
4. Бровченко М.С. Нейроиммунные взаимосвязи при ишемических поражениях головного мозга / М.С. Бровченко, С.А. Бычкова // Український неврологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 49–53.
5. Василенко Є. Інсульт: сучасні погляди на проблему / Є. Василенко, О. Ярош, Л. Остапченко // Вісник НАН України. – 2007. – № 5. – С. 29-34.
6. Вельков В.В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В.В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2007. – Т. 4, № 42. – С 53-68.
7. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме / Е.И. Верещагин // Журнал интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 4-28.
8. Виничук С.М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения / С.М. Виничук, Т.М. Черенько. – К.: ООО «Комполис», 2003. – 120 с.
9. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. – 286 с.
10. Внутримозговое кровоизлияние: факторы, определяющие тяжесть состояния и исход заболевания / С.М. Віничук, О.А. Пустовая, М.М. Прокопів [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 5, № 61. – С. 25-32.

11. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – № 3 – С. 9-13.
12. Вплив гострої фокальної ішемії мозку на продукцію протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, М.С. Білобрин [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2009. – №1. – С. 7-9.
13. Гуляев Д.В. «Инсультмор»: мысли вслух о политике здравоохранения в борьбе против инсульта / Д.В. Гуляев // Терапія. – 2007. – № 3. – С. 78–81.
14. Гуляева М. Українська асоціація по боротьбі з інсультом: підсумки роботи в 2006 році / М. Гуляева // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 6. – С. 2–4.
15. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
16. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаления. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
17. Жданов Г.Н. Влияние острой фокальной ишемии мозга на продукцию интерлейкина 1-б: Результаты клинко-иммунологического исследования / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 98–101.
18. Запальна реакція та прогностичне значення маркерів запалення у хворих із геморагічним характером мозкового інсульту / А.С. Кость, М.С. Білобрин, Б.Д. Луцик [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 11-15.
19. Изучения цитокинового статуса при церебральном инсульте / Л.Н. Кашаева, Л.М. Карзакова, В.Н. Саперов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 3. – С. 161-164.
20. Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локального воспаления в остром периоде полушарного ишемического

инсульта / В.И. Скворцова, Е.Л. Насонов, Е.Ю. Журавлева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 5. – С. 27–31.

21. Кость А.С. Взаємозв'язок маркерів запалення з неврологічним порушенням при геморагічному характері мозкового інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик // XIII Конгрес СФУЛТ 30 вересня – 03 жовтня 2010 р. : збірник матеріалів конф. – Львів-Київ-Чикаго, 2010. – С. 344.

22. Кость А.С. Взаємозв'язок маркерів запальної відповіді з неврологічним порушенням при ішемічному характері мозкового інсульту / А.С. Кость // Імунологія та алергологія. – 2010. – № 1. – С.139.

23. Кость А.С. Динаміка змін цитокінів у гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу / А.С. Кость // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 2. – С. 86-89.

24. Кость А.С. Діагностика і прогностичне значення визначення С-реактивного протеїну у хворих із ішемічним та геморагічним інсультом / А.С. Кость // Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології: Науковий симпозіум та пленум науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, 2-3 грудня 2009 р.: збірник матеріалів конф. – Київ, 2010. – С. 57-58.

25. Кость А.С. Діагностика і прогностичне значення визначення цитокінового профілю у хворих із ішемічним інсультом / А.С. Кость // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С.167-168.

26. Кость А.С. Запальна відповідь при різному характері мозкового інсульту в гострому періоді захворювання / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець // Загальна патологія і патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 215-219.

27. Крыжановский Г.Н. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 5. – С. 60–64.

28. Луцик Б.Д. Запальна реакція, як механізм вторинного пошкодження головного мозку при мозкових інсультах / Б.Д. Луцик, А.С. Кость // Лабораторна діагностика. – 2008. – Т. 45, № 3. – С. 72-74.
29. Малахов В.О. Лікворологічні зміни при ішемічному інсульті / В.О. Малахов, О.О. Потапов, В.С. Личко // Вісник СумДУ. – 2006. – № 8. – С. 73-80.
30. Манастирська О.С. Клінічні лабораторні дослідження / О.С. Манастирська. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 168с.
31. Медведева С.Л. Клинико-иммунологические аспекты церебрального инсульта / С.Л. Медведева, М.М. Герасимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). – 2003. – № 9. – С. 134.
32. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 році / Т.С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2008. – № 2. – С. 3-7.
33. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
34. Москаленко В.Ф. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку / В.Ф. Москаленко, П.В. Волошин, П.Р. Петроненко // Український вісник психоневрології. – 2001. – Т. 9., № 1. – С. 5-8.
35. Нікітін Є.В. Сучасні уявлення про систему цитокінів / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 64-69.
36. Особенности нарушения цитокинового баланса у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Р.Р.Ераносян, Н.В.Смельянова, Н.Б.Захарова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 9. – С. 72.

37. Патогенез сосудистых поражений мозга / Б.С. Виленский, Г.М. Семенова, Е.А. Щуриков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96, № 5. – С. 14-18.
38. Прогностичне значення маркерів запалення у хворих із ішемічним інсультом / А.С. Кость, М.С. Білобрин, Б.Д. Луцик [та ін.] // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 61-65.
39. Профилактика мозгового инсульта с помощью антигипертензивных препаратов: возможности и ограничения / Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, И.М. Шатунова [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 79–85.
40. Рекомендації Європейської ініціативної групи з профілактики і лікування інсульту // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 39–44.
41. Ройт А. Иммунология [Пер с англ.] / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - Мир, Москва, 2000. – 592 с.
42. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии ишемии / В.И. Скворцова, В.В. Шерстнев, М.А. Грудень [и др.] // Инсульт. – 2001. – № 1. – С. 46-52.
43. Роль цитокинов при ишемическом инсульте / А.А. Аракелян, А.С. Бояджян, М. Петрек [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – № 10. – С. 22–24.
44. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте / С.А. Румянцева, А.И. Федин, С.Б. Болевич [и др.] // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 51-56.
45. Силина Е.В. Оксидантный стресс и его коррекция у больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 "Патологическая физиология", 14.00.13 "Нервные болезни" / Е.В. Силина. – Москва, 2007. – 18с.

46. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаления. – 2002. – Т 1, № 1. – С. 9-17.
47. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаления. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-21.
48. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 11. – С. 59-64.
49. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В.И. Скворцова // Неврологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 4-9.
50. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань - проблема сучасності / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой, В.М. Корнацький [та ін.] // Український кардіологічний журнал - 2003. – № 6. – с. 9-11.
51. Современная организация инсультной помощи: образовательные программы, активная тактика в остром периоде и полноценная реабилитация / П.В. Волошин, Ю.В. Яворская, Ю.В. Фломин [и др.] // Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 5. – С. 19–41.
52. Устьянцева И.М. К вопросу о роли воспаления в развитии и течении ишемического инсульта у лиц молодого возраста / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 9. – С. 75-76.
53. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В.И. Скворцова, В.В. Шерстнев, Н.А. Константинова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 8. – С. 36–41.

54. Факторы риска инфаркта мозга, исход заболевания в зависимости от сроков госпитализации / Е.Н. Пономарьова, Е.А. Короткевич, Э.К. Сидорович [и др.] // Неврологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 16-20.

55. Хама-Мурад А.Х. Вторичное повреждение при мозговом инсульте и возможность восстановления функций мозга (роль цитокинов, нейротрофических факторов, адгезионных молекул) / А.Х. Хама-Мурад, Л.И. Павлинова, А.А. Мокрушин // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 121–131.

56. Цимбалюк В.І. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В.І. Цимбалюк, М.С. Бровченко // Український медичний часопис. – 2006. – №3. – С.141-144.

57. Цитокіновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2010 – Т. 56, № 1. – С. 87-90.

58. Черенько Т.М. Динаміка рівня ІЛ-6 у гостріший період мозкового інсульту та відновлення неврологічних функцій під впливом системної ензимотерапії / Т.М. Черенько // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 96-101.

59. Черенько Т.М. Маркеры воспаления и изменение церебрального кровотока у больных с различным клиническим течением ишемического инсульта / Т.М. Черенько // Серце і судини. – 2004. – № 2. – С.39-47.

60. Черенько Т.М. Роль показників післяішемічної запальної та нейроавтоімунної відповіді у прогнозуванні тяжкості неврологічного дефіциту в гострий період інсульту // Т.М. Черенько, С.М. Віничук // Український медичний часопис. – 2008. – Т. 2, № 64. – С. 118-122.

61. Черенько Т.М. С-реактивний протеїн у хворих з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу гострого періоду захворювання / Т.М. Черенько // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 78-82.

62. Чуклин С.И. Интерлейкины / С.И. Чуклин, А.А. Переяслов. – Львов: Лига-Пресс, 2005. – 481с.
63. 15d-Prostaglandin J2 activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, promotes expression of catalase, and reduces inflammation, behavioral dysfunction, and neuronal loss after intracerebral hemorrhage in rats / X. Zhao, Y. Zhang, R. Strong [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* – 2006. - Vol. 26. – P. 811–820.
64. Absence of early proinflammatory cytokine expression in experimental intracerebral hemorrhage / A.I. Qureshi, M.F. Suri, G.S. Ling [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001 – Vol. 49. – P. 416–421.
65. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage / S. Suzuki, R.E. Kelley, B.K. Dandapani [et al.] // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26. – P. 1020–1023.
66. Admission C – reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The 'Bergen stroke study' / T.T. Idicula, J. Brogger, H. Naess [et al.] // *BMC Neurology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 18.
67. Allan S.M. Inflammation in central nervous system injury / S.M. Allan, N.J. Rothwell // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2003. – Vol. 358, N 1438. – P. 1669–1677.
68. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis / H.C. Emsley, C.J. Smith, C.M. Gavin [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2003. – Vol. 139. – P. 93–101.
69. Anti-adhesion molecule strategies as potential neuroprotective agents in cerebral ischemia: a critical review of the literature / M.E. Sughrue, A. Mehra, E.S. Connolly Jr [et al.] // *Inflammation Research*. – 2004. – Vol. 53. – P. 497–508.
70. Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the

Wistar rat / R.L. Zhang, M. Chopp, N. Jiang [et al.] // *Stroke*. – 1995. – V. 26. – P. 1438- 1442.

71. Antisense oligodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factoralpha expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage / M. Mayne, W. Ni, H.J. Yan [et al.] // *Stroke*. – 2001 – Vol. 32. – P. 240–248.

72. Aronowski J. New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: experience from preclinical studies / J. Aronowski, C.E. Hall // *Neurology Research*. – 2005. – Vol. 27. – P. 268–279.

73. Association of interleukin 1–alpha gene polymorphism with cerebral infarction / J.Y. Um, K.S. Moon, K.M. Lee [et al.] // *Molecular Brain Research*. – 2003. – V. 115, N 1. – P. 50-54.

74. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke / P. Welsh, G.D. Lowe, J. Chalmers [et al.] // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 2226-2230.

75. Astrup J. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra / J. Astrup, B.K. Siesjo, L. Symon // *Stroke*. – 1981. – Vol. 12, N 6. – P. 723–725.

76. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation / J.H. Marino, C.J. Wiele, I. M. Everhart [et al.] // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. – 2006. – Vol. 26, N 10. – P. 748 – 759.

77. Attenuation of intracerebral hemorrhage and thrombin-induced brain edema by overexpression of interleukin-1 receptor antagonist / T. Masada, Y. Hua, G. Xi [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 95. – P. 680–686.

78. Barone F.C. Emerging therapeutic targets in focal stroke and brain trauma: cytokines and the brain inflammatory response to injury / F.C. Barone // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 1998. – Vol. 2. – P. 17–39.

79. Barone F.C. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics / F.C. Barone, G.Z. Feuerstein // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1999. – Vol. 19. – P. 819–834.

80. Barone F.C. Therapeutic potential of anti-inflammatory drugs in focal stroke / F.C. Barone, A.A. Parsons // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2000. – N 10. – P. 2281–2306.
81. Bartko D. Cerebral infarct and the immune respons / D. Bartko, O. Lesicky, M. Buc // *Bratisl Lek Listy* – 1997. – N 98. – P. 321-329.
82. Becker K.J. Inflammation and acute stroke / K.J. Becker // *Current Opinion in Neurology*. – 1998. – Vol. 11. – P. 45–49.
83. Block F. Clinico-neurologic aspects of acute inflammatory brain diseases / F. Block, M. Nolden-Koch // *Radiologe*. – 2000. – Vol. 40, N 11. – P. 989–997.
84. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke / A. Davalos, J. Castillo, J.M. Pumar [et al.] // *Cerebrovascular Disease*. – 1997. – Vol. 7. – P. 64–69.
85. Bowen K.K. Prevention of inflammation is a mechanism of preconditioning–induced neuroprotection against focal cerebral ischemia / K.K. Bowen, M. Naylor, R. Vemuganti // *Neurochemistry International*. – 2006. – Vol. 49, N 2. – P. 127–135.
86. Boysen G. Early stroke: a dynamic process / G. Boysen, H. Christensen // *Stroke* – 2001. – Vol. 32. – P. 2423–2425.
87. Brown D.L. Stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage / D.L. Brown, L.B. Morgenstern // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, N 8. – P. 828–830.
88. Buttini M. Induction of interleukin-1 beta mRNA after focal cerebral ischaemia in the rat / M. Buttini, A. Sauter, H.W. Boddeke // *Brain Research. Molecular Brain Research*. – 1994. – Vol. 23. – P. 126- 134.
89. Canova C.R. C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events / C.R. Canova, C. Courtin, W.H. Reinhart // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 147. – P. 49 –53.

90. Castellanos M. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions / M. Castellanos, J. Castillo, M. Garsia // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33.– P. 982–987.
91. Cerebral vessels express interleukin 1 beta after focal cerebral ischemia / Z. Zhang, M. Chopp, A. Goussev et al. // *Brain Research*. – 1998. – Vol. 784. – P. 210- 217.
92. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // *Cerebrovascular Disease*. – 2004. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 1–5.
93. Chamorro A. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease / A. Chamorro, J. Hallenbeck // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 291–293.
94. Chemokines and their receptors in the central nervous system / A. Bajetto, R. Bonavia, S. Barbero, et al. // *Front Neuroendocrinology*. – 2001. – Vol. 22. – P. 147–184.
95. Clark W.M. Lack of interleukin-6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia / W.M. Clark, L.G. Rinker, N.S. Lessov [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1715–1720.
96. Cost of disorders of the brain in Europe / P. Andlin-Sobocki, B. Jonson, H. Wittchen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2005. – N 12, Suppl. I. – P. 1-27.
97. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke / K.W. Muir, C.J. Weir, W. Alwan [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 981–985.
98. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / J.F. Arenillas, J. Alvarez-Sabin, C.A. Molina [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2463–2468.
99. C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old biomarker / B.J. Willcox, R.D. Abbott, K. Yano [et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2004. – Vol. 4, N 3.– P. 507–518.

100. Curfs J.H. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers / J.H. Curfs, J.F. Meis, J.A. Hoogkamp-Korstanje // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1997. – Vol. 10, N 4. – P. 742–780.
101. Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome / N. Vila, X. Filella, R. Deulofeu [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1999. – Vol. 162, N 2. – P. 185–188.
102. Cytotoxicity of microglia / R.B. Banati, J. Gehrmann, P. Schubert [et al.] // *Glia*. – 1993. – Vol. 7, N 1. – P. 111–118.
103. Danton G.H. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke / G.H. Danton, W.D. Dietrich // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2003. – Vol. 62, N 2. – P. 127–136.
104. Dantzer R. Neurotropic effects of cytokines: at the limits of immunology and neurobiology / R. Dantzer // *Pathologie Biologie (Paris)*. – 1994. – Vol. 42, N 9. – P. 826–829.
105. Dawson D.A. Inhibition of tumor necrosis factor α reduces focal cerebral ischemic injury in the spontaneously hypertensive rat / D.A. Dawson, D. Martin, J.M. Hallenbeck // *Neuroscience Letters*. – 1996. – Vol. 218. – P. 41–44.
106. Delayed administration of interleukin-1 receptor antagonist protects against transient cerebral ischemia in the rat / N.J. Mulcahy, J. Ross, N.J. Rothwell [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2003. – V. 140. – P. 471–476.
107. Delayed profound local brain hypothermia markedly reduces interleukin-1 β gene expression and vasogenic edema development in a porcine model of intracerebral hemorrhage / K.R. Wagner, S. Beiler, C. Beiler [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2006. – Suppl 96. – P. 177–182.
108. Di Napoli M. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor / M. Di Napoli, F. Papa, V. Bocola // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 917–924.
109. Di Napoli M. Systemic complement activation in ischemic stroke / Di Napoli M. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1443–1448.

110. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury / U. Scherbel, R. Raghupathi, M. Nakamura [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – Vol. 96, N 15. – P. 8721–8726.

111. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 2095-2147.

112. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // *Trends Neurosciense*. – 1999. – Vol. 22. – P. 391–397.

113. Dunn A.J. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress / A.J. Dunn, J. Wang, T. Ando // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1999. – Vol. 461. – P. 117–127.

114. Dunn A.J. Mechanisms by which cytokines signal the brain / A.J. Dunn // *International Review of Neurobiology*. – 2002. – Vol. 52. – P. 43–65.

115. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients / C. Woiciechowsky, B. Schoning, J. Cobanov [et al.] // *The Journal of Trauma*. – 2002. – Vol. 52. – P. 339–345.

116. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors / R. Leira, A. Davalos, Y. Silva [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 461–467.

117. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH): a randomised trial / A.D. Mendelow, B.A. Greson, H.M. Fernandes [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9457. – P. 387–397.

118. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxid syntase / G.Z. Huan, P.L. Huang, N. Panahian [et al.] // *Science*. – 1994. – Vol. 265. – P. 1883–1885.

119. Elevation of tumor necrosis factor in head injury / J.C. Goodman, C.S. Robertson, R.G. Grossman [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 1990. – Vol. 30, N 2–3. – P. 213–217.
120. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke / M.S. Elkind // *Neurologist*. – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 140-148.
121. Elkind M.S. Inflammatory markers and stroke / M.S. Elkind // *Current Cardiology Reports*. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 12-20.
122. Emsley H.C. Inflammation and infection in clinical stroke / H.C. Emsley, P.J. Tyrrell // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2002. – Vol. 22. – P. 1399–1419.
123. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for Health Care Professionals from the CRP Pooling project members / Di Napoli, M. Schwaninger, R. Cappelli [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1316-1329.
124. Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke brain / T. Sairanen, O. Carpen, M.L. Karjalainen-Lindsberg [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, N 8. – P. 1750–1758.
125. Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia / R. Hartl, L. Schurer, G.W. Schmid-Schonbein [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1996. – V. 16. – P. 1108–1119.
126. Experimental brain injury induces differential expression of tumor necrosis factor alpha mRNA in the CNS / L. Fan, F.C. Young, F.C. Barone [et al.] // *Molecular Brain Research*. – 1996. – Vol. 36, N 2. – P. 287–291.
127. Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex / X. Wang, T.L. Yue, P.R. Young [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1995. – Vol. 15. – P. 166- 171.
128. Expression of tumor necrosis factor alpha after focal cerebral ischaemia in the rat / M. Buttini, K. Appel, A. Sauter [et al.] // *Neuroscience*. – 1996. – Vol. 71, N 1. – P. 1–16.

129. Expression of tumor necrosis factor alpha and neuronal apoptosis in the developing rat brain after neonatal stroke / M. Mao, Y. Hua, X. Jiang [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2006. – Vol. 403, N 3. – P. 227–232.
130. Fagani F.M. Vascular protection / F.M. Fagani // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 327–329.
131. Ferro J.M. Update on intracerebral hemorrhage / J.M. Ferro // *Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 253, N 8. – P. 985–999.
132. Feuerstein G.Z. Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor alpha / T. Feuerstein, T. Liu, F.C. Barone // *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. – 1994. – Vol. 6, N 4. – P. 341–360.
133. Fewel M.E. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review / M.E. Fewel, B.G. Thompson, J.T. Hoff // *Neurosurgical Focus*. – 2003. – Vol. 15, N 4. – E 1.
134. Fisher M. Evolving stroke and the ischemic penumbra / M. Fisher, J.H. Garcia // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47, N 4. – P. 884–888.
135. Four new members expand the interleukin-1 super family / D.E. Smith, B.R. Renshaw, R.R. Ketchum [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275. – P. 1169-1175.
136. Ginsberg M.D. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection / M.D. Ginsberg // *Stroke*. – 2003. – Vol. 32. – P.214-223.
137. Giulian D. Inflammatory glia mediate delayed neuronal damage after ischemia in the central nervous system / D. Giulian, K. Vaca // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24, Suppl. 12. – P. 184–190.
138. Gong C. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat / C. Gong, J.T. Hoff, R.F. Keep // *Brain Research*. – 2000. – Vol. 871. – P. 57–65.
139. Grau A.J. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia / A.J. Grau // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49, Suppl 4. – P. 47–51.

140. Gruol D.L. Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system / D.L. Gruol, T.E. Nelson // *Molecular Neurobiology*. – 1997. – Vol. 15. – P. 307–339.
141. Guidelines for the early management of patient with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association / H.P.Adams, R.J.Adams, T.Brott [et al.] // *Stroke*. – 2003 -Vol. 34, N 4. – P. 1056-1083.
142. Hallenbeck J.M. Significance of the inflammatory response in brain ischemia / J.M. Hallenbeck // *Acta Neurochirurgica Supplementum*. – 1996. – Vol. 66. – P. 27–31.
143. Hallenbeck J.M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke / J.M. Hallenbeck // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8. – P. 1363–1368.
144. Han H.S. Cellular targets of brain inflammation in stroke / H.S. Han, M.A. Yenari // *Current Opinion in Investigational Drugs*. – 2003. – N 4. – P. 522–529.
145. Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokines / U.K. Hanisch // *Glia*. – 2002. – Vol. 40. – P. 140–155.
146. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
147. High levels of IL-10 secreting cells are present in blood in cerebrovascular diseases / S.H. Pelidou, N. Kostulas, D. Matusevicius [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 1999. – Vol. 6. – P. 437–442.
148. Hu23F2G, an antibody recognizing the leukocyte CD11/CD18 integrin, reduces injury in a rabbit model of transient focal cerebral ischemia / M.A. Yenari, D. Kunis, G.H. Sun [et al.] // *Experimental Neurology*. – 1998. – Vol. 153. – P. 223–233.
149. Huang J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia / J.Huang, U.M. Upadhyay, R.J. Tamargo // *Surgical Neurology*. – 2006. – N 66. – P. 232–245.

150. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats / R. Gill, J.A. Kemp, C.A. Sabin [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2004. – Vol. 24. – P. 1214 – 1218.

151. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage / A.R. Zazulia, M.N. Diringer, T.O. Videen [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2001. – Vol. 21, N 7. – P. 804–810.

152. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder / Y.K. Kim, H.G. Jung, A.M. Myint [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2007. – Vol. 13. – P. 91–95.

153. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mascarucci, C. Zoia [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1999. – Vol. 19, N 9. – P. 1004–1009.

154. Induction of cytokines, chemokines and adhesion molecule mRNA in a rat forebrain reperfusion model / T. Yoshimoto, K. Houkin, M. Tada [et al.] // *Acta Neuropathologica (Berl)*. – 1997. – Vol. 93. – P. 154-158.

155. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia / G. del Zoppo, I. Ginis, J.M. Hallenbeck [et al.] // *Brain Pathology*. – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 95–112.

156. Inflammation and Stroke: The Leiden 85-Plus Study / E. Exel, J. Gussekloo, A.J.M. de Craen [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 1135-1138.

157. Inflammation as a therapeutic agent in cerebral infarction: cellular inflammatory response and inflammatory mediators / M.D. Cuenca-López, D. Brea, T. Segura [et al.] // *Revista de Neurologia*. – 2010. – Vol. 50, N 6. – P. 349–359.

158. Inflammation in ischaemic brain injury: current advances and future perspectives / W. Xia, J. Han, G. Huang [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2010. – Vol. 37, N 2. – P. 253–258.

159. Inflammation of the brain after ischemia / K. Kogure, Y. Yamasaki, Y. Matsuo [et al.] // *Acta Neurochirurgica Supplementum* (Wien). – 1996. – Vol. 66. – P. 40–43.

160. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways / N.G. Carlson, W.A. Wiegand, J. Chen [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1999. – Vol. 163, N 7. – P. 3963–3968.

161. Inflammatory response after acute ischemic stroke / L. Marquardt, A. Ruf, U. Mansman [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2005. – Vol. 236, N 1-2. – P. 65–71.

162. Ingal T. Stroke – incidence, mortality, morbidity and risk / T. Ingal // *Journal of Insurance Medicine*. – 2004. – Vol. 36. – P. 143–152.

163. Interleukin (IL) 1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: pathophysiological implications / M.L. Wong, P.B. Bongiorno, V. Rettori [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1997. – Vol. 94, N 1. – P. 227–232.

164. Interleukin-1 as a pathogenic mediator of ischemic brain damage in rats / Y. Yamaski, N. Matsuura, H. Shozuhara [et al.] // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26. – P. 676- 681.

165. Interleukin-1 induces interleukin- 8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism / G. Kaplanski, C. Farnarier, S. Kaplanski [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 4242-4248.

166. Interleukin-10 in the brain / K. Strle, J.H. Zhou, W.H. Shen [et al.] // *Critical Reviews in Immunology*. – 2001. – Vol. 21. – P. 427–449.

167. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases / C. Power, S. Henry, M.R. Del Bigio [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – Vol. 53. – P. 731–742.

168. Intracerebral hemorrhage triggers interleukin-6 and interleukin-10 release in blood / T. Dziedzic, S. Bartus, A Klimkowicz [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2334–2335.

169. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke / E. Tarkowski, L. Rosengren, C. Blomstrand [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 1997. – Vol. 110. – P. 492–499.

170. Kim J.S. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases / J.S. Kim // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1996. – Vol. 137. – P. 69–78.

171. Kost A. The inflammatory response in stroke / A.Kost, B.Lutsyk, L. Lapovets // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, N 6, Supplement. – P. 145-146.

172. Kriz J. Inflammation, plasticity and real-time imaging after cerebral ischemia / J. Kriz, M. Lalancette-Hébert // *Acta Neuropathologica*. – 2009. – Vol. 117. – P. 497–509.

173. Labovitz D.L. Intracerebral hemorrhage: update / D.L. Labovitz, R.L. Sacco // *Current Opinion in Neurology*. – 2001. – Vol. 14, N 1. – P. 103–108.

174. Lavine S.D. Circulating antibody against tumor necrosis factor alpha protects rat brain from reperfusion injury / S.D. Lavine, F.M. Hofman, B.V. Zlokovic // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1998. – Vol. 18, N 1. – P. 52–58.

175. Leucocyte aggregation in acute cerebrovascular disease / A. Galante, M. Silvestrini, P. Stanzione [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1992. – Vol. 86. – P. 446–449.

176. Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage / M. Bestue-Cardiel, J. Martin-Martinez, C. Iturriaga-Heras [et al.] // *Revista de Neurologia*. – 1999. – Vol. 29. – P. 968–971.

177. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression / R.Kazmierski., P.Guzik., W.Ambrosius [et al.] // *Wiad Lek* – 2001. – Vol. 54. – P. 143-151.

178. Levels of acute phase proteins remain stable after ischemic stroke / Mitchell SV Elkind, K. Coates, W. Ta [et al.] // *BMC Neurology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 37.

179. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Davalos [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, N 3. – P. 671–575.

180. Leys D. Ischemic strokes in young adults / D. Leys // *La Revue de Médecine Interne*. – 2003. – Vol. 24, N 9. – P. 585–593.

181. Loddick S.A. Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat / S.A. Loddick, A.V. Turnbull, N.J. Rothwell // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 1998. – Vol. 18. – P. 176–179.

182. Lowe G.D. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease / G.D. Lowe // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2005. – Vol. 3. – P. 1618 –1627.

183. Mackay J. The atlas of heart disease and stroke / J. Mackay, G.A. Mensah. – Geneva: World Health Organization, 2004. – 116 p.

184. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage / J. Castillo, A. Davalos, J. Alvarez-Sabin [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58. – P. 624–629.

185. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage / Y. Silva, R. Leira, J. Tejada [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 86–91.

186. Munoz-Fernandez M.A. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system / M.A. Munoz-Fernandez, M. Fresno // *Progress in Neurobiology*. – 1998. – Vol. 56. – P. 307–340.

187. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters / J. Serena, R. Leira, J. Castillo [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, N 5. – P. 1154–1161.

188. Neuroprotection in ischemia-reperfusion injury: an antiinflammatory approach using a novel broad-spectrum chemokine inhibitor / J.S. Beech, J. Reckless, D.E. Mosedale [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2001. – Vol. 21, N 6. – P. 683–689.

189. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia / A. Garau, R. Bertini, F. Colotta [et al.] // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 30. – P. 125–131.

190. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase– 9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats / A. Planas [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1430-1440.

191. Neutrophil protein kinase C delta as a mediator of stroke reperfusion injury / W.H. Chou, D.S. Choi, H. Zhang [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 114, N 1. – P. 49-56.

192. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management / I.R. Odderson // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* – 1999. – Vol. 10, № 4. – P. 787-800.

193. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist in the mouse brain reduces ischemic brain injury / G.Y. Yang, Y.J. Zhao, B.L. Davidson [et al.] // *Brain Research*. – 1997. – Vol. 751. – P. 181–188.

194. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / C.J. Smith, H.C. Emsley, C.M. Gavin [et al.] // *BMC Neurology*. – 2004. – Vol. 4. – P. 2.

195. Peripheral administration of Interleukin-1 receptor antagonist inhibits brain damage after focal cerebral ischemia in the rat / J.K. Relton, D. Martin, R.C. Thompson [et al.] // *Experimental Neurology*. – 1996. – Vol. 138. – P. 206 - 213.

196. Perry V.H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease / V.H. Perry // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2004. – Vol. 18. – P. 407–413.

197. Pinteaux E. Neuroprotective actions of endogenous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) are mediated by glia / E. Pinteaux, N.J. Rothwell, H. Boutin // *Glia*. – 2006. – Vol. 53. – P. 551–556.

198. Polymorpho-nuclear leukocyte infiltration into cerebral focal ischemic tissue: myeloperoxidase activity assay and histologic verification / F.C. Barone, L.M. Hillegass, W.J. Price [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. – 1991. – Vol. 29. – P. 336–345.

199. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons / G.J. del Zoppo, G.W. Schmid-Schonbein, E Mori [et al.] // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 1276- 1283.

200. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages / M. Castellanos, R. Leira, J. Tejada [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 691–695.

201. Price C.J.S. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischaemia / C.J.S. Price, E.A. Warburton, D.K. Menon // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74, N 11. – P. 1476–1484.

202. Prognostic significance of blood brain barrier permeability in acute hemorrhagic stroke / Y. Lampl, O. Shmuilovich, J. Lockman [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 20. – P. 433–437.

203. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters / H.J. Audebert, T.S. Pellkofer, M.L. Wimmer [et al.] // *European Neurology*. – 2004. – Vol. 51. – P. 125-131.

204. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Davalos, A. Chamorro // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, N 10. – P. 2325–2329.

205. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease / K. Fassbender, S. Rossol, T. Kammer [et al.] // *Journal of Neurological Sciences*. – 1994. – Vol. 122, N 2. – P. 135–139.

206. Protective role of tuftsin fragment 1–3 in an animal model of intracerebral hemorrhage / J. Wang, A.D. Rogove, A.E. Tsirka [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – Vol. 54. – P. 655–664.
207. Pulsinelli W. A. Pathophysiology of acute ischemic stroke / W. A. Pulsinelli // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 533–536.
208. Ramadori G. Cytokines and the hepatic acute-phase response / G. Ramadori, B. Christ // *Seminars in Liver Disease*. – 1999. – Vol. 19. – P. 141–155.
209. Recommendation for stroke management: Update 2003. European Stroke Initiative (EUSI) // *Cerebrovascular Disease*. – 2004. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 1–46.
210. Regulation of body temperature and neuroprotection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia / O. Herrmann, S. Tarabin, S. Suzuki [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2003. – Vol. 23. – P. 406–415.
211. Regulation of neuronal Bcl2 protein expression and calcium homeostasis by transforming growth factor type beta confers wide-ranging protection on rat hippocampal neurons / J.H. Prehn, V.P. Bindokas, C.J. Marcuccilli [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1994. – Vol. 91, N 26. – P. 12599–12603.
212. Rothwell N.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action / N.J. Rothwell, S.J. Hopkins // *Trends in Neurosciences*. – 1995. – Vol. 18, N 3. – P. 130–136.
213. Rothwell N.J. Functions and mechanisms of interleukin-1 in the brain / N.J. Rothwell // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1991. – Vol. 12, N 11. – P. 430–436.
214. Rothwell N.J. Interleukin-1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target / N.J. Rothwell, G.N. Luheshi // *Trends in Neurosciences*. – 2000. – Vol. 23, N 12. – P. 618–625.
215. Ruddle N.H. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta) / N.H. Ruddle // *Current Opinion in Immunology*. – 1992. – Vol. 4, N 3. – P. 327–332.

216. Samson Y. Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives / Y. Samson, B Lapergue, H. Hosseini // *Revue Neurologique (Paris)*. – 2005. – Vol. 161. – P. 1177–1182.

217. Selective increases in cytokine expression in the rat brain in response to striatal injection of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate and interleukin-1 / S.M. Allan, D.C. Harrison, S. Harrison [et al.] // *Brain Research. Molecular Brain Research*. – 2001. – Vol. 93, N 2. – P. 180–9.

218. Serial determinations of leukocyte aggregation in patients with ischemic stroke / A. Galante, A. Pietroiusti, A. Magrini [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 1993. – Vol. 73. – P. 69–76.

219. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke / J.S. Kim, S.S. Yoon, Y.H. Kim [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1553–1557.

220. Siesjo B.K. Mechanisms of secondary brain injury / B.K. Siesjo, P. Siesjo // *European Journal of Anaesthesiology*. – 1996. – Vol. 13. – P. 247–268.

221. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment / B.K. Siesjo // *Journal of Neurosurgery*. – 1992. – Vol. 77, N 3. – P. 337–354.

222. Spontaneous intracerebral hemorrhage / A.I. Qureshi, S. Tuhrim, J.P. Broderick [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, N 19. – P. 1450–1460.

223. Stanimirovic D. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation / D. Stanimirovic, K. Satoh // *Brain Pathology*. – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 113–126.

224. Steady plasma concentration of unfractionated heparin reduces infarct volume and prevents inflammatory damage after transient focal cerebral ischemia in the rat / A. Cervera, C. Justicia, J.C. Reverter [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. – 2004. – Vol. 77. – P. 565–572.

225. Stoll G. Cytokines in CNS disorders: neurotoxicity versus neuroprotection / G. Stoll, S. Jander, M. Schroeter // *Journal of neural transmission. Supplementum.* – 2000. – Vol. 59. – P. 81–89.

226. Stoll G. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system / G. Stoll, S. Jander, M. Schroeter // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2002. – Vol. 513. – P. 87–113.

227. Stoll G. Inflammatory cytokines in the nervous system: multifunctional mediators in autoimmunity and cerebral ischemia / G. Stoll // *Revue Neurologique (Paris).* – 2002. – Vol. 158, N 10. – P. 887–891.

228. Systemic complement depletion diminishes perihematoma brain edema in rats / G. Xi, Y. Hua, R.F. Keep [et al.] // *Stroke.* - 2001. – Vol. 32. – P. 162–167.

229. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H.J. Audebert, M.M. Rott, T. Eck [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2128–2133.

230. Tamam Y. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke / Y. Tamam, K. Iltumur, I. Apak // *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* - 2005. – Vol. 206, N 2. – P. 91-98.

231. Tan K.T. Post-stroke inflammatory response: effects of stroke evolution and outcome / K.T. Tan, G.Y. Lip, A.D. Blann // *Current Atherosclerosis Reports.* – 2003. – N 5. – P. 245-251.

232. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients / F. Perini, M. Morra, M. Alecci [et al.] // *Neurological Sciences.* – 2001. – Vol. 22. – P. 289–296.

233. The heterogeneous temporal evolution of focal ischemic neuronal damage in the rat / M.O. Dereski, M. Chopp, R.A. Knight [et al.] // *Acta Neuropathologica.* – 1993. – Vol. 85. – P. 327-333.

234. Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischemia / W.M. Clark, L.G. Rinker, N.S. Lessov [et al.] // *Neurological Research*. – 1999. – Vol. 21. – P. 287–292.

235. Tumor necrosis factor alpha expression in ischemic neurons / T. Liu, R.K. Clark, P.C. McDonnell [et al.] // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, N 7. – P. 1481–1488.

236. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients / D. Intiso, M.M. Zarrelli, G. Lagioia [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 390–396.

237. Tumor necrosis factor-[alpha] increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation / Y. Hua, J. Wu, R. Keep [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 58, N 3. – P. 542-550.

238. Tumor necrosis factor- α a mediator of focal ischemic brain injury / F.C. Barone, B. Arvin, R.F. White [et al.] // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1233–1244.

239. Turrin N.P. Cytokine–cytokine interactions and the brain / N.P. Turrin, C.R. Plata-Salaman // *Brain Research Bulletin*. – 2000. – Vol. 51. – P. 3–9.

240. Usefulness of inflammatory and haemostatic markers to predict short-term risk for death in middle-aged ischaemic stroke patients / L.S. Rallidis, M. Vikelis, D.B. Panagiotakos [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2007. – Vol. 117, N 6. – P. 415-420.

241. van Wagoner N.J. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes / N.J. van Wagoner, E.N. Benveniste // *Journal of Neuroimmunology*. – 1999. – Vol. 100, N 1-2. – P. 124–139.

242. Wang C.X. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury / C.X. Wang, A. Shuaib // *Progress in Neurobiology*. – 2002. – Vol. 67, N 2. – P. 161–172.

243. Wang J. Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intracerebral hemorrhage / J. Wang, S.E. Tsirka // *Neurocritical Care*. – 2005. – Vol. 3. – P. 77–85.

244. Wang J. Inflammation after intracerebral hemorrhage / J. Wang, S. Dore // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2007. – Vol. 27. – P. 894–908.
245. Wang J. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage / J. Wang, S.E. Tsirka // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1622–1633.
246. Wang J. Tuftsin fragment 1–3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage / J. Wang, S.E. Tsirka // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 613–618.
247. Wang X. Role of immune and inflammatory mediators in CNS injury / X. Wang, G.Z. Feuerstein // *Drug News & Perspectives*. – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 133–140.
248. Wasserman J.K. Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment / J.K. Wasserman, Xiaoping Zh., L.C. Schlichter // *Brain Research*. – 2007. – Vol. 1180. – P. 140-154.
249. Wen Y.D. Inflammatory mechanism in ischemic neuronal injury / Y.D. Wen, H.L. Zhang, Z.H. Qui // *Neuroscience Bulletin*. – 2006. – Vol. 22, N 3. – P. 171–182.
250. Xue M. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death / M. Xue, M.R. Del Bigio // *Neuroscience Letters*. – 2000. – Vol. 283. – P. 230–232.
251. Xue M. Intracortical hemorrhage injury in rats: relationship between blood fractions and brain cell death / M. Xue, M.R. Del Bigio // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1721–1727.
252. Yang Z. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury / Z. Yang, B. Zingarelli, C. Szabo // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, N 9. – P. 1019–1026.

253. Zaremba J. Contribution of tumor necrosis factor alpha to the pathogenesis of stroke / J. Zaremba // *Folia Morphologica (Warsz)*. – 2000. – Vol. 59, N 3. – P. 137–143.

254. Zheng Z. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications / Z. Zheng, M.A. Yenari // *Neurological Research*. – 2004. – Vol. 26. – P. 884–892.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член.кор.НАМНУ, проф. М. Р. Гжегоцький

« 5 »

2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Значення цитокинового профілю в розвитку запальної реакції при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Кость Андрій Степанович, Луцик Богдан Дмитрович, Лаповець Любов Євгенівна, Білобрин Марія Степанівна.
3. **Джерело інформації:** Кость А.С. Цитокиновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрин // Фізіологічний журнал. - 2010 - №1, том 56. – С. 87-90.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Гострі порушення мозкового кровообігу».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
Академік Академії Наук вищої школи України,
заслужений працівник освіти України,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



Регеда М.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член корп. АМНУ, проф. М. Р. Гжегоцький

« 5 »

2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Відмінність розвитку запальної відповіді між ішемічним та геморагічним мозковим інсультом в гострому періоді захворювання.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Кость Андрій Степанович, Луцик Богдан Дмитрович, Лаповець Любов Євгенівна.
3. **Джерело інформації:** Кость А.С. Запальна відповідь при різному характері мозкового інсульту в гострому періоді захворювання / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Том 5, № 3. – С. 215-219.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Лабораторна діагностика захворювань центральної нервової системи».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:

доктор медичних наук,

завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики

Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького

доц. Лаповець Л.Є.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
членкор АМНУ, проф. М. Р. Гжегоцький



« 5 » листопада 2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 **Пропозиція для впровадження:** Значення цитокінового профілю в розвитку запальної реакції при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом.
- 2 **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Кость Андрій Степанович, Луцик Богдан Дмитрович, Лаповець Любов Євгенівна, Білобрин Марія Степанівна.
3. **Джерело інформації:** Кость А.С. Цитокіновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрин // Фізіологічний журнал. - 2010 - №1, том 56. – С. 87-90.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра неврології та нейрохірургії.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Гострі порушення мозкового кровообігу».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:

доктор медичних наук,
завідувач кафедри неврології та нейрохірургії
Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького

Завідувач кафедри невропатології та
нейрохірургії Львівського національного
медичного університету
Паснок Анжеліка Володимирівна
доц. Паснок А.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Рівень маркерів запалення (ІЛ-6, ФНП- α, ІЛ-10, СРП) в крові у хворих із ішемічним інсультом
найменування пропозиції для впровадження
- кафедра клінічної лабораторної діагностики ЛНМУ імені Данила Галицького, 79059
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів¹
м.Львів, вул. Миколайчука 9, Кость А.С., Білобрин М.С., Луцик Б.Д., Лаповець Л.Є.
- Джерело інформації: журнал «Практична медицина» – №5, том XV, -2009. – С. 61-65.
назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²
- Впроваджено у II неврологічному відділенні КМКЛШМД м. Львова
найменування лікувально-профілактичного закладу
- Термін впровадження⁴ з 2010 р.
- Загальна кількість спостережень⁴ 52
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3) швидкість і об'єктивність діагностики і оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу

Показники ³	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Покращення оцінки динаміки неврологічного статусу	на 50 %	на 40 %
Покращення оцінки ступеня тяжкості клінічного перебігу	на 30 %	на 30 %

8. Зауваження, пропозиції⁴
" 5 " листопада 2010 р.

Відповідальний за впровадження

завідувач II неврологічним відділенням КМКЛШМД м. Львова
Прийшляк Галина Михайлівна
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище
завідувач відділення
голова ІІІ неврологічного відділення

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

² Заповнюється розробником

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Рівень маркерів запалення (ЛЛ-6, ФНП- α, ЛЛ-10, СРП, фібриногену, кількості лейкоцитів) найменування пропозиції для впровадження в крові у хворих із геморагічним інсультом
2. кафедра клінічної лабораторної діагностики ЛНМУ імені Данила Галицького, 79059 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів м. Львів, вул. Миколайчука 9, Кость А.С., Білобрин М.С., Луцик Б.Д., Лаповець Л.Є.
3. Джерело інформації: журнал «Лабораторна діагностика» – 2010. – №2, том 52. – С. 11-15. назва, рік видання методичних рекомендацій інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.
4. Впроваджено у II неврологічному відділенні КМКЛШМД м. Львова найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження⁴ з 2010 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 50
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п. 3) швидкість і об'єктивність діагностики і оцінки динаміки неврологічного статусу та ступеня тяжкості клінічного перебігу

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила ⁴
Покращення оцінки динаміки неврологічного статусу	на 50 %	на 40 %
Покращення оцінки ступеня тяжкості клінічного перебігу	на 30 %	на 30 %

8. Зауваження, пропозиції⁴
« 5 » травня 2010 р.

Відповідальний за впровадження

завідувач II неврологічним відділенням КМКЛШМД м. Львова

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище



¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я

² Заповнюється розробником

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку

⁴ В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
проф. І.Р. Мисула

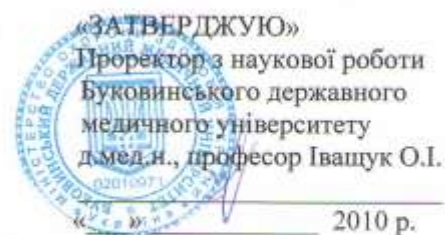
2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Значення цитокинового профілю в розвитку запальної реакції при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Кость Андрій Степанович, Луцик Богдан Дмитрович, Лаповець Любов Євгенівна, Білобрин Марія Степанівна.
3. **Джерело інформації:** Кость А.С. Цитокиновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрин // Фізіологічний журнал. - 2010 - №1, том 56. – С. 87-90.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** листопад-грудень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Запалення», «Порушення периферичного кровообігу».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
доктор медичних наук, професор

М.Р. Хара



2010 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Значення цитокінового профілю в розвитку запальної реакції при гострому порушенні мозкового кровообігу за ішемічним типом.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики.
Розроблювачі: Кость Андрій Степанович, Луцик Богдан Дмитрович, Лаповець Любов Євгенівна, Білобрин Марія Степанівна.
3. **Джерело інформації:** Кость А.С. Цитокіновий профіль у динаміці гострого періоду ішемічного інсульту / А.С. Кость, Б.Д. Луцик, Л.Є. Лаповець, М.С. Білобрин // Фізіологічний журнал. - 2010 - №1, том 56. – С. 87-90.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.
5. **Термін впровадження:** листопад-грудень 2010 р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Гострі порушення мозкового кровообігу».
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Буковинського державного медичного
університету

Ю.С. Роговий