

МОЖЛИВОСТІ ТАРГЕТНОЇ НЕЙРОТРОФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФАРКТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Личко В. С.

Метою дослідження було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини, цитокинового профілю та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку (ІГМ) для удосконалення лікування.

Матеріали і методи. За допомогою КВЧ діелектрометрії вимірювали комплексну діелектричну провідність (КДП) еритроцитів периферичної крові хворих на ІГМ. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокатора (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Оцінку плазмових рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактору некрозу пухлин (ФНП)- α проводили, використовуючи твердофазний імуоферментний аналіз. Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ в динаміці лікування кріоконсервованою сироваткою кордової крові (КСКК) людини.

Результати. У хворих на ІГМ вже з перших годин розвитку захворювання спостерігається різке зростання рівнів прозапальних цитокинів ІЛ-6 і ФНП- α у сироватці крові (в 9,3 і 3,9 рази відповідно). У дебюті ІГМ відбувається достовірне підвищення значень β -АРМ в 2,4 рази порівняно з контролем і зменшення КДП на 10,0 % після впливу розчином адреналіну. Максимальні рівні β -АРМ ($42,43 \pm 3,64$ УО) відмічаються у хворих із початково тяжким ступенем захворювання. Про однонаправленість механізмів розвитку локальної запальної реакції з підвищенням ступеня β -АРМ свідчать встановлені прямі кореляційні зв'язки між плазмовими рівнями ІЛ-6, ФНП- α та β -АРМ ($r = +0,73$; $p < 0,05$ і $r = +0,86$; $p < 0,05$ відповідно); ІЛ-6, ФНП- α та сумарним клінічним балом за шкалою NIHSS ($r = +0,895$; $p < 0,05$ і $r = +0,9$; $p < 0,05$ відповідно).

Висновки. Проведене дослідження продемонструвало позитивні імуномодулюючі та мембранопротекторні ефекти КСКК людини в гострому періоді ІГМ. Стабілізація абсолютних значень КДП свідчила про зміни рівнів гідратації клітин, викликаючи активацію не тільки мембранорецепторного комплексу (МРК) еритроцитів, а й посилення функціональних характеристик симпато-адреналової системи (САС). Застосування КСКК викликало більш істотне та швидке зниження концентрацій головних прозапальних цитокинів ІЛ-6 і ФНП- α , що свідчило про регулюючий вплив препарату в пригніченні ініційованої гіпоксією локальної запальної реакції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: церебральна ішемія, адренореактивність, інтерлейкін, мембрана, запалення

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Личко Володимир Станіславович, к.мед.н., доцент кафедри нейрохірургії та неврології Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна, 1, Суми, Україна, 40018, e-mail: volodlychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

ВСТУП

Однією з найактуальніших медико-соціальних проблем не тільки України, а й усього світу, що відноситься до головних причин смертності й інвалідизації дорослого населення є інфаркт головного мозку (ІГМ) [1, 2].

Сьогодні проводиться значна кількість сучасних фундаментальних досліджень патогенетичних механізмів розвитку ІГМ, але деякі аспекти розвитку гострої церебральної ішемії все ще залишаються маловивченими або практично не вивченими.

До їх числа відносяться повна невизначеність із станом мембранорецепторного комплексу (МРК) клітин, який стає першою мішенню для численних патологічних каскадів за умов гострої церебральної ішемії та, як наслідок, функціональними змінами симпато-адреналової (САС) та цитокинової систем організму. Саме значення тканинної САС у механізмах розвитку ІГМ на сьогодні до кінця не встановлене. На даний час все ще немає єдиного підходу до методики визначення активності САС, отже, немає й однозначної відповіді щодо правильного вибору засобів її діагностики [3, 4].

Також досить добре вивчені механізми ангиогенезу під час різноманітних онкологічних захворювань [5], проте, що стосується механізмів формування колатерального кровообігу в перинекротичній зоні під час гострого періоду ІГМ, дані практично відсутні. Особливо це стосується його регуляції та можливостей фармакологічної стимуляції. Також не з'ясованими під час формування зони некрозу залишаються складні механізми міжклітинної взаємодії [6, 7].

В лікувальній тактиці гострого періоду ІГМ не приділяється достатньої уваги методам медикаментозної корекції мембрано-рецепторної дисфункції, а також можливостям стимуляції вторинного ангиогенезу в зоні ураження, які б однозначно позитивно могли впливати на наслідки захворювання [8, 9]. Враховуючи вираженість локальної запальної реакції в мозковій тканині навіть у не тяжких хворих, на сьогодні все ще не розроблено ефективної імунomodуючої терапії, яка могла б знизити летальність, інвалідизацію та поліпшити якість життя [10, 11].

З цих позицій у межах даного дослідження особливий інтерес представляє вивчення впливу імунomodуючої, мембранопротекторної та проангіогенної терапії на зазначені вище механізми патогенезу ІГМ.

Використання нейротрофічних факторів є потенційно новим методом лікування серцево-судинних захворювань і їх ускладнень, яким і є ІГМ [12]. Останніми роками були проведені численні експериментальні дослідження з вивчення ефективності даного класу лікарських засобів при різноманітній патології, але стосовно використання їх в гострому періоді ІГМ даних практично немає [13, 14].

Одним із таких препаратів є кріоконсервована сироватка кордової крові (КСКК) людини під назвою «Кріокорд», що містить цілий набір різноманітних БАР, які мають стимулювати репаративні процеси мозкової тканини. Препарат розроблено в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України й дозволено Міністерством охорони здоров'я для клінічного використання.

МЕТА

Метою роботи було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини, цитокінового профілю та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для удосконалення лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вимірювання КДП проводили методом КВЧ діелектрометрії. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів під дією β -адреноблокатора (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Оцінку плазмових рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактору некрозу пухлин (ФНП)- α проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу. Фармакологічні дослідження проводили *in vivo*. Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Критеріями відбору хворих були: вік від 46 до 79 років; перший у житті ІГМ з локалізацією в басейні кровопостачання середньої мозкової артерії; госпіталізація хворого до 24 год від початку захворювання; результати МРТ-дослідження, що виключали внутрішньочерепний крововилив або інше не ішемічне ураження головного мозку.

Особи чоловічої статі склали 185 хворих (52,8%), жіночої – 165 (47,2%). Середній вік обстежених хворих склав $65,2 \pm 0,7$ років (межі коливань від 46 до 79 років). Як групу порівняння додатково було обстежено 30 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 13 жінок, середній вік – $60,4 \pm 0,8$ років), що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІГМ.

Всі дослідження, що проводилися за участі людей, виконувалися згідно Гельсінської декларації (1964, останній перегляд 64th WMA General Assembly, Brazil, 2013).

Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі були випадковим чином до початку лікування

розділені на 2 групи: 1-ша (n = 175) – недиференційована терапія + диференційована з призначенням ацетилсаліцилової кислоти (АСК); 2-га (n = 175) – недиференційована терапія + диференційована з призначенням АСК, що була доповнена введенням 1 мл внутрішньовенно розчину КСКК протягом 10 діб.

Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою за 15 показниками, що виражалася в балах у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

На підставі цього всі хворі були розділені на 2 клінічні підгрупи: А (n = 183) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS у 1-й групі $11,74 \pm 0,33$, у 2-й – $11,61 \pm 0,22$); В (n = 167) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS у 1-й групі – $23,11 \pm 0,37$, у 2-й – $24,06 \pm 0,29$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи патогенетичне значення функціональних порушень адренергічної рецепторної системи у гострому періоді ІГМ за допомогою КВЧ діелектрометрії та методу визначення ОРЕ було досліджено динаміку змін β -АРМ і значень КДП під дією біологічно активних речовин (БАР).

Показники β -АРМ осіб контрольної групи знаходилися в межах норми (середній груповий показник склав $15,3 \pm 4,4$ УО), що згідно методики [15] відповідає нормальній β -АРМ (2–20 УО). Для хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ (підгрупа А) цей показник перевищував нормальні значення в 1,97 рази, що відповідає середньому ступеню β -АРМ (21–40 УО), тобто вказує на знижену здатність АРц мембран еритроцитів зв'язувати блокатор внаслідок ефекту десенсибілізації. Аналогічна ситуація спостерігалася у разі еритроцитів хворих із тяжким перебігом ІГМ (підгрупа В), де показник β -АРМ перевищував нормальні значення в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО).

β -АРМ на 10-ту добу захворювання наближались один до одного у обох групах. Їх достовірне зниження у

порівнянні з показниками на 1-шу добу після появи гострої неврологічної симптоматики відбулося в середньому на 4 УО та на 10 УО відповідно. Це можна пояснити тим, що при незначному ураженні адренореактивної системи в умовах гіпоксичного стресу МРК клітин здатен більш легко та швидше відновлюватися, ніж при тяжкому пошкодженні.

У хворих із тяжким ступенем ІГМ 2-ї групи також були виявлені більш низькі значення β -АРМ на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками 1-ї групи. У відсотковому вираженні значення β -АРМ у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу знижувалися у 2-й групі на 25,4 %, в той час як у 1-й – лише на 11,3 %.

Якщо оцінювати динаміку значення β -АРМ на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень, практично в усіх групах хворих. Особливо це було видно у хворих 2-ї групи у середньотяжкому стані, що додатково отримували КСКК. Максимальні значення даного показника на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($32,75 \pm 2,72$ УО), які отримували стандартне лікування, що все ще більше ніж у 2 рази перевищували контрольні значення.

Результати КВЧ діелектрометрії продемонстрували, що у всіх зразках хворих 2-ї групи, які додатково отримували КСКК, спостерігалася тенденція до збільшення абсолютних значень КДП на фоні призначеного лікування, що свідчить про зміни рівнів гідrataції еритроцитів. Все це вказує на збільшення кількості вільної води в зразках і зменшення кількості пов'язаної, що ймовірно, викликане призначенням лікуванням. Дане припущення можна зробити виходячи з того, що вплив на клітини призначенням лікуванням зменшує товщину примембранного шару до 20 %. Це впливає на швидкість обмінних процесів у системі «клітина-міжклітинне середовище», тим самим змінюючи режим функціонування клітини.

Таким чином, виявляючи збільшення фракції вільної води в клітинах можна зробити висновок про позитивний ефект, що підтверджений фізико-біологічними

методами на рівні мембрано-рецепторного апарату.

При аналізі середніх значень ІЛ-6 у хворих на ІГМ було виявлено, що найбільш високі рівні ІЛ-6 в сироватці крові визначалися у хворих із процесом тяжкого ступеня під час госпіталізації, при цьому їх рівні перевищували показники контрольної групи майже в 10 разів ($34,33 \pm 2,9$ пг/мл при ІГМ тяжкого ступеня проти $3,51 \pm 0,28$ пг/мл в групі контролю, $p < 0,001$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-6 перевищували показники контрольної групи в 5 разів ($17,62 \pm 2,3$ пг/мл, $p < 0,001$). Всі виявлені зміни вказують на максимальну напруженість стрес-реалізуючої імунної системи при тяжких ІГМ.

У хворих на тяжкий ІГМ 2-ї групи були виявлені достовірно більш низькі значення ІЛ-6 на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками на 10-ту добу 1-ї групи ($p < 0,05$). У відсотковому вираженні рівні ІЛ-6 у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу достовірно знижувалися у 2-й групі на 48,5 %, в той час як у 1-й – лише на 30,1 %.

Якщо оцінювати динаміку рівнів ІЛ-6 на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень практично в усіх групах хворих. Особливо це було видно у хворих 2-ї групи у середньотяжкому стані, що додатково отримували КСКК. Максимальні значення рівнів ІЛ-6 на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ, які отримували стандартне лікування ($10,84 \pm 1,44$ пг/мл), що все ще більше ніж у 3 рази перевищували контрольні показники.

В дебюті ІГМ та на 10-ту добу були виявлені достовірно вищі за контроль концентрації ФНП- α у групах всіх хворих без виключення ($p < 0,05$), які склали відповідно $16,35 \pm 0,77$ пг/мл та $13,88 \pm 0,66$ пг/мл при контрольному значенні $4,12 \pm 0,34$ пг/мл. На 10-ту добу захворювання в групі всіх хворих спостерігалася достовірно зниження рівнів ФНП- α порівняно зі значеннями в дебюті захворювання ($p < 0,05$). На 21-шу добу після появи гострої неврологічної симптоматики в групі всіх хворих зберігалася загальна тенденція до

зниження концентрації ФНП- α , але все ще рівень показника, що вивчався перевищував контрольні значення – $7,02 \pm 0,44$ пг/мл проти $4,12 \pm 0,34$ пг/мл відповідно.

Це є свідченням напруженості тригерних механізмів стрес-відповіді вже з перших годин захворювання та узгоджується з літературними даними про участь ФНП- α в активації стрес-реалізуючої імунної системи при гіпоксичному ушкодженні мозкової речовини [10]. У хворих на ІГМ спостерігалася тенденція до зниження рівнів ФНП- α на 10-ту добу захворювання, що мала високий ступінь достовірності тільки в 2-й групі – до $14,57 \pm 0,38$ пг/мл у 1-й групі та $11,84 \pm 0,67$ пг/мл у 2-й відповідно.

Рівні ФНП- α у хворих 2-ї групи після лікування знижувалися більше, ніж у 3 рази, в той час як у 1-й групі – всього в 1,8 рази порівняно з відповідними показниками до лікування. Тобто, хворі, що отримували в комплексному лікуванні імунобіологічний препарат КСКК, мали додатковий потужний фармакологічний стрес-лімітуючий вплив.

Під час статистичної обробки взаємозв'язків між рівнями ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ІГМ було виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між даними показниками на 1-шу добу захворювання ($r = +0,91$; $p < 0,05$), що підтверджує однонаправленість їх дії в індукції патологічних процесів під час ІГМ.

Також виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ІЛ-6 і ФНП- α в сироватці крові та β -АРМ ($r = +0,93$; $p < 0,05$ і $r = +0,91$; $p < 0,05$ відповідно) у хворих на ІГМ в дебюті захворювання, що вказують на однонаправлені механізми розвитку локальної запальної реакції із підвищенням функціональної активності САС.

Зворотні кореляційні зв'язки значень ІЛ-6 і ФНП- α в сироватці крові й КДП ($r = -0,78$; $p < 0,05$ і $r = -0,85$; $p < 0,05$ відповідно) свідчать про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із активацією цитокинової системи на функціональний стан адренорецепторної системи хворих на ІГМ.

ВИСНОВКИ

Проведений експеримент показав, що активувати репаративні процеси можна призначенням КСКК, що містить у своєму складі численні фактори росту (наприклад, васкулоендотеліальний і тромбоцитарний фактори росту, фактор росту фібробластів, трансформуючі фактори росту β й ін.), які можуть стимулювати мітогенез, хемотаксис і диференціювання клітин.

Враховуючи наявність потужної запальної реакції в тканині мозку під час гострого періоду ІГМ, важливою є також протизапальна дія КСКК, що реалізується завдяки присутності в складі деяких протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-8,

ІЛ-10) [16, 17]. Тим паче, що деякі з них, наприклад ІЛ-8, окрім протизапальної дії, виступає також в якості промотора ангиогенної активності, стимулюючи виживання, проліферацію та міграцію ЕК.

Таким чином, результати проведені дослідження вказують на те, що КСКК може бути ефективним препаратом для лікування пошкоджень мозкової тканини, які спричинені ІГМ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Планується вивчення змін показників протизапальних факторів імунної системи під час гострого періоду ІГМ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M. S., Callaway C. W. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): E56–E528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017; 23 (1): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
3. De Raedt S., De Vos A., De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 348 (1–2): 24–34. DOI: 10.1016/j.jns.2014.12.007
4. Choi-Kwon S., Ko M., Jun S. E., Kim J., Cho K. H., Nah H. W., et al. Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovascular Diseases*. 2017; 43 (1–2): 54–8. DOI: 10.1159/000450894
5. Albin A., Tosetti F., Benelli R., Noonan D. M. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Research*. 2005; 65 (23): 10637–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3473
6. Duchnowski P., Hryniewiecki T., Kusmierczyk M., Szymanski P. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017; 25 (6): 925–9. DOI: 10.1093/icvts/ivx216
7. Zhang E., Liao P. Brain transient receptor potential channels and stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165–83. DOI: 10.1002/jnr.23529
8. Zhang L., Zhang H., Sun K., Song Y., Hui R., Huang X. The 825C/T polymorphism of G-protein beta3 subunit gene and risk of ischaemic stroke. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19 (9): 709–14. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001883
9. Jiang W., Hu W., Ye J., Tian Y. H., Zhao R., Du J., et al. Contribution of Apelin-17 to Collateral Circulation Following Cerebral Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*. 2019; 10 (3): 298–307. DOI: 10.1007/s12975-018-0638-7
10. Boehme A. K., McClure L. A., Zhang Y., Luna J. M., Del Brutto O. H., Benavente O. R., et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study. *Stroke*. 2016; 47 (3): 659–67. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012166
11. Ludewig P., Winneberger J., Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 326: 38–44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.012
12. Foldvari M., Chen D. W. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regeneration Research*. 2016; 11 (6): 875–7. DOI: 10.4103/1673-5374.184448
13. Liu X. F., Ye R. D., Yan T., Yu S. P., Wei L., Xu G. L., et al. Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside. *Progress in Neurobiology*. 2014; 115: 92–115. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007
14. Patel RAG, McMullen P. W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017; 59 (6): 542–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005

15. Малахов В. О., Носатов А. В., Фісун А. І., Сіренко С. П., Білоус О. І. Спосіб комплексного лікування порушень мозкового кровообігу. Заявл. 29.10.2007; Номер патенту: 30703 Оpubл. 11.03.2008.
16. Ehrhart J., Sanberg P. R., Garbuzova-Davis S. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018; 22 (12): 6157–66. DOI: 10.1111/jcmm.13898
17. Lin W., Hsuan Y. C., Lin M. T., Kuo T. W., Lin C. H., Su Y. C., et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserve Adult Newborn Neurons and Reduce Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing the Number of Hypertrophic Microglia/Macrophages. *Cell Transplant*. 2017; 26 (11): 1798–810. DOI: 10.1177/0963689717728936

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): E56–E528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017; 23 (1): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
3. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 348 (1–2): 24–34. DOI: 10.1016/j.jns.2014.12.007
4. Choi-Kwon S, Ko M, Jun SE, Kim J, Cho KH, Nah HW, et al. Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovascular Diseases*. 2017; 43 (1–2): 54–8. DOI: 10.1159/000450894
5. Albini A, Tosetti F, Benelli R, Noonan DM. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Research*. 2005; 65 (23): 10637–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3473
6. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kusmierczyk M, Szymanski P. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017; 25 (6): 925–9. DOI: 10.1093/icvts/ivx216
7. Zhang E, Liao P. Brain transient receptor potential channels and stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165–83. DOI: 10.1002/jnr.23529
8. Zhang L, Zhang H, Sun K, Song Y, Hui R, Huang X. The 825C/T polymorphism of G-protein beta3 subunit gene and risk of ischaemic stroke. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19 (9): 709–14. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001883
9. Jiang W, Hu W, Ye L, Tian YH, Zhao R, Du J, et al. Contribution of Apelin-17 to Collateral Circulation Following Cerebral Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*. 2019; 10 (3): 298–307. DOI: 10.1007/s12975-018-0638-7
10. Boehme AK, McClure LA, Zhang Y, Luna JM, Del Brutto OH, Benavente OR, et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study. *Stroke*. 2016; 47 (3): 659–67. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012166
11. Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 326: 38–44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.012
12. Foldvari M, Chen DW. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regeneration Research*. 2016; 11 (6): 875–7. DOI: 10.4103/1673-5374.184448
13. Liu XF, Ye RD, Yan T, Yu SP, Wei L, Xu GL, et al. Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside. *Progress in Neurobiology*. 2014; 115: 92–115. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007
14. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017; 59 (6): 542–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005
15. Malakhov VO, Nosatov AV, Fisun AI, Sirenko SP, Bilous OI. Sposib kompleksnoho likuvannia porushen mozkovoho krovoobihu. Zaiavl. 29.10.2007; United patent 30703. Opubl. 11.03.2008.
16. Ehrhart J, Sanberg PR, Garbuzova-Davis S. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018; 22 (12): 6157–66. DOI: 10.1111/jcmm.13898
17. Lin W, Hsuan YC, Lin MT, Kuo TW, Lin CH, Su YC, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserve Adult Newborn Neurons and Reduce Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing the Number of Hypertrophic Microglia/Macrophages. *Cell Transplant*. 2017; 26 (11): 1798–810. DOI: 10.1177/0963689717728936

POSSIBILITIES OF TARGET NEUROTROPHIC THERAPY OF ISCHEMIC STROKE

Lychko V. S.

The study aimed to comprehensively investigate the features of changes in the structural and functional characteristics of the brain tissue, cytokine profile, and β -adrenergic reception in the acute period of ischemic stroke (IS) to optimize treatment.

Materials and methods. EHF dielectrometry was used to measure the complex dielectric conductivity (CDC) of peripheral blood erythrocytes in patients with IS. Changes in the osmotic resistance of erythrocytes (ORE) under the action of β -adrenergic blockers (β -AB) were determined by photoelectron colourimetry. Plasma levels of interleukin (IL)-6 and tumour necrosis factor (TNF)- α were assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay. The basis of the work was the materials of a comprehensive examination of 350 patients with the first in life IS in the dynamics of treatment with human cryopreserved cord blood serum (CCBS).

Results. In patients with IS, from the first hours of the development of the disease, there is a sharp increase in the levels of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in the blood serum (by 9.3 and 3.9 times, respectively). At the onset of IS, there is a significant increase in the level of β -ARM by 2.4 times as compared with the control and a decrease in CDC by 10.0 % after exposure to an adrenaline solution. The maximum levels of β -ARM (42.43 ± 3.64 CU) are observed in patients with initially severe disease. The established direct correlations between plasma levels of IL-6, TNF- α and β -ARM ($r = 0.73$; $p < 0.05$ and $r = +0.86$; $p < 0.05$, respectively); IL-6, TNF- α and total clinical score on the NIHSS scale ($r = +0.895$; $p < 0.05$ and $r = +0.9$; $p < 0.05$, respectively).

Conclusions. The study has demonstrated the positive immunomodulatory and membrane-protective effects of human CCBS in the acute period of IS. Stabilization of the absolute values of CDC indicated changes in the levels of cell hydration, causing the activation of not only the membrane receptor complex (MRC) of erythrocytes but also an increase in the functional characteristics of the sympathoadrenal system (SAS). The use of CCBS caused a more significant and rapid decrease in the concentrations of the central proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α , which indicated the regulatory effect of the drug in suppressing the local inflammatory response initiated by hypoxia.

KEY WORDS: cerebral ischemia, adrenergic reactivity, interleukin, membrane, inflammation

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Volodymyr Lychko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018, e-mail: volodychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лычко В. С.

Целью исследования было комплексное изучение особенностей изменений структурно-функциональных характеристик мозговой ткани, цитокинового профиля и β -адренорецепции в остром периоде инфаркта головного мозга (ИГМ) для оптимизации лечения.

Материалы и методы. С помощью крайне высокочастотной (КВЧ) диэлектрометрии измеряли комплексную диэлектрическую проводимость (КДП) эритроцитов периферической крови больных ИГМ. Изменения осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) под действием β -адреноблокаторов (β -АБ) определяли методом фотоэлектронной колориметрии. Оценку плазменных уровней интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухолей (ФНО)- α проводили, используя твердофазный иммуноферментный анализ. Основой работы были материалы комплексного обследования 350 больных с первым в жизни ИГМ в динамике лечения криоконсервированной сывороткой кордовой крови (КСКК) человека.

Результаты. У больных ИГМ уже с первых часов развития заболевания наблюдается резкий рост уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови (в 9,3 и 3,9 раз соответственно). В дебюте ИГМ происходит достоверное повышение уровня β -АРМ в 2,4 раза по сравнению с контролем и уменьшение КДП на 10,0 % после воздействия раствором адреналина. Максимальные уровни β -АРМ ($42,43 \pm 3,64$ УЕ) отмечаются у больных с исходно тяжелой степенью заболевания. Об однонаправленности механизмов развития локальной воспалительной реакции с

повышением степени β -АРМ свидетельствуют установленные прямые корреляционные связи между плазменными уровнями ИЛ-6, ФНО- α и β -АРМ ($r = +0,73$; $p < 0,05$ и $r = +0,86$; $p < 0,05$ соответственно); ИЛ-6, ФНО- α и суммарным клиническим баллом по шкале NIHSS ($r = +0,895$; $p < 0,05$ и $r = +0,9$; $p < 0,05$ соответственно).

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало положительные иммуномодулирующие и мембранопротекторные эффекты КСКК человека в остром периоде ИГМ. Стабилизация абсолютных значений КДП свидетельствовала об изменениях уровней гидратации клеток, вызывая активацию не только мембранно-рецепторного комплекса (МРК) эритроцитов, но и усиление функциональных характеристик симпато-адреналовой системы (САС). Применение КСКК вызвало более существенное и быстрое снижение концентраций главных провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , что свидетельствовало о регулирующем влиянии препарата в угнетении инициированной гипоксией локальной воспалительной реакции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церебральная ишемия, адренореактивность, интерлейкин, мембрана, воспаление

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лычко Владимир Станиславович, к.мед.н., доцент кафедры нейрохирургии и неврологии Медицинского института Сумского государственного университета, ул. Санаторная, 1, Сумы, Украина, 40018, e-mail: volodychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>