

ЗМІНИ МАРКЕРІВ НЕЙРОІМУННОЇ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ У ПІДГОСТРІЙ ФАЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

¹ *Стоянов О.М.* <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

² *Храмцов Д.М.* <https://orcid.org/0000-0001-9254-5814>

² *Вікаренко М.С.* <https://orcid.org/0000-0002-8238-6802>

¹ *Грузевський О.А.* <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

alexander.stoyanov@onmedu.edu.ua

Актуальність. Зростання поширеності ЦВЗ дає підстави вважати проблему боротьби з інсультом пріоритетним напрямком лікувально-профілактичної роботи медичних працівників усього світу.

Ціль: оцінка ролі змін маркерів нейроімунної дезінтеграції у гострій фазі ішемічного інсульту.

Матеріал та методи. Дослідження проведене на базі клінічних підрозділів медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв, м. Одеса) у 2020-2022 роках. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб пацієнтів, які перенесли ІІ та перебували на реабілітації у ПМЦ «Експерт Хелс». На другому, проспективному, етапі обстежено 28 пацієнтів які мали ІІ у підгострому періоді із поглибленим імунологічним обстеженням. Проведений аналіз динаміки показників лейкограми, СРБ, прокальцитоніну та інших маркерів запалення. На проспективному етапі додатково визначали вміст у крові вміст прозапальних цитокінів (TNF, IL1, IL2, IL6) та протизапальних цитокінів (IL4, IL10). Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США).

Результати. За даними ретроспективного аналізу вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелювала з тяжкістю ІІ ($r=0,11-0,29$). При середньому балі NIHSS $10,8 \pm 0,9$, вміст лімфоцитів периферійного пулу в середньому склав $17,3 \pm 0,4$ % при загальному вмісті лейкоцитів - $9,4 \pm 0,2$ Г/л. 76 (50,7 %) пацієнтів мали у медичній документації записи щодо оцінки рівня СРБ, який склав в середньому $7,7 \pm 0,9$ мг/л. У 72,7 % пацієнтів були визначені прояви атеросклерозу брахіоцефальних судин, у тому числі у 31,3 % - ознаки критичного стенозу сонних артерій. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).

Показано, що у підгострому періоді на етапі реабілітації відбувається нормалізація лейкограми, зменшуються прояви системної запальної відповіді. Водночас зберігаються ознаки напруження нейроімунних регуляторних механізмів та необхідність проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Висновки. Вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелює з тяжкістю ІІ, при чому високі рівні СРБ є предиктором несприятливого клінічного наслідку. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$). При ішемічному інсульті має місце напруження нейроімунних регуляторних механізмів у підгострій стадії захворювання. Доцільним є проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, хронічне запалення, нейромедіатори, атеросклероз, біомаркери, прогноз.

Актуальність. Гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК) – це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, що тривають 24 години і більше або призводять до смерті при відсутності несудинних причин [1, 2]. Серцево-судинні (ССЗ) та, зокрема, цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) посідають

одне з перших місць за розповсюдженістю, смертністю і частотою інвалідизації в Україні та світі. Кожні дві секунди у кого-небудь на нашій планеті трапляється інсульт [1, 3].

Серед основних причин росту кількості випадків інсультів є підвищення захворюваності на АГ, ССЗ, атеросклероз, цукровий діабет та інші соціально значущі хвороби [1, 4, 5].

Зростання поширеності ЦВЗ дає підстави вважати проблему боротьби з інсультом пріоритетним напрямком лікувально-профілактичної роботи медичних працівників усього світу.

Концепція «час-мозок» запропонована у 1993 році одним з перших у світі інтервенційних неврологів, Каміло Гомесом, означає, що допомога при інсульті повинна бути екстреною й надаватися у пріоритетному порядку [6]. Від якості та своєчасного надання цієї допомоги залежить здоров'я, а в багатьох випадках – і життя людини. Надання адекватної, ефективної та кваліфікованої допомоги можливе лише за умов своєчасної діагностики та лікування цієї патології. Крім того, для досягнення кращих результатів інсульту необхідна продуктивна співпраця служби екстренної медичної допомоги, радіологічної, неврологічної і нейрохірургічної служб, організація невідкладного поетапного діагностичного обстеження і лікування за загальноприйнятими стандартами [7]. Такі стратегії як телемедицина, мобільні інсультні центри (mobile stroke units, MSU) та залучення медичного авіатранспорту, можуть збільшити доступність тромболітичної терапії у віддалених районах області та сільській місцевості [7, 8]. Необхідне створення клінічних та транспортних протоколів для максимального скорочення часу і забезпечення оптимального лікування на всіх етапах медичної допомоги [7].

Поряд із скороченням часу до початку реваскуляризуючої терапії надзвичайного значення набуває оптимізація системи нейровізуалізації та пошук ефективних біомаркерів прогнозу [9]. До цих маркерів належать клініко-біохімічні, імунологічні, нейровегетологічні та гемодинамічні. Встановлено найбільш значущі патогенетичні механізми різних підтипів ішемічного інсульту (ІІ) у гострому періоді, які впливають на функціональний результат інсульту. Зокрема, при атеротромботичному інсульті, пов'язаному з атеросклерозом магістральних брахіоцефальних судин, такими визначено: мітохондріальний та лізосомальний апоптоз, знижена активність мітохондріальної супероксиддисмутази, активність каспази-3 [10].

Дещо раніше на обмеженому клінічному матеріалі Солодовнікова Ю.О. (2014) показала,

що зміни імунологічних показників можуть використовуватися для прогнозування перебігу ІІ [11]. Подібні дані одержані й іншими дослідниками, втім кількісна оцінка нейроімунної дезінтеграції у гострій фазі ІІ залишається недостатньо опрацьованою [12-15].

При ГПМК пошкодження клітин і вивільнення деяких клітинних компонентів викликають запальну реакцію в місці ураження; компоненти цієї реакції відіграють основну роль у модуляції запальної відповіді в зоні півтіні, або посилюючи пошкодження, або, навпаки, надаючи нейропротекторний ефект [12, 13].

Однією з перших стадій запальної відповіді є детекція субстанцій пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур (DAMP) за допомогою toll-подібних рецепторів (TLR) вродженої імунної системи, присутніх переважно в мікроглії, а також в ендотеліальних клітинах і астроцитах [12]. Активація цих рецепторів призводить до секреції важливих компонентів імунної відповіді, включаючи цитокіни, хемокіни, індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що, у свою чергу, збільшує NO, простагландин E2 (PGE2) і рівні мієлопероксидази та призводить до залучення інших клітинних і неклітинних компонентів імунної системи (рис. 1). В подальшому відбувається залучення незрілих лімфоцитів до периферійного пулу, внаслідок чого він поступово виснажується, що веде до відносної лімфопенії [14].

Будучи невід'ємною частиною синапсів, астроцити рано реагують на ішемічну подію. Астроглія може ізолювати пошкоджену тканину, запобігаючи поширенню пошкодження. Навколо місця інфаркту створюється смуга, яка захоплює прозапальні клітини, запобігає росту інфарктної ділянки та покращує функціональний прогноз [12, 14]

Астроцити забезпечують широкий спектр нейрозахисних механізмів. До них відносяться активація таких антиоксидантів, як глутатіон; секреція нейротрофінів (GDNF та подібні сполуки), які пригнічують апоптоз і збільшення продукції численних нейромедіаторів, головним чином глутамату, що запобігає ексайтотоксичності.

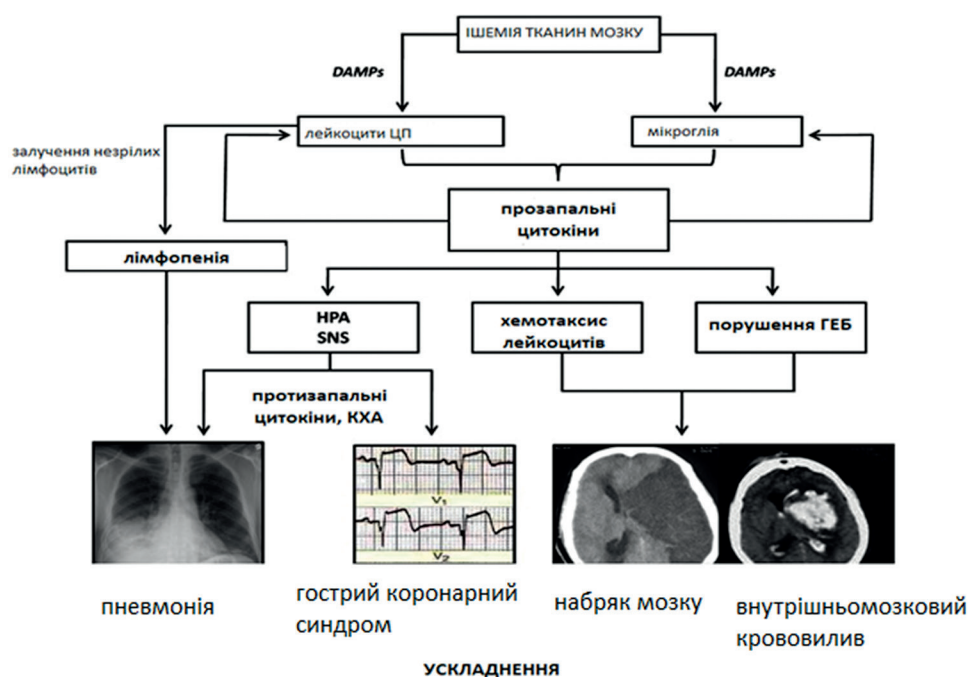


Рис. 1. Нейроімунологічні зміни при ішемії головного мозку та їх зв'язок із постінсультними ускладненнями DAMPs = damage-associated molecular patterns; HPA = гіпоталамо-гіпофізарні вісь; SNS = симпатична нервова система; ГЕБ – гемато-енцефальний бар'єр

Мікрогліальні клітини є основним компонентом імунної системи мозку. У фізіологічних умовах мікроглія інтенсивно рухається по всьому мозку та прогресивно реагує на різні сигнали пошкодження, зокрема на продукцію IFN- γ , який має виражений протизапальний ефект [12, 14, 15].

Таким чином, місцеве та системне запалення значною мірою сприяють факторам ризику інсульту, а також визначають вплив і результат інсульту. Центральна нервова система, яка раніше розглядалася як імунно-привілейований домен, тепер визнана інтегральною частиною нейроімуної системи. Відповідно, запальна відповідь, що виникає після ішемічного інсульту, є основною патофізіологічною ознакою патологічного процесу і є перспективною терапевтичною мішенню [12, 14]. Ключовою метою імуномодуючих втручань при інсульті є обмеження або усунення запалення, без шкоди для регенераційних ефектів нейрозапальної активності [15].

Дедалі частіше обговорюється неадаптивна імунна відповідь після інсульту, яка потенційно може визначати довгострокові наслідки

захворювання та впливати на результати реабілітації. Однак складна взаємодія між центральною нервовою та імунною системами досі зрозуміла лише частково, що ставить нейроімунологічні дослідження на передній план доклінічних та клінічних досліджень [12, 15].

Ціль: оцінка змін маркерів нейроімуної дезінтеграції у підгострій фазі ішемічного інсульту.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі клінічних підрозділів медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв, м. Одеса) у 2020-2022 роках. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб пацієнтів, які перенесли ІІ та перебували на реабілітації у ПМЦ «Експерт Хелс». Середній вік пацієнтів склав $59,4 \pm 0,3$ років. На проспективному етапі обстежено 28 пацієнтів які мали ІІ у підгострому періоді (до 6 місяців) із поглибленим імунологічним обстеженням. Середній вік цих пацієнтів склав $60,6 \pm 1,7$ років.

Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до вимог наказу №602 від 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті», а також рекомендацій АНА/АSА редакції 2019 та 2021 року [16-18].

При аналізі медичної документації на етапі ретроспективного дослідження оцінювали динаміку за клінічними аналізами крові, СРБ, прокальцитоніну та інших маркерів запалення. На проспективному етапі поряд з контролем лейкограми та вмісту СРБ, додатково визначали вміст у крові вміст прозапальних цитокінів (TNF, IL1, IL2, IL6) та протизапальних цитокінів (IL4, IL10) [19].

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США) [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ретроспективного аналізу вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелювала з тяжкістю ІІ (таблиця 1). Зокрема, при середньому балі NIHSS $10,8 \pm 0,9$, вміст лімфоцитів периферійного пулу в середньому склав $17,3 \pm 0,4\%$ при загальному вмісті лейкоцитів - $9,4 \pm 0,2$ Г/л. Лише 76 (50,7%) пацієнтів мали у медичній документації записи щодо оцінки рівня СРБ, він склав в середньому $7,7 \pm 0,9$ мг/л. У значній кількості пацієнтів 72,7% були визначені прояви атеросклерозу брахіоцефальних судин, у тому числі у 31,3% - ознаки критичного стенозу сонних артерій. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).

Таблиця 1

Кореляційні залежності імунологічних показників від тяжкості інсульту ($p<0,05$)

NIHSS	Лейкоцити	Лімфоцити	СРБ
При надходженні	0,22	- 0,27	0,29
При виписці	0,14	0,11	0,24

Середній термін перебування у стаціонарі склав $14,4 \pm 0,8$ днів. Летальність не перевищувала 6,0%, при чому високі рівні СРБ виявилися предиктором несприятливого клінічного наслідку, що відповідає даним літератури [12].

На проспективному етапі середня тяжкість ІІ відповідала $10,6 \pm 1,8$ балів за NIHSS. Результати оцінки показників імунної відповіді наведені у таблиці 2. Як видно з цих даних, у підгострому періоді на етапі реабілітації відбувається нормалізація лейкограми, зменшуються прояви системної запальної відповіді.

З іншого боку, 17,9% від загальної кількості зразків перевищують максимуми референсного інтервалу, при чому як для прозапальних так й протизапальних цитокінів. Це може свідчити про напруження нейроімунних регуляторних механізмів та необхідність проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Неможливість оцінити зміни рівнів інтерлейкінів у ретроспективі є очевидною слабкою стороною даного дослідження, але наявна позитивна динаміка вмісту СРБ, показника, який тісно пов'язаний із активацією цитокінового каскаду [13], дозволяє припустити, що з моменту госпіталізації до першого визначення профілю інтерлейкінів, останній зазнав змін із нормалізацією щодо вихідного рівня. З огляду на те, що інтерлейкіни відіграють двонаправлену роль при ішемічному інсульті через передачу інформації, активацію та регуляцію імунних клітин, опосередковуючи активацію, розмноження та диференціювання Т- і В-клітин, а також у запальній реакції [12, 14], можна припустити що співвідношення між окремими інтерлейкінами поряд з їх абсолютним вмістом, можуть бути важливим маркером прогнозу.

Зокрема, підвищений після ішемічного інсульту або інших факторів ризику, може націлюватися на астроцити та посилювати експресію інших цитокінів, в тому числі інтерлейкіну-6, TNF- α , матриксної металопротеїнази MMP-9 і хемокінів. Вплив інтерлейкіну на астроцити сприяє продукції фактору росту нейронів NGF, проліферації, астрогліозу та утворенню гліальних рубців, що має

Біомаркери запалення, у хворих що перенесли ІІ

Показники	На етапі стаціонарного лікування	На етапі реабілітації
Лейкоцити, Г/л	9,4±0,2*	7,4±0,7
Лімфоцити, %	17,3±0,4*	18,9±0,9
СРБ, мг/л	7,7±0,9	5,9±0,6
TNF, пг/мл	НД	7,2±0,8
IL-1, пг/мл	НД	3,6±0,5
IL-2, пг/мл	НД	4,4±0,5
IL-4, пг/мл	НД	6,7±0,7
IL-6, пг/мл	НД	5,1±0,7
IL-10, пг/мл	НД	12,6±0,9
Примітка: * – відмінності є статистично значущими		

саногенетичне значення й зменшує ішемічне пошкодження. З іншого боку, надмірна продукція інтерлейкіну-1 веде до ендотеліальної дисфункції, інфільтрації нейтрофілів, зниження кровотоку та порушення функції гематоенцефального бар'єру. націлюється на нейрони. Вплив інтерлейкіну-1 безпосередньо на нейрони веде до ГАМК-ергічного інгібування та збільшення продукції NGF, які є протективними факторами, але водночас цей цитокін посилює вивільнення глутамату та фосфорилювання рецепторів NMDAR, що спричиняє більше пошкодження при ішемічному інсульті. На цьому прикладі ми бачимо, що впливи інтерлейкінів є мультимодальними та не мають лінійної спрямованості, що вимагає їх кількісної оцінки в динаміці із співставленням з іншими клінічними та параклінічними даними.

ВИСНОВКИ

1. Вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелює з тяжкістю ІІ, при чому високі рівні СРБ є предиктором несприятливого клінічного наслідку
2. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).
3. При ішемічному інсульті має місце напруження нейроімунних регуляторних механізмів у підгострій стадії захворювання
4. Доцільним є проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan. DOI: 10.1177/17474930211065917.
2. Muratova T., Khrantsov D., Stoyanov A., Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Medical News*. 2020.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
4. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020 Sep. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
5. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct. DOI: 10.3390/ijms21207609
6. Sanvito F, Palesi F, Rognone E, Barzaghi L, Pasca L, Germani G, De Giorgis V, Borgatti R, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, Pichiecchio A. Impact of the inversion time on regional brain perfusion estimation with clinical arterial spin labeling protocols. *MAGMA*. 2022 Jun. DOI: 10.1007/s10334-021-00964-7.
7. Muratova T.M., Khrantsov D.M., Stoianov O.M. та in. Dohospitalna medychna dopomoha pry hostrykh porushenniakh mozkovoho krovoobihu. Pershi rezultaty reformy na prykladi Odeskoi oblasti. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2020. № 1 (83). S. 75–87 [Ukr]
8. Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, Rajan SS, Gonzales NR, Jones WJ, Alexandrov AW, Navi BB, Nour M, Spokoiny I, Mackey J, Persse D, Jacob AP, Wang M, Singh N, Alexandrov AV, Fink ME, Saver JL, English J, Barazangi N, Bratina PL, Gonzalez M, Schimpf BD, Ackerson K, Sherman C, Lerario M, Mir S, Im J, Willey JZ, Chiu D, Eishofer M, Miller J, Ornelas D, Rhudy JP, Brown KM, Villareal BM, Gausche-Hill M, Bosson N, Gilbert G, Collins SQ, Silnes K, Volpi J, Misra V, McCarthy J, Flanagan T, Rao CPV, Kass JS, Griffin L, Rangel-Gutierrez N, Lechuga E, Stephenson J, Phan K, Sanders Y, Noser EA, Bowry R. Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units. *N Engl J Med*. 2021 Sep. DOI: 10.1056/NEJMoa2103879.
9. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, Carter AR, Leff AP, Copland DA, Carey LM, Cohen LG, Basso DM, Maguire JM, Cramer SC. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017 Jul. DOI: 10.1177/1747493017714176.
10. Glushakova OY, Glushakov AA, Wijesinghe DS, Valadka AB, Hayes RL, Glushakov AV. Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ*. 2017 Apr-Jun. DOI: 10.4103/bc.bc_27_16.
11. Solodovnikova Yu.O. Znachennia dynamiky immunohu i vehetativnoho statusa dlia prohnazu perebihu ta rezultatu ishemichnoho insultu [Tekst] : avtoref. dys. ... kand. med. nauk : 14.01.15 Solodovnikova Yuliia Oleksandrivna ; Nats. akad. med. nauk Ukrainy, Derzh. ustanova «In-t nevrolohii, psykhiiatrii ta narkolohii NAMN Ukrainy». Kh., 2014. 18 s. [Ukr]

12. Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Berrocso T, Montaner J. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct. DOI: 10.1007/s13311-016-0470-2.
13. Shoaeb M.A., Shehata M.A., Taema K.M., Hammouda M.A. CRP in cerebrovascular stroke: Prognostic implications. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* Volume 2, Issue 1, April 2014.
14. Dan Hu, Caixia Ding, Xuemei Jiang, Jing Xiao, Chuanyou Li, Lankun Zhang, Tingting Li, Yun Ji, Yuan Peng, Xun Luo, Lei Sheng, Qingmei Wang, Haoxin Wu, Elevated Levels of Inflammation Markers Predict Poor Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 30, Issue 3, 2021. ISSN 1052-3057, DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105587.
15. Tabet A, Apra C, Stranahan AM, Anikeeva P. Changes in Brain Neuroimmunology Following Injury and Disease. *Front Integr Neurosci*. 2022 Apr. DOI: 10.3389/fnint.2022.894500.
16. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia 03.08.2012 № 602 UNIFIKOVANYI KLINICHNYI PROTOKOL MEDYChNOI DOPOMOHY IShEMICHNYI INSULT (ekstrena, pervynna, vtorynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiia) Retrieved: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf [Ukr]
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
18. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
19. Farooqui M, Ikram A, Suriya S, Saleem S, Quadri SA, Robinson M, Ortega-Gutierrez S, Qeadan F, Leira E, Paul S, Zafar A. Cytokine Registry In Stroke Patients (CRISP): Protocol of a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul. DOI: 10.1097/MD.00000000000020921.
20. Fetisov V. S. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA. Nizhyn : NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 [Ukr]

CHANGES IN MARKERS OF NEURO-IMMUNE DISINTEGRATION IN THE SUB-ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

¹ Stoyanov O. M., ² Khramtsov D. M., ² Vikarenko M. S., ¹ Gruzevskiy O. A.

¹ Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Black Sea National University named after P. Mohyla, Mykolaiv, Ukraine

alexander.stoyanov@onmedu.edu.ua

Background. The increase in the prevalence of CVZ gives reasons to consider the problem of combating stroke as a priority area of treatment and prevention work of medical workers all over the world.

Aim: assessment of the role of changes in markers of neuroimmune disintegration in the acute phase of ischemic stroke.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the clinical units of the Medical Institute of the Black Sea National University named after Peter Mohyla (Mykolaiv, Odesa) in 2020-2022. At the first stage, a retrospective analysis of 150 disease histories of patients who underwent II and were undergoing rehabilitation at the "Expert Health" medical center was carried out. At the second, prospective stage, 28 patients who had II in the subacute period were examined with an in-depth immunological examination. An analysis of the dynamics of leukogram indicators, CRP, procalcitonin and other markers of inflammation was carried out. At the prospective stage, the blood content of pro-inflammatory cytokines (TNE, IL1, IL2, IL6) and anti-inflammatory cytokines (IL4, IL10) was additionally determined. Statistical processing was carried out by methods of dispersion and correlation analysis using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

Results. According to the retrospective analysis, the severity of changes in leukogram and CRP content correlated with the severity of II ($r=0.11-0.29$). With an average NIHSS score of 10.8 ± 0.9 , the content of lymphocytes in the peripheral pool averaged $17.3 \pm 0.4\%$, while the total content of leukocytes was 9.4 ± 0.2 G/l. 76 (50.7%) patients had records in their medical records regarding the assessment of the CRP level, which averaged 7.7 ± 0.9 mg/l. In 72.7% of patients, manifestations of atherosclerosis of brachiocephalic vessels were determined, including in 31.3% - signs of critical stenosis of the carotid arteries. When comparing the levels of CRP and the severity of the atherosclerotic process, a positive correlation of average strength was found ($r=0.31$).

It is shown that in the subacute period at the stage of rehabilitation, the leukogram normalizes, the manifestations of the systemic inflammatory response decrease. At the same time, there are signs of stress on neuroimmune regulatory mechanisms and the need to monitor inflammatory biomarkers both in the acute and subacute stages of stroke.

Conclusions. The expressiveness of changes in leukogram and CRP content correlates with the severity of II, and high levels of CRP are a predictor of an adverse clinical outcome. When comparing the levels of CRP and the severity of the atherosclerotic process, a positive correlation of average strength was found ($r=0.31$). With an ischemic stroke, neuroimmune regulatory mechanisms are stressed in the subacute stage of the disease. It is advisable to monitor inflammatory biomarkers both in the acute and subacute stages of stroke.

Key words: ischemic stroke, chronic inflammation, neurotransmitters, atherosclerosis, biomarkers, prognosis.