

ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, У ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДЯЩИХ РЕАБИЛИТАЦИЮ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.Р. Гасанбекова, И.П. Ястребцева, И.К. Томилова, Е.Л. Алексахина, И.В. Абрамова, О.М. Павлова

Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Резюме

Обоснование. Воспалительные изменения в стенке сосудов играют важную роль в прогрессировании атеросклероза сосудов головного мозга и возникновении его осложнений, в том числе инсульта. Влияние транскраниальной микрополяризации и методов вторичной профилактики инсульта на развивающиеся в остром периоде острой мозговой катастрофы воспалительные изменения крови до конца не изучено.

Цель исследования: оценить изменение показателей крови, отражающих воспалительные изменения, у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий, включающих транскраниальную микрополяризацию и меры вторичной профилактики.

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст 59,50 [54,50; 64,50]). Пациенты разделены на 2 группы. В 1-й группе применялась транскраниальная микрополяризация (46 чел., 59,0%), во 2-й — не применялась (32 чел., 41,0%). Всем пациентам перед началом курса реабилитации и после его завершения определялось содержание в крови С-реактивного белка, фибриногена, гликопротеина sCD40L, гомоцистеина и мочевой кислоты.

Результаты. Уровень С-реактивного белка, фибриногена и мочевой кислоты у пациентов за курс реабилитации существенно не менялся, а уровень гликопротеина sCD40L превышал нормативные значения до и после курса, снижаясь в ходе лечения у больных 1-й группы ($p = 0,027$). Концентрация гомоцистеина крови на протяжении курса реабилитации находилась в пределах референсных показателей, уменьшаясь у пациентов 1-й группы ($p = 0,004$). Выявлена дозозависимая сопряженность между приемом аторвастатина и снижением уровней мочевой кислоты, С-реактивного белка и фибриногена.

Заключение. Курс реабилитации с применением транскраниальной микрополяризации у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта сопровождается снижением уровня гликопротеина sCD40L и гомоцистеина крови. Агрессивная терапия статинами сопровождается улучшением показателей С-реактивного белка, фибриногена и мочевой кислоты крови.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транскраниальная микрополяризация, С-реактивный белок; гомоцистеин, sCD40L, мочевая кислота; фибриноген

Для цитирования: Гасанбекова А.Р., Ястребцева И.П., Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Абрамова И.В., Павлова О.М. Показатели крови, отражающие воспалительные изменения, у пациентов, проходящих реабилитацию в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):32–40. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-32-40

Для корреспонденции: Гасанбекова А.Р., e-mail: gasanbekova.a@internet.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование за счет средств по приносящей доход деятельности бюджета ФГБОУ ВО Ивановского государственного медицинского университета Минздрава России в рамках проведения диссертационной работы.

Информация об авторах

Гасанбекова А.Р., <https://orcid.org/0000-0001-5053-3305>; e-mail: gasanbekova.a@internet.ru

Ястребцева И.П., <https://orcid.org/0000-0002-3429-9640>; e-mail: ip.2007@mail.ru

Томилова И.К., <https://orcid.org/0000-0002-3692-4884>; e-mail: tomilovaivanovo@mail.ru

Алексахина Е.Л., <https://orcid.org/0000-0001-5265-6974>; e-mail: alexakhina2013@yandex.ru

Абрамова И.В., <https://orcid.org/0000-0002-2813-9907>; e-mail: vivataiv@mail.ru

Павлова О.М., <https://orcid.org/0000-0002-2576-4184>; e-mail: pavlovaolga-ivanovo@mail.ru

BLOOD INDICES REFLECTING INFLAMMATORY CHANGES IN PATIENTS UNDERGOING REHABILITATION IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

A.R. Gasanbekova, I.P. Jastrebcova, I.K. Tomilova, E.L. Aleksahina, I.V. Abramova, O.M. Pavlova

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

Abstract

Background. Inflammatory changes in the vascular wall play an important role in the progression of cerebral atherosclerosis and the occurrence of its complications, including stroke. The influence of transcranial direct current stimulation and methods of secondary prevention of stroke on the inflammatory changes in the blood that develop in the acute period of acute cerebral catastrophe has not been fully studied.

Objective: to evaluate changes in blood parameters reflecting inflammatory changes in patients in the early recovery period of ischemic stroke against the background of complex rehabilitation measures, including transcranial direct current stimulation and secondary prevention measures.

Material and methods. 78 patients in the early recovery period of ischemic stroke aged from 42 to 75 years (average age 59.50 [54.50; 64.50]) were examined. Patients are divided into 2 groups: 1 — transcranial direct current stimulation was used (46 people, 59.0%), 2 — it was not used (32 people, 41.0%). In all patients, before starting the rehabilitation course and after its completion, the blood levels of C-reactive protein, fibrinogen, glycoprotein sCD40L, homocysteine and uric acid were determined.

Results. The level of C-reactive protein, fibrinogen and uric acid in patients during the rehabilitation course did not change significantly, and the glycoprotein sCD40L exceeded the normative values before and after the course, decreasing during treatment in patients of group 1 ($p = 0.027$). The blood homocysteine concentration during the rehabilitation course was within the reference values, decreasing in patients of group 1 ($p = 0.004$). A statistical analysis revealed a dose-dependent relationship between taking atorvastatin and a decrease in the levels of uric acid, C-reactive protein and fibrinogen.

Conclusion. A course of rehabilitation using transcranial direct current stimulation in patients in the early recovery period of stroke is accompanied by a decrease in the level of glycoprotein sCD40L and blood homocysteine. Aggressive treatment with statins is accompanied by improvements in blood C-reactive protein, fibrinogen and uric acid levels.

Key words: ischemic stroke, transcranial direct current stimulation, C-reactive protein, homocysteine, sCD40L, uric acid, fibrinogen

For citation: Gasanbekova A.R., Jastrebeceva I.P., Tomilova I.K., Aleksahina E.L., Abramova I.V., Pavlova O.M. Blood indices reflecting inflammatory changes in patients undergoing rehabilitation in the early recovery period of ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):32–40. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-32-40

For correspondence: Gasanbekova A.R., e-mail: gasanbekova.a@internet.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was done without sponsorship.

Information about authors

Gasanbekova A.R., <https://orcid.org/0000-0001-5053-3305>; e-mail: gasanbekova.a@internet.ru

Jastrebeceva I.P., <https://orcid.org/0000-0002-3429-9640>; e-mail: ip.2007@mail.ru

Tomilova I.K., <https://orcid.org/0000-0002-3692-4884>; e-mail: tomilovaivanovo@mail.ru

Aleksahina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-5265-6974>; e-mail: alexakhina2013@yandex.ru

Abramova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-2813-9907>; e-mail: vivataiv@mail.ru

Pavlova O.M., <https://orcid.org/0000-0002-2576-4184>; e-mail: pavlovaolga-ivanovo@mail.ru

Received 24.11.2023
Accepted 17.04.2024

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок; ТКМП — транскраниальная микрополяризация; ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации; NIHSS — the National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта национального института здоровья; TOAST — the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, исследование Org 10172 для лечения острого инсульта.

Введение. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 400 тысяч случаев инсульта, причем лишь 8–10% из них оказываются относительно легкими и заканчиваются восстановлением нарушенных функций в первые три недели заболевания [1]. Воспалительный процесс, характеризующийся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, образованием цитокинов и факторов роста, активацией комплемента, образованием других противовоспалительных медиаторов, таких как окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), играет важную роль в прогрессировании атеросклероза сосудов головного мозга и возникновении его осложнений, в том числе инсульта [2–3]. Одним из методов реабилитации пациентов с ишемическим инсультом

(ИИ) является воздействие постоянным током малой силы на определенные участки головного мозга — транскраниальная микрополяризация (ТКМП). По данным литературы, ТКМП улучшает двигательные и когнитивные функции, речь, снижает тревогу и депрессию, повышает качество жизни и мотивацию пациентов на реабилитацию [4–6]. Влияние ТКМП на воспалительные изменения крови до конца не изучено. Имеются данные о положительном действии ТКМП на уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с дисфагией после перенесенного ИИ [7], на уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , -6 и -10) и ФНО- α (фактора некроза опухоли α) в периферической крови у пациентов с хроническим болевым синдромом [8]. Статины могут также оказывать противовоспалительное действие у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, уменьшая степень воспаления в атеросклеротической бляшке [9].

Цель исследования — оценить показатели крови, отражающие воспалительные изменения у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий, включающих транскраниальную микрополяризацию и меры вторичной профилактики.

Таблица 1

Характеристика пациентов групп исследования

Показатели	1-я группа, n = 46	2-я группа, n = 32
Возраст, годы	58,00 [53,00; 65,00]	61,00 [55,00; 64,00]
Пол, n (%)		
М	29 (63,0)	18 (56,3)
Ж	17 (37,0)	14 (43,7)
Курение, n (%)	18 (36,7)	12 (35,3)
ИМТ, кг/м ²	28,00 [25,00; 31,99]	28,00 [24,90; 31,00]
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	7 (15,2)	6 (18,8)
Пораженный сосудистый бассейн:		
Вертебробазилярный, n (%)	40 (87,0)	28 (87,5)
Каротидный, n (%)	6 (13,0)	4 (12,5)
Стенозирующий атеросклероз БЦ и церебральных артерий, n (%)	29 (63,0)	18 (56,3)
Степень максимального стеноза БЦ и церебральных артерий, %	35,00 [30,00; 44,50]	40,50 [35,00; 60,00]
ШРМ, баллы	3,00 [3,00; 4,00]	3,00 [3,00; 4,00]

Примечание: $p > 0,05$ в представленных независимых выборках; ИМТ — индекс массы тела; БЦ — брахиоцефальные (артерии); ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации.

Table 1

Characteristics of patients in the study groups

Indicators	1st group, n = 46	2nd group, n = 32
Age, years	58.00 [53.00; 65.00]	61.00 [55.00; 64.00]
Gender, n (%)		
М	29 (63.0)	18 (56.3)
F	17 (37.0)	14 (43.7)
Smoking, n (%)	18 (36.7)	12 (35.3)
BMI, kg/m ²	28.00 [25.00; 31.99]	28.00 [24.90; 31.00]
Diabetes mellitus type 2, n (%)	7 (15.2)	6 (18.8)
Affected vascular pool:		
Vertebrobasilar, n (%)	40 (87.0)	28 (87.5)
Carotid, n (%)	6 (13.0)	4 (12.5)
Stenosing atherosclerosis of BC and cerebral arteries, n (%)	29 (63.0)	18 (56.3)
The degree of maximum stenosis of the BC and cerebral arteries, %	35.00 [30.00; 44.50]	40.50 [35.00; 60.00]
RRS, point	3.00 [3.00; 4.00]	3.00 [3.00; 4.00]

Note: $p > 0.05$ in independent samples presented; BMI — body mass index; BC — the brachiocephalic (arteries); RRS — Rehabilitation Routing Scale.

Материал и методы. Проведено проспективное клиническое исследование в параллельных группах с рандомизацией. Обследовано 78 пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст 59,50 [54,50; 64,50]), из них 47 мужчин (60,3%) и 31 женщина (39,7%).

Критерии включения в исследование: ранний восстановительный период ИИ (28 сут — 6 мес.), возраст пациентов 35–75 лет. **Критерии исключения из исследования:** кардиоэмболический подтип инсульта, спинальное и церебральное поражение несосудистой этиологии, периферические парезы любой этиологии, геморрагический характер инсульта, повторный инсульт, инфекционные и неопластические процессы, воспаление в зоне установления электродов аппарата, индивидуальная непереносимость электрического тока, наличие инородных тел в черепе, системные воспалительные заболевания.

Всем больным проводилась реабилитация согласно стандартам специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (Приказ №1740н от 29.12.2012) и порядкам организации медицинской реабилитации взрослых (Приказ № 788н от 31.07.2020).

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. В 1-й группе пациентам в комплексе реабилитационных мероприятий применялась ТКМП (46 человек, 59,0%), во 2-й группе ТКМП не применялась (32 человек, 41,0%). ТКМП проводилась с помощью аппарата «Эльфор-проф» фирмы «Невотон»; используемая сила тока 200–400 мкА. Время проведения 1 процедуры — 30 мин. Средний курс реабилитации 12–14 дней. Пациентам 1-й группы применялась стандартная схема ТКМП при очаговых поражениях головного мозга: анод накладывался на переднелобную проекцию, катод на сосцевидный отросток одноименного полушария.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, количеству курящих, больных с сахарным диабетом 2-го типа в стадии компенсации заболевания, пораженному сосудистому бассейну, степени максимального стеноза брахиоцефальных, церебральных артерий и по баллу шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ) при поступлении ($p > 0,05$) (табл. 1). В острейшем периоде ИИ у больных обеих групп преимущественно отмечались легкие нарушения по шкале NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национального института здоровья)

(1-я группа — 36 пациентов, 78,3%; 2-я группа — 23 пациента, 71,9%). В обеих группах преобладал неуточненный патогенетический подтип ИИ по TOAST (the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, исследование Org 10172 для лечения острого инсульта) (1-я группа — 33 пациента, 71,7%; 2-я группа — 20 пациентов, 62,5%). Атеротромботический подтип встречался у 7 (15,2%) больных в 1-й группе и у 6 (18,75%) во 2-й, лакунарный — у 6 пациентов в 1-й (13,1%) и 2-й (18,75%) группах.

Всем пациентам перед началом курса реабилитации и после его завершения проводили клинико-функциональное обследование и осуществляли забор венозной крови для определения биохимических показателей: высокочувствительный СРБ имунотурбидиметрическим методом (реактив Diasys), фибриноген-модифицированным методом Клаусса (реактив Siemens Multifibren), гликопротеин sCD40L иммуноферментным методом (реактив eBioscienceDX), гомоцистеин иммуноферментным методом (реактив Axis-Shield), мочевиная кислота ферментативным методом с аскорбатоксидазой (реактив Diasys). Забор крови для исследования проводился из кубитальной вены утром натощак.

Пациенты обеих групп принимали препараты с нейрометаболическим (холина альфосцерат и цитиколин) и антиоксидантным действием (этилметилгидроксипиридина сукцинат) ($p > 0,05$ между группами исследования), а также получали статины и антиагрегантную терапию для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с клиническими рекомендациями. В связи с непереносимостью или отказом 8 больных (10,3%) не принимали гиполипидемические средства, остальные больные получали препарат — аторвастатин. Для оценки влияния гиполипидемической терапии на воспалительные показатели крови в зависимости от дозировки аторвастатина пациенты были разделены на 3 подгруппы: I — 10 мг/сут (13 чел., 16,7%), II — 20 мг/сут (41 чел., 52,6%), III — 40 мг/сут (16 чел., 20,5%). Известно, что главным показателем оценки сердечно-сосудистого риска является уровень холестерина ЛПНП. Пациентам с ИИ рекомендуется назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня ЛПНП (снижение $\geq 50\%$). Под высокоинтенсивной терапией статинами подразумевается назначение аторвастатина в дозах 40–80 мг/сут. Однако пациенты, включенные в исследование, при поступлении с предыдущих этапов лечения и реабилитации преимущественно получали аторвастатин в дозе 20 мг, что было учтено в нашем исследовании. При выписке была произведена коррекция дозировки гиполипидемических средств в соответствии с уровнем показателей липидограммы (табл. 2).

По принимаемой антиагрегантной терапии больные также были разделены на 3 подгруппы: в подгруппе А пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту в дозировке 100 мг/сут (52 чел., 66,7%), в подгруппе Б — клопидогрел 75 мг (21 чел., 26,9%),

Таблица 2

Показатели липидограммы пациентов групп исследования в остром периоде ишемического инсульта

Показатели	1-я группа, $n = 46$	2-я группа, $n = 32$
Общий холестерин, ммоль/л	4,54 [3,80; 5,50]	5,20 [4,30; 5,60]
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,60 [2,04; 3,20]	3,10 [2,25; 3,60]
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,10 [0,80; 1,38]	1,20 [0,99; 1,95]
Триглицериды, ммоль/л	1,57 [1,03; 1,90]	1,41 [1,07; 1,80]

Примечание: $p > 0,05$ в представленных независимых выборках.

Table 2

Lipid profile of patients in the study groups in the acute period of ischemic stroke

Indicators	1st group, $n = 46$	2nd group, $n = 32$
Cholesterol, mmol/l	4.54 [3.80; 5.50]	5.20 [4.30; 5.60]
Low-density lipoprotein, mmol/l	2.60 [2.04; 3.20]	3.10 [2.25; 3.60]
High-density lipoprotein, mmol/l	1.10 [0.80; 1.38]	1.20 [0.99; 1.95]
Triglyceride, mmol/l	1.57 [1.03; 1.90]	1.41 [1.07; 1.80]

Note: $p > 0.05$ in independent samples presented.

в подгруппе В — двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловую кислоту 100 мг и клопидогрел 75 мг (5 чел., 6,4%).

Этическая экспертиза. Проведение данного исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО Ивановский государственный медицинский университет МЗ РФ (протокол № 7 от 09.12.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Полученные данные имели ненормальное распределение, поэтому использовались непараметрические методы с расчетом критерия Вилкоксона и Манна–Уитни. Для оценки значимости различий для категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена для количественных признаков. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Результаты. До реабилитации значения биохимических и гемореологических показателей между группами пациентов носили статистически незначимый характер по критерию Манна–Уитни, что указывает на их сопоставимость. После курса реабилитации уровень СРБ, фибриногена крови у пациентов 1-й группы имел тенденцию к снижению, а у 2-й — тенденцию к повышению, превысив референсные значения (табл. 3). У всех пациентов уровень гликопротеина sCD40L превышал нормативные значения до и после курса, снижаясь в ходе лечения у больных 1-й группы с применением

Таблица 3

Изменения биохимических показателей в группах исследования до и после реабилитации

Показатель, единицы измерения	Период обследования	1-я группа (n = 46)	p1	2-я группа (n = 32)	p2	p3
С-реактивный белок, мг/л	До реабилитации	2,95 [1,56; 5,94]	0,218	3,83 [2,18; 5,66]	0,109	0,660
	После реабилитации	2,80 [2,44; 5,26]		6,08 [2,54; 9,22]		0,310
Фибриноген, г/л	До реабилитации	3,27 [2,58; 4,77]	0,863	3,33 [2,33; 4,85]	0,524	0,908
	После реабилитации	3,08 [2,58; 3,94]		3,40 [3,11; 4,60]		0,049
sCD40l, нг/мл	До реабилитации	8,15 [6,25; 9,13]	0,027	9,61 [7,20; 11,38]	0,117	0,534
	После реабилитации	7,90 [6,11; 9,04]		9,42 [7,04; 10,95]		0,288
Гомоцистеин, мкмоль/л	До реабилитации	7,98 [7,18; 8,54]	0,004	7,71 [7,25; 9,00]	0,118	0,066
	После реабилитации	7,75 [7,11; 8,08]		7,63 [7,13; 8,24]		0,065
Мочевая кислота, ммоль/л	До реабилитации	302,80 [234,60; 349,90]	0,189	319,50 [258,20; 359,10]	0,394	0,877
	После реабилитации	283,95 [233,00; 348,90]		290,60 [230,50; 342,00]		0,815

Примечание: p1 — уровень значимости p в зависимых выборках при сравнении показателей 1-й группы до и после курса реабилитации; p2 — уровень значимости p в зависимых выборках при сравнении показателей 2-й группы до и после курса реабилитации; p3 — уровень значимости p в независимых выборках при сравнении показателей 1-й и 2-й групп до и после курса реабилитации.

Table 3

Changes in biochemical parameters in the study groups before and after rehabilitation

Index, units	Research period	1st group (n = 46)	p1	2nd group (n = 32)	p2	p3
C-reactive protein, mg/l	Before rehabilitation	2.95 [1.56; 5.94]	0.218	3.83 [2.18; 5.66]	0.109	0.660
	After rehabilitation	2.80 [2.44; 5.26]		6.08 [2.54; 9.22]		0.310
Fibrinogen, g/l	Before rehabilitation	3.27 [2.58; 4.77]	0.863	3.33 [2.33; 4.85]	0.524	0.908
	After rehabilitation	3.08 [2.58; 3.94]		3.40 [3.11; 4.60]		0.049
sCD40l, ng/ml	Before rehabilitation	8.15 [6.25; 9.13]	0.027	9.61 [7.20; 11.38]	0.117	0.534
	After rehabilitation	7.90 [6.11; 9.04]		9.42 [7.04; 10.95]		0.288
Homocystein, µmol/l	Before rehabilitation	7.98 [7.18; 8.54]	0.004	7.71 [7.25; 9.00]	0.118	0.066
	After rehabilitation	7.75 [7.11; 8.08]		7.63 [7.13; 8.24]		0.065
Uric aci, mmol/l	Before rehabilitation	302.80 [234.60; 349.90]	0.189	319.50 [258.20; 359.10]	0.394	0.877
	After rehabilitation	283.95 [2;33.00; 348.90]		290.60 [230.50; 342.00]		0.815

Note: p1 — significance level p in dependent samples when comparing indicators of the 1st group before and after the rehabilitation course; p2 — significance level p in dependent samples when comparing indicators of the 2nd group before and after the rehabilitation course; p3 — significance level p in independent samples when comparing the indicators of the 1st and 2nd groups before and after the rehabilitation course.

ТКМП (см. табл. 3). Концентрация гомоцистеина крови на протяжении курса реабилитации находилась в пределах референсных показателей, уменьшаясь у пациентов 1-й группы (см. табл. 3). Уровень мочевой кислоты имел тенденцию к снижению у лиц обеих групп, соответствуя нормативным значениям, как в начале, так и конце курса лечения (см. табл. 3).

При проведении дисперсионного анализа и корреляционного анализа по Спирмену связи между фактом применения ТКМП и изменением биохимических показателей выявлено не было. Не обнаружено также сопряженности данных факторов при расчете коэффициента χ^2 Пирсона.

При сравнении пациентов I, II, III, а также А, Б, и В подгрупп при поступлении и выписке статистически значимых различий в показателях крови по критерию Манна–Уитни получено не было (табл. 4, 5). Также был проведен анализ по критерию χ^2 Пирсона для оценки сопряженности принимаемой гипоплипидемической, антиагрегантной терапии с биохимическими показателями крови (табл. 6). В ходе анализа была выявлена дозозависимая сопряженность между приемом аторвастатина и снижением уровней мочевой кислоты, СРБ и фибриногена крови. При применении меньших суточных доз препарата отмечался

рост или незначительное снижение данных показателей (см. табл. 4–6).

Большинство пациентов были включены в исследование в течение 3 мес. после развития инсульта, остальные больные перенесли ИИ в течение 4–6 мес. до начала реабилитационных мероприятий (табл. 7). Для оценки влияния давности перенесенного инсульта на изменение биохимических показателей крови была проведена оценка результатов в группах по времени от начала острого нарушения мозгового кровообращения. У пациентов, перенесших ИИ более 3 мес. назад, отмечались более высокие показатели СРБ и гликопротеина sCD40l, однако статистически значимых различий между показателями в обеих группах получено не было (см. табл. 7), что, вероятнее всего, связано с недостаточным объемом выборки.

Обсуждение. С точки зрения инвалидности и смертности основные факторы, влияющие на неблагоприятные исходы после инсульта, такие как возраст или исходная тяжесть инсульта, не могут быть изменены [10]. Возникающие после инсульта каскады биохимических реакций, отражающиеся в биомаркерах крови, коррелируют с клиническими исходами, предоставляя исследователям и клиницистам уникальную возможность целенаправленно корректировать происходящие процессы [11].

Таблица 4

Изменения биохимических показателей в подгруппах применения аторвастатина до и после курса реабилитации

Подгруппы	С-реактивный белок, мг/л		Фибриноген, г/л		Мочевая кислота, ммоль/л	
	до реабилитации	после реабилитации	до реабилитации	после реабилитации	до реабилитации	после реабилитации
I — АТ 10 мг	3,61 [2,06; 7,71]	7,40 [3,43; 13,20]	2,59 [2,52; 3,40]	2,58 [2,03; 3,65]	236,80 [197,20; 311,20]	280,85 [223,60; 359,50]
II — АТ 20 мг	3,18 [1,50; 6,51]	3,53 [2,15; 7,72]	3,01 [2,33; 3,30]	3,21 [2,72; 3,90]	298,50 [250,50; 351,25]	284,50 [250,70; 332,20]
III — АТ 40 мг	4,51 [2,07; 5,94]	3,40 [2,49; 4,70]	4,06 [2,33; 5,02]	3,30 [2,87; 4,60]	303,70 [273,30; 357,70]	264,50 [216,20; 315,20]

Примечание: $p > 0,05$ в представленных зависимых выборках; АТ — аторвастатин.

Table 4

Changes in biochemical parameters in subgroups using atorvastatin before and after the rehabilitation

Subgroups	C-reactive protein, mg/l		Fibrinogen, g/l		Uric acid, mmol/l	
	Before rehabilitation	After rehabilitation	Before rehabilitation	After rehabilitation	Before rehabilitation	After rehabilitation
I — AT 10 mg	3.61 [2.06; 7.71]	7.40 [3.43; 13.20]	2.59 [2.52; 3.40]	2.58 [2.03; 3.65]	236.80 [197.20; 311.20]	280.85 [223.60; 359.50]
II — AT 20 mg	3.18 [1.50; 6.51]	3.53 [2.15; 7.72]	3.01 [2.33; 3.30]	3.21 [2.72; 3.90]	298.50 [250.50; 351.25]	284.50 [250.70; 332.20]
III — AT 40 mg	4.51 [2.07; 5.94]	3.40 [2.49; 4.70]	4.06 [2.33; 5.02]	3.30 [2.87; 4.60]	303.70 [273.30; 357.70]	264.50 [216.20; 315.20]

Note: $p > 0.05$ in the presented dependent samples; AT — atorvastatin.

Таблица 5

Относительные показатели динамики биохимических показателей в подгруппах исследования по дозе принимаемого аторвастатина

Подгруппы	С-реактивный белок, мг/л		Фибриноген, г/л		Мочевая кислота, ммоль/л	
	1	2	1	2	1	2
I — АТ 10 мг, n (%)	11 (84,6)	2 (15,4)	8 (61,5)	5 (38,5)	11 (84,6)	2 (15,4)
II — АТ 20 мг, n (%)	17 (41,5)	24 (58,5)	19 (46,4)	22 (53,6)	21 (51,2)	20 (48,8)
III — АТ 40 мг, n (%)	6 (37,5)	10 (62,5)	5 (31,3)	11 (68,7)	3 (18,7)	13 (81,3)

Примечание: 1 — повышение; 2 — снижение; АТ — аторвастатин.

Table 5

Relative indicators of the dynamics of biochemical parameters in study subgroups according to the dose of atorvastatin taken

Subgroups	C-reactive protein, mg/l		Fibrinogen, g/l		Uric acid, mmol/l	
	1	2	1	2	1	2
I — AT 10 mg, n (%)	11 (84.6)	2 (15.4)	8 (61.5)	5 (38.5)	11 (84.6)	2 (15.4)
II — AT 20 mg, n (%)	17 (41.5)	24 (58.5)	19 (46.4)	22 (53.6)	21 (51.2)	20 (48.8)
III — AT 40 mg, n (%)	6 (37.5)	10 (62.5)	5 (31.3)	11 (68.7)	3 (18.7)	13 (81.3)

Note: 1 — increase; 2 — decrease; AT — atorvastatin.

Общепризнано, что атеросклероз — это длительное вялотекущее хроническое воспаление в интимах сосудов [2]. Инициация повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений происходит в результате воспаления в стенках сосудов. Все эти изменения объясняют связь между воспалительными показателями и факторами риска развития атеросклероза, что определяет высокий интерес к изучению данного вопроса.

СРБ является одним из центральных компонентов белков острой фазы [12]. В норме в плазме всегда присутствуют базовые концентрации СРБ, то есть его уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения хронического заболевания. В многочисленных исследованиях показано, что вялотекущее воспаление

(повышенный базовый уровень СРБ) связано с начальными стадиями развития атеросклероза и риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе повторных [2, 12, 13]. Важную роль в процессе воспаления играют модифицированные формы СРБ, способные вызывать агрегацию тромбоцитов и активацию секреции ими серотонина, изменение метаболизма арахидоновой кислоты, эссенциальной полиеновой жирной кислоты, активацию нейтрофилов и действие на моноциты, циркулирующие в крови [14]. Повышенный уровень СРБ в сыворотке крови при воспалительных явлениях атеросклероза способствует увеличению толщины интимы и разрыву атеросклеротических бляшек, что приводит к острому инфаркту мозга [15]. Также в настоящее время изучается значение СРБ не только как лабораторного маркера, но и как важного медиатора, модулирующего развитие воспаления [14]. Имеются данные

Таблица 6

Результаты статического анализа сопряженности мер вторичной медикаментозной профилактики и динамики биохимических показателей крови

Подгруппы	Динамика показателей крови				
	С-реактивный белок, мг/л	фибриноген, г/л	гликопротеин sCD40L, нг/мл	гомоцистеин, мкмоль/л	мочевая кислота, ммоль/л
I — АТ 10 мг; II — АТ 20 мг; III — АТ 40 мг	$\chi^2 = 82,50$; $p = 0,001$	$\chi^2 = 159,00$; $p = 0,001$	$\chi^2 = 40,33$; $p = 0,098$	$\chi^2 = 38,33$; $p = 0,142$	$\chi^2 = 132,50$; $p = 0,001$
A — АСК 50–100 мг; Б — К 75 мг; В — АСК 100 мг + К 75 мг	$\chi^2 = 21,00$; $p = 0,988$	$\chi^2 = 25,00$; $p = 0,999$	$\chi^2 = 15,00$; $p = 0,993$	$\chi^2 = 16,50$; $p = 0,985$	$\chi^2 = 16,50$; $p = 0,998$

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота; АТ — аторвастатин; К — клопидогрел.

Table 6

Results of a static analysis of the relationship between secondary drug prevention measures and the dynamics of biochemical blood parameters

Subgroups	Dynamics of blood parameters				
	C-reactive protein, mg/l	Fibrinogen, g/l	Glycoprotein sCD40L, ng/ml	Homocystein, μ mol/l	Uric acid, mmol/l
I — АТ 10 mg; II — АТ 20 mg; III — АТ 40 mg	$\chi^2 = 82,50$; $p = 0,001$	$\chi^2 = 159,00$; $p = 0,001$	$\chi^2 = 40,33$; $p = 0,098$	$\chi^2 = 38,33$; $p = 0,142$	$\chi^2 = 132,50$; $p = 0,001$
A — ASA 50–100 mg; Б — C 75 mg; В — ASA 100 mg + C 75 mg	$\chi^2 = 21,00$; $p = 0,988$	$\chi^2 = 25,00$; $p = 0,999$	$\chi^2 = 15,00$; $p = 0,993$	$\chi^2 = 16,50$; $p = 0,985$	$\chi^2 = 16,50$; $p = 0,998$

Note: ASA — acetylsalicylic acid; АТ — atorvastatin; C — clopidogrel.

Таблица 7

Биохимические показатели крови в зависимости от давности перенесенного инсульта

Показатели	1-я группа (n = 46)		2-я группа (n = 32)	
	Период исследования после перенесенного инсульта			
	1–3 мес. (n = 39, 84,8%)	4–6 мес. (n = 7, 15,2%)	1–3 мес. (n = 27, 84,4%)	4–6 мес. (n = 5, 15,6%)
С-реактивный белок, мг/л	3,30 [1,62; 6,07]	2,60 [1,50; 5,81]	3,07 [2,04; 4,52]	4,59 [2,32; 6,80]
Фибриноген, г/л	3,21 [2,33; 4,76]	3,33 [2,83; 4,78]	3,30 [2,34; 4,80]	3,36 [2,32; 4,88]
sCD40l, нг/мл	8,22 [7,11; 9,13]	8,08 [5,39; 9,13]	8,96 [7,11; 10,05]	10,26 [7,29; 12,71]
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,02 [7,28; 8,74]	7,94 [7,00; 8,34]	8,11 [7,51; 9,10]	7,31 [6,99; 8,90]
Мочевая кислота, ммоль/л	306,40 [249,10; 353,90]	299,20 [220,10; 345,90]	322,50 [262,20; 362,20]	316,50 [254,20; 356,00]

Примечание: $p > 0,05$ в представленных независимых выборках.

Table 7

Biochemical blood parameters depending on the duration of the stroke

Index, units	1st group (n = 46)		2nd group (n = 32)	
	Research period after stroke			
	1–3 months (n = 39, 84.8%)	4–6 months (n = 7, 15.2%)	1–3 months (n = 27, 84.4%)	4–6 months (n = 5, 15.6%)
C-reactive protein, mg/l	3.30 [1.62; 6.07]	2.60 [1.50; 5.81]	3.07 [2.04; 4.52]	4.59 [2.32; 6.80]
Fibrinogen, g/l	3.21 [2.33; 4.76]	3.33 [2.83; 4.78]	3.30 [2.34; 4.80]	3.36 [2.32; 4.88]
sCD40l, ng/ml	8.22 [7.11; 9.13]	8.08 [5.39; 9.13]	8.96 [7.11; 10.05]	10.26 [7.29; 12.71]
Homocystein, μmol/l	8.02 [7.28; 8.74]	7.94 [7.00; 8.34]	8.11 [7.51; 9.10]	7.31 [6.99; 8.90]
Uric acid, mmol/l	306.40 [249.10; 353.90]	299.20 [220.10; 345.90]	322.50 [262.20; 362.20]	316.50 [254.20; 356.00]

Note: $p > 0.05$ in independent samples presented.

о способности СРБ активировать систему комплемента по классическому пути и вызывать локальную активацию комплемента в зоне ишемии. Возникновение и развитие атеросклеротических поражений можно регулировать путем уменьшения воспаления. В этом отношении противовоспалительная терапия является нейропротектерной, а предотвращение нейровоспаления может улучшить клинический исход ИИ [9]. В нашей работе показана лишь тенденция

к снижению уровня СРБ у пациентов 1-й группы исследования с применением ТКМП в комплексе реабилитационных мероприятий ($p = 0,218$, $p = 0,109$ соответственно). У больных, принимающих аторвастатин в более высоких дозировках, чаще отмечалось снижение уровня СРБ, фибриногена и мочевой кислоты крови в ходе реабилитационных мероприятий. Полученные изменения могут быть связаны с другими принимаемыми лекарственными препаратами,

неучтенными факторами риска, поэтому в дальнейшем необходимо более глубокое изучение данного вопроса.

Фибриноген является острофазовым белком второго уровня, а также первым фактором свертывающей системы плазмы. Рост концентрации фибриногена в плазме даже в пределах референсных значений коррелирует с увеличением риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Показатель фибриногена, превосходящий норму, может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и требует применения мер для его нормализации. В нашей работе у пациентов обеих групп наблюдалось повышение данного показателя ($p = 0,863$, $p = 0,524$ соответственно), но значения не выходили за пределы нормативных значений как до, так и после курса реабилитации.

Высокие или низкие показатели мочевой кислоты оказывают отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. Более высокие уровни мочевой кислоты способствуют пролиферации миоцитов в стенке гладкой мускулатуры, увеличению окисления ЛПНП, снижению эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции, и увеличению продукции тромбоцитарных факторов роста [17]. Каждый из этих факторов может потенциально стимулировать каскад коагуляции, приводящий к образованию тромба и окклюзии артерии. Исследование Р. Patetsios и соавт. подтвердило прямую роль мочевой кислоты в развитии атеросклеротических бляшек путем сравнения образцов атеросклеротических бляшек с контрольными образцами и показало, что большее количество мочевой кислоты и ксантиноксидазы содержится в образцах атеросклеротических бляшек [18]. Высокий уровень мочевой кислоты отрицательно влияет на здоровье людей, активируя реакции воспалительного и окислительного характера, которые в конечном итоге приводят к острому нарушению мозгового кровообращения [10]. Средние уровни мочевой кислоты в сыворотке были связаны с лучшим исходом у пациентов с ишемическим инсультом [19]. Высокие и слишком низкие уровни связаны с неблагоприятным прогнозом ишемического инсульта [20]. При оценке полученных нами данных было выявлено, что уровни мочевой кислоты имели тенденцию к снижению ($p = 0,189$, $p = 0,394$ соответственно) в обеих группах исследования, сохраняя значения в пределах референсных.

CD40 лиганд (sCD40L) — трансмембранный гликопротеид, относящийся к семейству факторов некроза опухоли, экспрессируется различными клетками, в том числе клетками атеросклеротической бляшки: В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [21]. К источникам растворимой формы sCD40L также относят тромбоциты. Повышение активности CD40/CD40L отражает активацию систем тромбообразования и может играть важную роль в патогенезе атеротромбоза [21]. Данный показатель можно

рассматривать как маркер нестабильности и повреждения атеросклеротической бляшки. Уровни sCD40L в плазме крови коррелируют с тяжестью атеросклероза сонных артерий и могут выступать в качестве прогностических факторов будущих сердечно-сосудистых событий [22]. Повышенные уровни sCD40 и sCD40L являются маркерами сердечно-сосудистых заболеваний [21, 22].

Аминокислота гомоцистеин является продуктом деметилирования метионина. При высоком уровне гомоцистеин повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [23]. Гипергомоцистеинемия как следствие метаболических нарушений является признаком воспаления и повышает риск развития инсульта [23]. Полученное в проведенном нами исследовании снижение показателей sCD40L и гомоцистеина может отражать снижение воспаления и улучшение прогноза цереброваскулярного атеротромботического процесса у пациентов на фоне проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий с применением ТКМП.

Электрические поля, генерируемые ТКМП, являются подпороговыми и слишком слабыми, чтобы вызвать потенциал действия в покоящихся нейронах. Однако ТКМП оказывает модулирующее действие на передачу нервного импульса, оказывая возбуждающее или подавляющее действие над зонами наложения электродов [6]. Одним из механизмов развившихся изменений крови может быть влияние ТКМП на синаптическую пластичность: улучшение долговременной потенциации между нейронами и модуляция работы различных нейромедиаторных систем: эндогенной опиоидергической, серотонинергической, норадренергической, каннабиноидной, ГАМКергической и глутаматергической [24]. Также не исключено влияние ТКМП непосредственно на эндотелиальные клетки, способствуя изменениям данных показателей [25].

Заключение. Курс реабилитации с применением транскраниальной микрополяризации у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта сопровождается снижением уровня гликопротеина sCD40L и гомоцистеина крови, таким образом оказывая благоприятное воздействие на сосудистое воспаление и атеротромботические изменения. Мочевая кислота, фибриноген и С-реактивный белок не чувствительны к кратковременному воздействию постоянным током малой силы. Однако агрессивная терапия статинами сопровождается улучшением показателей С-реактивного белка, фибриногена и мочевой кислоты крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Финансирование за счет средств по приносящей доход деятельности бюджета ФГБОУ ВО Ивановского государственного медицинского университета Минздрава России в рамках проведения диссертационной работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирадов МА, Максимова МЮ, Танашиян ММ. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020:288 с. [Piradov MA, Maksimova MJu, Tanashjan MM. Stroke: step by step instructions. Guide for doctors. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2020:288 p. (In Russ.)].
2. Akhter S, Das SN, Sutradhar SR, Basher MS, Khan MK. Level of serum C-reactive protein among patients with stroke. *Official Journal of Mymensingh Medical College*. 2018;27(3):461–466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141432>
3. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661–670. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>
4. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;11(11):CD009645. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009645.pub4>
5. Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2017;14(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0301-7>
6. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021;24(4):256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
7. Mao H, Lyu Y, Li Y, Gan L, Ni J, Liu L, Xiao Z. Clinical study on swallowing function of brainstem stroke by tDCS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;43(1):477–484. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05247-6>
8. Suchting R, Colpo GD, Rocha NP, Ahn H. The effect of transcranial direct current stimulation on inflammation in older adults with knee osteoarthritis: a bayesian residual change analysis. *Biological Research For Nursing*. 2020;22(1):57–63. <https://doi.org/10.1177/1099800419869845>
9. Hyun MH, Lee Y, Choi BG, Na JO, Choi CU, Kim JW, et al. Roles of achieved levels of low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity c-reactive protein on cardiovascular outcome in statin therapy. *Cardiovascular Therapy*. 2019;21:3824823. <https://doi.org/10.1155/2019/3824823>
10. Tariq MA, Shamim SA, Rana KF, Saeed A, Malik BH. Serum Uric Acid — Risk factor for acute ischemic stroke and poor outcomes. *Cureus*. 2019;11(10):e6007. <https://doi.org/10.7759/cureus.6007>
11. Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y, Wang B, Li C, et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(3):1753–1759. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9134-1>
12. Wang S, Song X, Wang Y, Gao Y, Wu J. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels predict poor outcomes among patients with acute cardioembolic stroke. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(3):2907–2916. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1927>
13. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Hansen JB, Mathiesen EB, Johnsen SH. Joint effect of carotid plaque and C-reactive protein on first-ever ischemic stroke and myocardial infarction? *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11):e008951. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008951>
14. Sheriff A, Kayser S, Brunner P, Vogt B. C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:630430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.630430>
15. Cimmino G, Ragni M, Cirillo P, Petrillo G, Loffredo F, Chiariello M, et al. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: a possible link between inflammation and plaque rupture. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):981–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.040>
16. Peycheva M, Deneva T, Zahariev Z. The role of fibrinogen in acute ischemic stroke. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2021;55(1):74–80. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0094>
17. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:150–163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>
18. Patetsios P, Song M, Shutze WP, Pappas C, Rodino W, Ramirez JA, Panetta TF. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(2):188–91. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01621-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01621-6)
19. Zhang X, Huang Z, Lu T, You S, Cao Y, Liu C. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients. *Neurotoxicity Research*. 2016;29(1):10–20. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9561-9>
20. Шерешнева МВ, Ильин МВ, Сандугей АВ. Индуцированное окисление крови у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2019;24(2):34–37. [Shereshneva MV, Il'in MV, Sandugej AV. Induced blood oxidation in patients with ischemic heart disease. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2019;24(2):34–37. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_3_34
21. Шевченко О, Шевченко А, Природова О, Орлова О, Эль-Бустани С, Гинзбург Л. Уровень sCD40l и риск развития острых атеротромботических событий. *Врач*. 2010;5:1–4. [Shevchenko O, Shevchenko A, Prirodova O, Orlova O, El'-Bustani S, Ginzburg L. sCD40l level and risk of acute atherothrombotic events. *Doctor*. 2010;5:1–4. (In Russ.)].
22. Shami A, Edsfieldt A, Bengtsson E, Nilsson J, Shore A. C, Natali A, et al. Soluble CD40 levels in plasma are associated with cardiovascular disease and in carotid plaques with a vulnerable phenotype. *Journal of Stroke*. 2021;23(3):367–376. <https://doi.org/10.5853/jos.2021.00178>
23. Пизова НВ, Пизов НА. Гипергомоцистемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017;(10):12–17. [Pizova NV, Pizov NA. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Medical advice*. 2017;(10):12–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-12-17>
24. Souza A, Martins DF, Medeiros LF, Nucci-Martins C, Martins TC, Siteneski A, et al. Neurobiological mechanisms of antiallodynic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a mice model of neuropathic pain. *Brain Research*. 2018;1682:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.005>
25. Bahr-Hosseini M, Bikson M. Neurovascular-modulation: A review of primary vascular responses to transcranial electrical stimulation as a mechanism of action. *Brain Stimulation*. 2021;14(4):837–847. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.015>