

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© ТЫНТЕРОВА А.М., 2024

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.М. Тынтерова

Федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

Резюме

Целью исследования являлась оценка иммунологического статуса и корреляционных взаимоотношений цитокинов различных групп у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов основной группы с диагнозом ИИ и 20 пациентов контрольной группы, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. У всех пациентов были оценены коморбидная патология, когнитивные функции, демографические характеристики. У пациентов с ИИ оценивались подтип ИИ, функциональный статус с использованием индекса Бартел (BI), шкал Рэнкина (mRS) и Национального института здоровья (NIHSS), нейровизуализационные параметры. Лабораторная диагностика включала оценку сывороточных концентраций интерлейкинов, интерферонов, СХС- и СС-хемокинов, MIF, GM-CSF и TNF- α . Статистический анализ проводился с использованием языка программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

Результаты. Определен более высокий уровень IFN- γ , CXCL1, CCL23 у пациентов с ИИ. Корреляция CXCL1 была выявлена с параметрами BI, NIHSS, MoCA и размером очага; IL-6 — с BI, NIHSS, наличием сахарного диабета (СД) и избыточной массой тела; IFN- γ — с гиперлипидемией, BI и NIHSS. Уровень CCL23 был связан с mRS на 14-й день, наличием атеросклероза и атеротромботическим подтипом ИИ; концентрации CCL2 — с BI, наличием атеросклероза, лейкоареоза и гипертонической болезни; CXCL8 — с параметрами MoCA, NIHSS и наличием СД.

Заключение. Исследование уровня и дифференциальной экспрессии цитокинов у пациентов в остром периоде ИИ является актуальным направлением клинической медицины. Верификация цитокинов CXCL1, CXCL8, CCL23, CCL2, IL-6 и IFN- γ в качестве потенциальных биомаркеров тяжести, течения и исходов ИИ требует уточнения в рамках проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: ишемический инсульт, хемокины, IL-6, IFN- γ

Для цитирования: Тынтерова А.М. Иммунологический статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):24–31. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-24-31

Для корреспонденции: Тынтерова А.М., e-mail: antynterova@mail.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках проекта «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Информация об авторе

Тынтерова А.М., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

A.M. Tynterova

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract

The purpose of this study was to assess immunological status and correlations of cytokines of different groups in patients in the acute period of ischemic stroke (IS).

Material and methods. 80 patients with IS (treatment group) and 20 patients with cardiovascular diseases (control group) were examined. All patients were assessed for comorbidity, cognitive function and demographic characteristics. The following were assessed in patients with IS: IS subtype, functional status using Barthel Index (BI), Ranking scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), neuroimaging parameters. Laboratory diagnosis included assessment of serum concentrations of interleukins, interferons, CXC- and CC-chemokines, MIF, GM-CSF and TNF- α . Statistical analyses were performed using Python and its libraries Pandas and SciPy.

Results. Higher levels of IFN- γ , CXCL1, and CCL23 were determined in patients with IS. CXCL1 was found to correlate with BI, NIHSS, MoCA, foci size; IL-6 — with BI, NIHSS, presence of diabetes, overweight; IFN- γ — with hyperlipidemia, BI, NIHSS. CCL23 levels were associated with mRS at day 14, presence of atherosclerosis, atherothrombotic subtype of IS; CCL2 — with BI, presence of atherosclerosis, leukoaraiosis, and hypertension; CXCL8 — with MoCA, NIHSS, diabetes.

Conclusion. The research of the level and differential expression of cytokines in patients in the acute period of IS is an actual direction of clinical medicine. The verification of cytokines CXCL1, CXCL8, CCL23, CCL2, IL-6 and IFN- γ as potential biomarkers of severity, course and outcomes of AI requires clarification through further studies.

Keywords: ischemic stroke, chemokines, IL-6, IFN- γ

For citation: Tynterova A.M. Immunological status of patients in the acute period of ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):24–31. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-24-31

For correspondence: Tynterova A.M., e-mail: antynterova@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. This work was performed within the scope of the Agreement #FZWM-2020-0013, «Priority 2030» Program.

Information about author

Tynterova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Received 17.04.2024

Accepted 23.05.2024

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь; ИИ — ишемический инсульт; СД — сахарный диабет; ВІ — индекс Бартел (англ. ИМТ — индекс массы тела; Montreal Cognitive Assessment); mRS — Модифицированная шкала Рэнкина (англ. Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья (о англ. National Institutes of Health Stroke Scale).

Введение. Нейроиммунные процессы, опосредованные и регулируемые провоспалительными цитокинами и молекулами клеточной адгезии наряду с гемореологическими и гемостатическими механизмами являются ключевым моментом ишемического каскада в остром периоде церебрального инсульта [1]. На сегодняшний день имеется достаточный исследовательский опыт в области изучения роли интерлейкинов (IL), интерферонов (IFN), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), и фактора некроза опухоли (TNF- α) в регуляции ряда клеточных и иммунных механизмов в условиях гипоксии и ишемии. Наряду с этим в настоящее время все еще нет полного понимания патогенетического и прогностического значения провоспалительных хемокинов, активирующих и модулирующих ряд патологических процессов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) [2]. В ассоциации с развитием, течением и функциональным исходом острого ИИ, традиционно выделяют две основные группы хемокинов с различной структурой и биологическими свойствами — цитокины подсемейств CXC и CC (C — остаток цистеина, X — аминокислотный остаток, разделяющий цистеины) [3]. В качестве потенциальных биомаркеров острого периода ИИ из группы CXC — хемокинов рассматриваются Gro- α /CXCL1 и Gro- β /CXCL-2 (growth-regulated protein), IL-8/CXCL8 (interleukin-8), ENA-78/CXCL5 (epithelial neutrophil-activating protein 78) и GCP-2/CXCL6 (granulocyte chemotactic protein-2). Представителями CC-хемокинов, связанными с ИИ, являются MCP (monocyte chemotactic protein), MIP-1 α /CCL3 (macrophage inflammatory proteins 1 α), MIP-1d/CCL15 (macrophage inflammatory proteins 1d), RANTES/CCL5 (regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted) и MPIF-1/CCL23 (myeloid progenitor inhibitory factor 1) [4, 5]. Помимо исследования роли цитокинов различных групп в патогенезе ИИ,

интересным и перспективным направлением остается изучение изменений уровня провоспалительных цитокинов на фоне нозологий, которые расцениваются как основные коморбидные заболевания у пациентов с ИИ.

Цель исследования: оценить иммунологический статус и взаимоотношения цитокинов различных групп у пациентов в остром периоде ИИ.

Материал и методы. Данное когортное исследование проводилось с мая 2021 по ноябрь 2023 г. на базе сосудистого центра ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи». В исследование были включены 100 пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. В 1-ю (основную) группу вошло 80 пациентов с диагнозом «ишемический инсульт в каротидном бассейне, острейший период», установленным на основании клинико-диагностических методов в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 20 пациентов соответствующей возрастной категории, обратившихся на амбулаторный прием к врачу-терапевту без указания на инсульт в анамнезе, имеющих следующие заболевания: ГБ (I11.90), сахарный диабет (E10–E11), хроническая ишемия мозга (I67.8), атеросклероз БЦА (I67.2), фибрилляция и трепетание предсердий (I48). Сбор анамнеза включал оценку демографических параметров, наличие сердечно-сосудистых факторов риска развития ИИ, оценку коморбидной патологии, когнитивного снижения с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA)). С целью верификации подтипа ИИ в основной группе согласно критериям TOAST были проведены стандартизированные методы обследования: дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниальная доплерография; электрокардиограмма в 12 отведениях; биохимический анализ крови; коагулограмма; липидограмма; бесконтрастная КТ или МРТ головного мозга. Неустановленный подтип ИИ верифицировался у пациентов при наличии двух потенциальных причин развития ишемии — фибрилляции предсердий и ипсилатерального стеноза сонной артерии > 50%.

Оценку функционального статуса проводили при поступлении пациента в стационар и на 14-й день госпитализации. Повседневную активность

пациента оценивали с использованием индекса Бартел (Barthel Index (BI)). Для оценки независимости пациента применялась модифицированная шкала Рэнкина (the Modified Rankin Scale (mRS)). Тяжесть инсульта оценивалась в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). Оценка начальных ишемических изменений в бассейне средней мозговой артерии осуществлялась по данным КТ (компьютерный томограф DiscoveriCT 750HD 64-срезовый) с использованием шкалы ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score). Оценка локализации инсульта, степени лейкоареоза (визуальная шкала Fazekas), размера очага осуществлялась по данным МРТ (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T) с применением следующего протокола сканирования: (DWI), T2* (hemo), T2 Flair, T1-ВИ режимы. Лабораторная диагностика проводилась в течение 24–48 ч от дебюта заболевания и включала оценку концентраций цитокинов в плазме крови. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, “Bio-Rad”, США) с использованием коммерческих тест-систем (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, “Bio-Rad”, США). Оценивались концентрации интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-16); интерферона-γ (IFN-γ); СХС-хемокинов (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2, ENA-78/CXCL5, GCP-2/CXCL6); СС-хемокинов (MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MIP-1d/CCL15, MIP-1/CCL23); колониестимулирующего фактора (GM-CSF); фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), и TNF-α.

Критериями включения являлись клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт в каротидном бассейне, острейший период»; возраст от 50 до 80 лет, балл по NIHSS ≤ 15. Критерии исключения включали существование ранее неврологическое и психиатрическое заболевание, затрудняющее неврологическую и функциональную оценку; декомпенсацию коморбидных состояний; транзиторную ишемическую атаку, инсульт в вертебробазилярном бассейне, грубую моторную и/или сенсорную афазию.

Для статистической обработки данных применялся стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy. Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели описывали с помощью средних арифметических величин/стандартных отклонений ($M \pm \sigma$) и медианы/нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Сравнительная статистика проводилась с помощью дисперсионного теста ANOVA и непараметрического критерия Уилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки связи параметров с показателями лабораторной

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Показатели	1-я группа, n = 80	2-я группа, n = 20	p
Демографические показатели, n (%), M ± σ			
Женщины	46 (57,5)	10 (50,0)	0,545
Мужчины	34 (42,5)	10 (50,0)	0,545
Средний возраст, годы	66,71 ± 5,3	67,17 ± 5,2	0,728
Коморбидная патология, n (%), M ± σ (баллы)			
Гиперлипидемия	40 (50,0)	9 (45,0)	0,689
Сахарный диабет 2-го типа	12 (15,0)	4 (20,0)	0,585
Гипертоническая болезнь	41 (51,25)	11 (55,0)	0,764
ИМТ	27,84 ± 3,5	28,35 ± 4,9	0,593
Атеросклероз (> 50%)	36 (45,0)*	2 (10,0)	0,0039
Параметры нейровизуализации, n (%)			
Лейкоареоз (Fazekas 1–3)	29 (36,25)	10 (50,0)	0,259
Когнитивные функции, M ± σ (баллы)			
MoCA	22,44 ± 2,8*	24,55 ± 2,2	0,0023

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ИМТ — индекс массы тела; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment).

Table 1

Main characteristics of patients

Parameters	Group 1, n = 80	Group 1, n = 20	p
Demographic characteristics, n (%), M ± σ			
Women	46 (57,5)	10 (50,0)	0,545
Men	34 (42,5)	10 (50,0)	0,545
Mean age, years	66.71 ± 5.3	67.17 ± 5.2	0,728
Comorbid pathology, n (%)			
Hyperlipidemia	40 (50,0)	9 (45,0)	0,689
Diabetes	12 (15,0)	4 (20,0)	0,585
Hypertonic disease	41 (51,25)	11 (55,0)	0,764
BMI	27.84 ± 3.5	28.35 ± 4.9	0,593
Atherosclerosis (> 50%)	36 (45,0)*	2 (10,0)	0,0039
Neuroimaging parameters, n (%)			
Leukoaraiosis (Fazekas 1–3)	29 (36,25)	10 (50,0)	0,259
Cognitive functions, M ± σ (points)			
MoCA	22.44 ± 2.8*	24.55 ± 2.2	0,0023

Note: * — statistically significant differences between groups ($p < 0.05$); BMI — Body Mass Index; MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

диагностики вычисляли коэффициент корреляции (r) методами Фехнера, Пирсона и Спирмена. Наличие корреляции между величинами подтверждалось, если коэффициент превышал пороговое значение по модулю 0,2. Значимость показателя «r» статистически подтверждали при помощи вычисления p-значения ($p < 0,05$).

Результаты. У пациентов были верифицированы следующие демографические, клинические и нейровизуализационные признаки (табл. 1).

У пациентов основной группы было выявлено значимое превалирование пациентов с атеросклерозом ($p = 0,0039$) и когнитивной дисфункцией ($p = 0,0023$). Статистически значимых отличий по другим признакам между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

На момент поступления все пациенты с ИИ имели умеренные показатели тяжести инсульта по NIHSS,

Таблица 2

Клинико-функциональные характеристики пациентов с церебральным ишемическим инсультом

Показатели			
Параметры нейровизуализации, n (%)			
ASPECTS, M ± σ (баллы)	8,75 ± 1,8		
ИИ в правой гемисфере, n (%)	33 (41,3)		
ИИ в левой гемисфере, n (%)	47 (58,7)		
Размер очага, M ± σ, мм	22 [5; 36]		
Подтип ИИ, n (%)			
Кардиоэмболический ИИ	30 (37,5)		
Лакунарный ИИ	14 (17,5)		
Атеротромботический ИИ	32 (40,0)		
ИИ неустановленной этиологии	4 (5,0)		
Клинические шкалы, баллы, Me [Q1; Q3]			
	1-й день	14-й день	p
NIHSS	7 [3; 13]	3,5 [0; 7]	< 0,001
BI	75 [55; 85]	83 [70; 100]	< 0,001
mRS	2 [0; 4]	1,25 [0; 4]	0,001

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ИИ — ишемический инсульт; BI — индекс Бартелл; mRS — модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья.

Table 2

Clinical and functional characteristics of patients with cerebral ischemic stroke

Parameters			
Neuroimaging parameters, n (%)			
ASPECTS, points, M ± σ	8.75 ± 1.8		
Right hemisphere, n (%)	33 (41.3)		
Left hemisphere, n (%)	47 (58.7)		
Lesion size, M ± σ, mm	22 [5; 36]		
Type of ischemic stroke, n (%)			
IS (cardioembolic)	30 (37.5)		
IS (lacunar)	14 (17.5)		
IS (atherothrombotic)	32 (40.0)		
IS of undetermined etiology	4 (5.0)		
Clinical scales (points), Me [Q1; Q3]			
	1st day	14th day	P
NIHSS	7 [3; 13]	3.5 [0; 7]	< 0.001
BI	75 [55; 85]	83 [70; 100]	< 0.001
mRS	2 [0; 4]	1.25 [0; 4]	0.001

Note: * — statistically significant differences between groups (p < 0.05); BI — Barthel Index; IS — Ischemic stroke; mRS — Modified Rankin scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

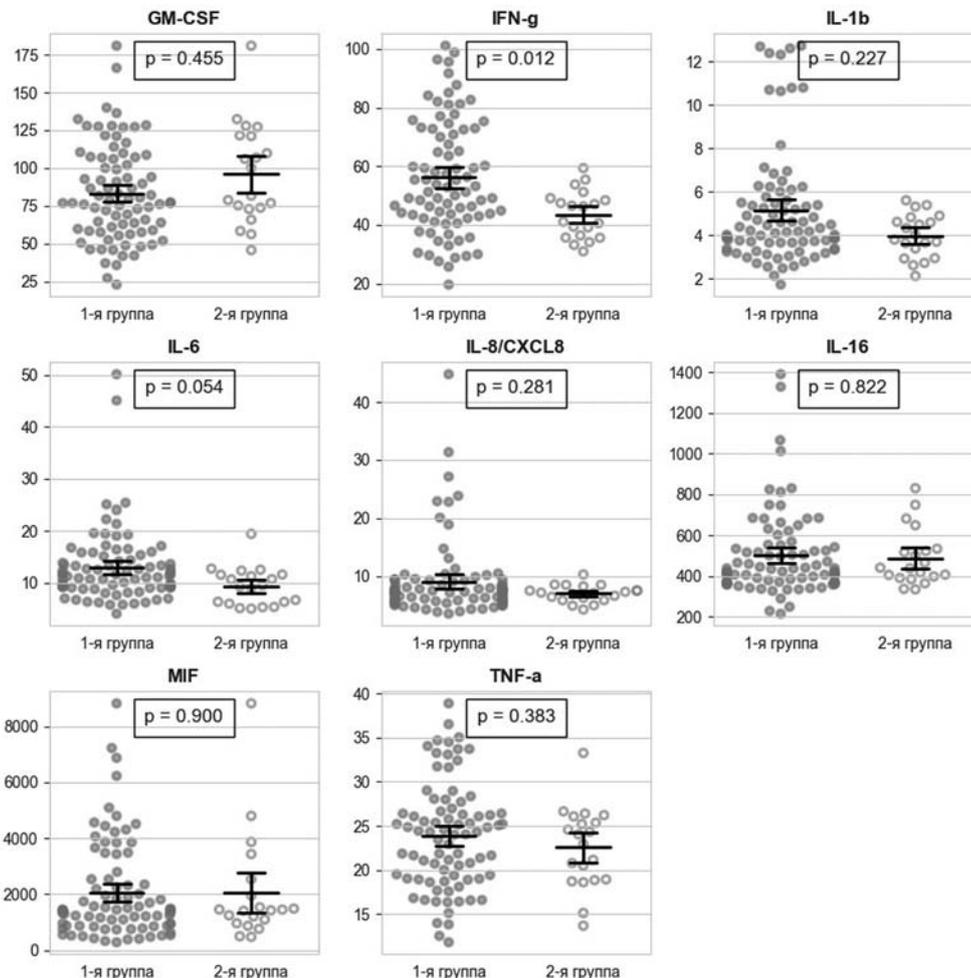


Рис. 1. Показатели сывороточных концентраций IFN-γ, GM-CSF, TNF-α, MIF и интерлейкинов у пациентов основной и контрольной групп

Fig. 1. Indicators of serum concentrations of IFN-γ, GM-CSF, TNF-α, MIF and interleukins in patients of the main and control groups

ограничения в самообслуживании по ВІ и нарушения жизнедеятельности по шкале mRS. Повторный ИИ был верифицирован у 17 (21,25%) пациентов. Тромболитическая терапия не проводилась в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна. Летальных исходов в настоящем исследовании зарегистрировано не было.

Анализ динамики показателей основных клинических шкал выявил статистически значимое ($p < 0,001$, $p = 0,001$) повышение показателей ВІ, снижение NIHSS и mRS после проведенной базисной терапии и раннего восстановительного лечения на 14-й день госпитализации (табл. 2).

При оценке сывороточных концентраций интерлейкинов, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α и MIF у пациентов обеих групп статистически значимое повышение было отмечено в отношении IFN- γ у пациентов с ИИ (рис. 1).

Оценка сывороточных концентраций хемокинов подсемейств CXC, лигандами рецепторов CXCR5/CXCR6 (ENA-78/CXCL5) и CXCR2 (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2, GCP-2/CXCL6) выявила более высокую концентрацию хемокина Gro-a/CXCL1

у пациентов с ИИ в сравнении с больными контрольной группы. При оценке сывороточных концентраций хемокинов подсемейства CC лигандами рецепторов CCR1/CCR2 (MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MIP-1d/CCL15, MPIF-1/CCL23) было выявлено значимое повышение концентрации хемокина MPIF-1/CCL23 в группе пациентов с ИИ (рис. 2).

При исследовании корреляционных взаимоотношений концентраций цитокинов различных групп с функциональными и клиническими показателями в основной группе пациентов были установлены связи различной силы и направленности для IL-6, IL-8/CXCL8, IFN- γ , Gro-a/CXCL1, MCP-1/CCL2 и MPIF-1/CCL23 (рис. 3).

Значимая отрицательная корреляция Gro-a/CXCL1 была выявлена с параметрами исходного ВІ ($r = -0,335$, $p = 0,0004$) и MoCA ($r = -0,275$, $p < 0,0001$), положительная корреляция — с NIHSS на 1-й и 14-й дни ($r = 0,314$, $p < 0,0001$; $r = 0,274$, $p = 0,01$) и разметом очага ($r = 0,246$, $p < 0,0001$). Уровень IL-6 был связан с параметрами ВІ при поступлении ($r = -0,345$, $p = 0,007$), ИМТ ($r = 0,308$, $p = 0,003$), наличием сахарного диабета ($r = 0,341$, $p = 0,004$) и NIHSS на 1-й и 14-й дни ($r = 0,314$,

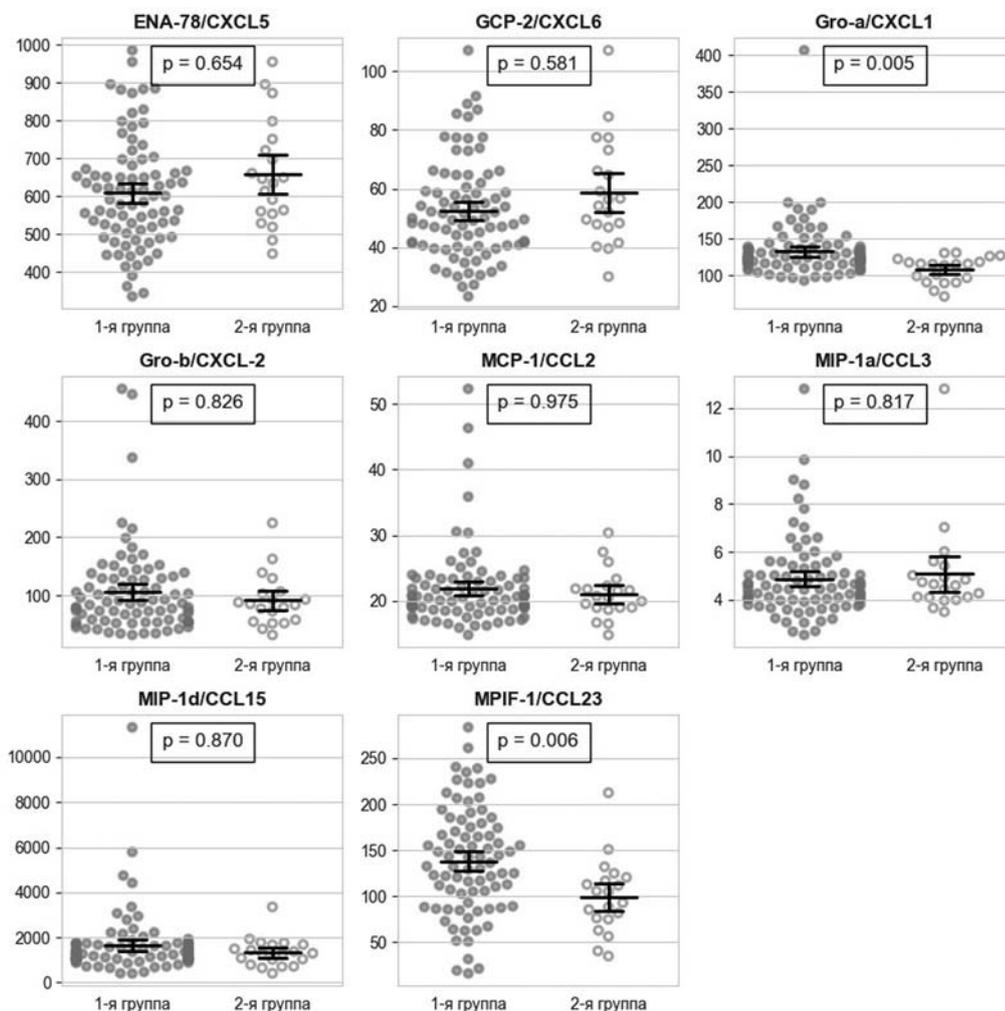


Рис. 2. Показатели сывороточных концентраций CXC- и CC-хемокинов у пациентов основной и контрольной групп
Fig. 2. Indicators of serum concentrations of CXC- and CC-chemokines in patients of the main and control groups

$p < 0,0001$, $r = 0,424$, $p = 0,008$). Оценка взаимосвязи уровня IFN- γ выявила корреляцию с параметрами гиперлипидемии ($r = 0,341$, $p < 0,0001$), BI ($r = -0,345$, $p = 0,0003$) и NIHSS ($r = 0,214$, $p < 0,0001$, $r = 0,204$, $p = 0,03$) на 1-й и 14-й дни. Уровень MIP1-1/CCL23 был связан с параметрами mRS на 14-й день ($r = 0,308$, $p = 0,01$), наличием атеросклероза ($r = 0,288$, $p = 0,004$) и атеротромботическим подтипом ИИ ($r = 0,441$, $p = 0,006$). Концентрация MCP-1/CCL2 коррелировала с наличием атеросклероза ($r = 0,441$, $p < 0,0001$), лейкоареоза ($r = 0,214$, $p < 0,0001$), гипертонической болезни ($r = 0,411$, $p < 0,0001$) и BI при поступлении ($r = -0,305$, $p = 0,034$). Корреляция IL-8/CXCL8 была выявлена с параметрами MoCA ($r = -0,254$, $p = 0,0004$), исходным показателем NIHSS ($r = 0,414$, $p < 0,0001$) и наличием сахарного диабета ($r = 0,341$, $p < 0,0001$).

Обсуждение. Суммируя полученные результаты, в качестве основных иммунологических показателей, непосредственно ассоциированных с ИИ, можно выделить лиганды рецепторов CXCR2 (Gro-a/CXCL1), CXCR1/CXCR2 (IL-8/CXCL8), CCR1(MIP1-1/CCL23), CCR2 (MCP-1/CCL2), IL-6 и IFN- γ . В экспериментальных и клинических

исследованиях последних лет отражена взаимосвязь повышения уровня CXCL1 в острой фазе ИИ с объемом очагов ишемии и тяжестью ИИ, что сопоставимо с выявленной статистически значимой экспрессией CXCL1 в плазме пациентов с ИИ и корреляцией концентрации CXCL1 с размерами очагов, параметрами NIHSS и BI [6, 7]. В настоящем исследовании определена взаимосвязь экспрессии IL-8 с исходными показателями NIHSS, что согласуется с данными немногочисленных работ, также демонстрирующими положительную корреляцию тяжести инсульта и степени инвалидизации с выработкой IL-8 [8, 9].

Связь исходной концентрации CCL23 с параметром mRS на 14-й день госпитализации позволяет рассматривать данный хемокин в качестве инструмента прогнозирования функционального исхода у пациентов с ИИ, что согласуется с данными, в которых отмечена корреляция экспрессии MIP1-1/CCL23 с уровнями NIHSS, BI и mRS у пациентов, перенесших инсульт [10]. Влияние повышения уровня IFN- γ на показатели NIHSS и BI на 1-й и 14-й дни госпитализации и корреляция с наличием гиперхолестеринемии связаны с основными механизмами действия IFN- γ — активацией нейровоспаления и снижением

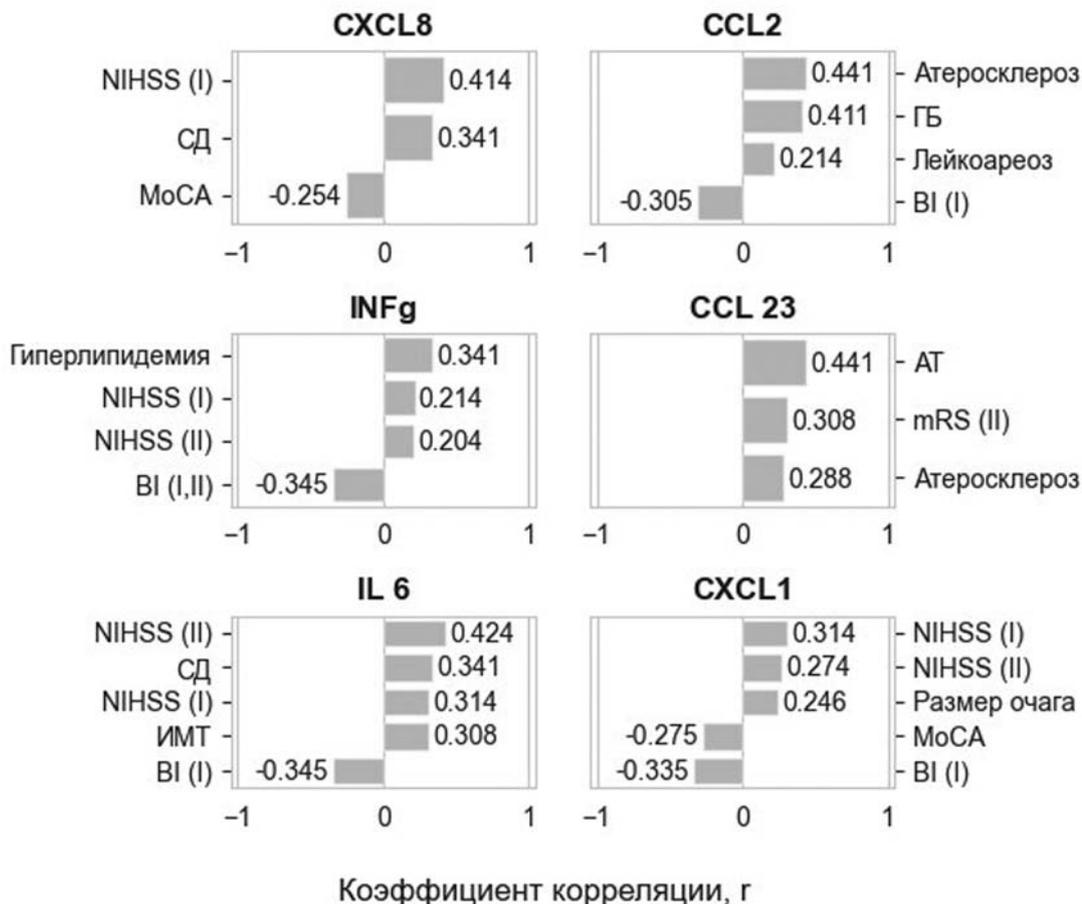


Рис. 3. Корреляция цитокинов (пг/мл) с показателями клинико-функционального статуса пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Примечания: АТ — атеротромботический подтип ИИ; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; I, II — показатели клинических шкал на 1-й и 14-й дни госпитализации

Fig. 3. Correlation of cytokines (pg/ml) with indicators of the clinical and functional status of patients in the acute period of ischemic stroke

экспрессии липопротеиновых рецепторов с последующим нарушением липидного обмена [11, 12]. Роль IL-6 в поддержании нейрогенного воспаления, преимущественно за счет индуцирования выработки «острофазных белков» и TNF- α в условиях ишемически-гипоксического повреждения сопоставима с результатами корреляционного анализа, отражающими прямую взаимосвязь уровня IL-6 с показателями NIHSS [13, 14]. Результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют повышение CCL2 в нейронах, астроцитах, микроглии и эндотелиальных клетках в течение 1-х суток после церебральной ишемии и взаимосвязь экспрессии CCL2 с ближайшими и отдаленными исходами ИИ, что совпадает с результатами, отражающими корреляцию уровня CCL2 и VI [15]. Связь повышения CCL2 с уровнем атеросклероза также сопоставима с результатами работ, посвященных изучению роли CCL2 в патогенезе атеросклеротического процесса, и развитием местного воспаления сосудистого эндотелия, что является ключевым фактором развития атеросклероза, повышением уязвимости и нестабильности атеросклеротических бляшек [16–18]. Также уровень CCL2 под действием ангиотензина II повышается у пациентов с артериальной гипертензией и коррелирует со степенью поражения органов-мишеней при артериальной гипертонии, что также согласуется с текущими результатами, отражающими прямую связь экспрессии CCL2 с наличием гипертонической болезни [19]. В отличие от CCL2, роль которого в развитии и прогрессировании атеросклероза сформулирована и доказана в многочисленных исследованиях, участие хемокина CCL23 в процессах атерогенеза остается дискуссионным. Результаты, демонстрирующие значимую корреляцию CCL23 с наличием атеросклероза и атеротромботическим подтипом ИИ не нашли подтверждения в научных публикациях, посвященных данной тематике. Возможный атерогенный эффект CCL23 связан с регуляцией данным цитокином хемотаксиса и адгезии моноцитов к эндотелию сосудов, однако данное предположение требует уточнения в рамках проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Роль IL-6 в патогенезе метаболических нарушений связана с его плеiotропным действием как на иммунорегуляцию, так и на неиммунные события в различных клетках и тканях. В настоящем исследовании прослеживается четкая взаимосвязь между повышением уровня IL-6 и наличием у пациентов сахарного диабета 2-го типа и ожирения/предожирения. Одним из объяснений повышения IL-6 у пациентов с избыточной массой тела является непосредственное продуцирование IL-6 адипоцитами и высвобождение его из жировой ткани [20]. Ряд авторов демонстрирует повышение концентрации IL-6 у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, а также корреляцию экспрессии IL-6 со снижением скорости инсулин-стимулированного поглощения глюкозы у инсулинорезистентных пациентов и прогрессирующей потерей массы клеток островкового аппарата поджелудочной железы [21].

Однако причинно-следственная связь повышения IL-6 у пациентов с сахарным диабетом и ожирением и роль его в патогенезе метаболических нарушений до сих пор остается неясной и требует уточнения. Связь повышения концентраций Gro- α /CXCL1, IL-8/CXCL8 и MCP-1/CCL2 со снижением показателя MoSA и наличием лейкоареоза демонстрирует значимость данных хемокинов в качестве биомаркеров когнитивной дисфункции, что отражено в многочисленных исследованиях, посвященных изучению участия CXCL1, IL-8/CXCL8 и CCL2 в механизмах регуляции нейрогенеза, работы астроглии, олигодендроглии и микроглии [22, 23].

Ограничения. Основным ограничением явилась недостаточная выборка пациентов, что было обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики и исключением из регистрационных данных пациентов с тяжелым инсультом.

Заключение. Исследование уровня и дифференциальной экспрессии цитокинов различных групп у пациентов в остром периоде инсульта является актуальным и перспективным направлением современной клинической медицины. Несмотря на полученные результаты, верификация цитокинов Gro- α /CXCL1, IL-8/CXCL8, MIP1-1/CCL23, MCP-1/CCL2, IL-6 и IFN- γ в качестве потенциальных биомаркеров тяжести, течения и исходов ИИ требует уточнения в рамках проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках проекта «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

Этический комитет и информированное согласие. Данное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (протокол № 2 от 27.04.2021). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Institutional Review Board Statement. The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Center for Clinical Research of Kant Baltic Federal University (Protocol № 2 of April 27, 2021). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bai M., Sun R., Cao B., Feng J., Wang J. Monocyte-related cytokines/chemokines in cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(12):3693–3712. DOI: 10.1111/cns.14368
2. Прилуцкая И.А., Крюк Ю.Я. Уровни фактора некроза опухолей α у больных ишемическим инсультом. *Медицинская иммунология.* 2019;21(4):755–764. [Prilutskaya I.A., Kryuk Yu.Ya. Levels of tumor necrosis factor alpha in patients with ischemic stroke. *Medical Immunology.* 2019;21(4):755–764. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-755-764
3. Hughes C.E., Nibbs R.J.B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J.* 2018;285(16):2944–2971. DOI: 10.1111/febs.14466
4. Amin M., Vakilian A., Mahmoodi M.H., Hassanshahi G., Falahati-Pour S.K., Dolatabadi M.R., Nadimi A.E. Circulatory Levels of C-X-C Motif Chemokine Ligands 1, 9, and 10 Are Elevated in

- Patients with Ischemic Stroke. *Eurasian J Med.* 2017;49(2):92–96. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2017
5. Mirabelli-Badenier M., Braunersreuther V., Viviani G.L., Dallegri F., Quercioli A., Veneselli E. et al. CC and CXC chemokines are pivotal mediators of cerebral injury in ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2011;105(3):409–20. DOI: 10.1160/TH10-10-0662
 6. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119 (12 вып. 2):73–80. [Evezelman M.A., Mityaeva E.V., Lashkhiia I.B., Kamchatnov P.R. Acute cerebral ischemia and inflammation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119 (12 вып. 2):73–80. (In Russ.)]. DOI:10.17116/jnevro201911912273
 7. Zhu W., Nan Y., Wang S., Liu W. Bioinformatics Analysis of Gene Expression Profiles of Sex Differences in Ischemic Stroke. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2478453. DOI: 10.1155/2019/2478453
 8. Shaheen H.A., Daker L.I., Abbass M.M., Abd E.I. Fattah A.A. The relationship between the severity of disability and serum IL-8 in acute ischemic stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):26. DOI: 10.1186/s41983-018-0025-z
 9. Глуценкова Н.В., Саркисян О.Г., Гончарова З.А. Злокачественный ишемический инсульт: клинические и биохимические особенности диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(2):35–45. [Gluschenkova N.V. Sarkisian O.G., Goncharova Z.A. Malignant ischemic stroke: clinical and biochemical features of diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(2):35–45. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45
 10. Simats A., Garcia-Berrocoso T., Penalba A., Giralt D., Llovera G., Jiang Y. et al. CCL23: a new CC chemokine involved in human brain damage. *J Intern Med.* 2018;283(5):461–475. DOI: 10.1111/joim.12738
 11. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6454. DOI: 10.3390/ijms21186454
 12. Масляков В.В., Павлова О.Н., Федотова Н.Н., Абакумова Ю.В. Особенности изменений показателей иммунного статуса при ишемическом инсульте в остром периоде с учетом гендерных различий. *Российский иммунологический журнал.* 2020;23(1):51–60. [Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Fedotova N.N., Abakumova Yu.V. Gender-related immune status in ischemic stroke. *Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal.* 2020;23(1):51–60. (In Russ.)]. DOI: 10.46235/1028-7221-006-GIS
 13. Chen H.J., Tas S.W., de Winther M.P.J. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190459. DOI:10.1084/jem.20190459
 14. Zhu H., Zhang Y., Zhong Y., Ye. Y., Hu X., Gu L., Xiong X. Inflammation-Mediated Angiogenesis in Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:652647. DOI:10.3389/fncel.2021.652647
 15. Geng H., Chen L., Tang J., Chen Y., Wang L. The Role of CCL2/CCR2 Axis in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury and Treatment: From Animal Experiments to Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3485. DOI: 10.3390/ijms23073485
 16. Zafar A., Farooqui M., Ikram A., Suriya S., Kempuraj D., Khan M. et al. Cytokines, brain proteins, and growth factors in acute stroke patients: A pilot study. *Surg. Neurol. Int.* 2021;12:366. DOI: 10.25259/SNI_569_2021.
 17. Marchini T., Mitre L., Wolf D. Inflammatory cell recruitment in cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:635527. DOI: 10.3389/fcell.2021.635527
 18. Zhang H., Yang K., Chen F., Liu Q., Ni J., Cao W. et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: Pathogenesis and clinical implications. *Front Immunol.* 2022;13:975367. DOI: 10.3389/fimmu.2022.975367
 19. Mikolajczyk T., Szczepaniak P., Vidler F., Maffia P., Graham G., Guzik T. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107799. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107799
 20. Тополянская С.В. Роль интерлейкина-6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. *Клиницист.* 2020;14(3–4):10–17. [Topolyanskaya S.V. Interleukin-6 in aging and age-related diseases. *The Clinician.* 2020;14(3–4):10–17 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
 21. Bowker N., Shah R.L., Sharp S.J., Luan J., Stewart I.D., Wheeler E. et al. Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. *EBioMedicine.* 2020;61:103062. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103062
 22. Lee W.J., Liao Y.C., Wang Y.F., Lin I.F., Wang S.J., Fuh J.L. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-year Follow-up Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):1280. DOI: 10.1038/s41598-018-19807-y
 23. Korbecki J., Gąssowska-Dobrowolska M., Wójcik J., Szatkowska I., Barezak K., Chlubek M., Baranowska-Bosiacka I. The Importance of CXCL1 in Physiology and Noncancerous Diseases of Bone, Bone Marrow, Muscle and the Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4205. DOI: 10.3390/ijms23084205