

© The Author (s) 2013;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of University Radom in Radom, Poland

#### Open Access

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Conflict of interest: None declared. Received: 15.05.2013. Revised: 19.08.2013. Accepted: 05.09.2013.

**УДК: 616.831–005.1/.4–039.38–097**

## **CYTOKINE PARAMETERS CHANGES IN PATIENTS WHO SUFFERED HEMISPHERE ISCHEMIC STROKE**

### **ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ИШЕМИЧЕСКИЙ ПОЛУШАРНЫЙ ИНСУЛЬТ**

**MS Mysula  
М.С. Мисула**

**GVNZ "Ternopil State Medical University named I.Y. GORBACHEVSKI MOH Ukraine"**

**ГВНЗ «ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.И.Я.ГОРБАЧЕВСКОГО МОЗ УКРАИНЫ»**

CYTOKINE PARAMETERS CHANGES IN PATIENTS WHO SUFFERED HEMISPHERE ISCHEMIC STROKE. - Cytokine status changes (IL-1 $\beta$ , IL 6, IL 8, IL 10, TNF and C-reactive protein) have been studied on the basis of examination of 60 patients who suffered hemisphere ischemic stroke. The level of cytokine indexes in patients of different sex, age, duration of post-stroke treatment period, the degree of bone mineral density changes was analyzed. We stated the dependence of cytokine status after suffering ischemic stroke to the duration of post-stroke treatment period, osteo deficient changes and concomitant pathology.

KEY WORDS: hemisphere ischemic stroke, interleukins, C-reactive protein, osteopenia.

#### **Citation.**

**MS Mysula. Cytokine parameters changes in patients who suffered hemisphere ischemic stroke. Journal of Health Sciences. 2013; 3 (8): 237-246.**

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ИШЕМИЧЕСКИЙ ПОЛУШАРНЫЙ ИНСУЛЬТ. На основе обследования 60 больных после перенесенного ишемического полушарного инсульта изучены изменения цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ). Проведена оценка уровня цитокиновых показателей у больных разного пола, возраста, длительности послеинсультного периода, степени нарушения минеральной плотности костной ткани. Установлена зависимость содержания цитокиновых показателей после перенесенного ишемического инсульта от возраста, длительности послеинсультного периода и наличия остедефицитных изменений и сопутствующей патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический полушарный инсульт, интерлейкины, С реактивный белок, остеопения.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Проблема цереброваскулярных заболеваний является одной из актуальных в современной клинической медицине, учитывая значительную частоту их возникновения, большой процент инвалидизации и смертности [8].

Наиболее тяжелой формой сосудистых заболеваний является инсульт, который занимает второе место среди болезней с фатальными последствиями, а также является наиболее распространенной причиной стойкой потери работоспособности [3]. В мире в 2005 г. он стал причиной 5,7 млн смертельных случаев и прогнозируется рост смертности в результате инсульта до 6,7 млн в 2015 г. и до 7,8 млн в 2030 г.[4, 10].

Многочисленные экспериментальные исследования убедительно продемонстрировали, что среди механизмов вторичного повреждения ткани мозга и "доформирование" инфаркта при ишемическом инсульте важное место принадлежит реакции локального воспаления в области ишемического очага, который поддерживается активированной микроглией [5]. В условиях ишемии микроглия индуцирует синтез не только нейротоксических веществ, но и ряда защитных факторов, которые способствуют выживанию нейронов и уменьшают процессы послеишемического рубцевания [2, 6]. Вещества, которые обуславливают в очаге ишемии как именно повреждения, так и систему поддержки жизнеспособности клеток, представленные широким классом регуляторных пептидов, основные представители которых относятся к небольшим гликопротеидам, что выделяются многими субпопуляциями клеток – цитокинам [1, 5].

Цитокины принято делить на регуляторные, или противовоспалительные (факторы роста, интерлейкины - ИЛ-10, ИЛ-4) и провоспалительные (ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей альфа - ФНО- $\alpha$  и др.)[9].

Известно, что у пациентов в острой стадии ишемического инсульта происходит повышение концентрации разных цитокинов, среди которых наибольшая роль отводится ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , в периферической крови и ликворе [11].

Уровень провоспалительных цитокинов отображает нарушение нейроиммунорегуляции и входит в число факторов, которые позволяют охарактеризовать тяжесть и допустить результат заболевания [14].

C-реактивный белок (СРБ) является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и является очень чувствительным, однако неспецифическим острофазным реактантом, который продуцируется в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление [7, 13]. Выработка СРБ регулируется цитокинами [15], в большей мере ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  опосредствовано принимают участие в синтезе этого белка. Следует отметить, что пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации ИЛ-6 [12]. Циркулирующие цитокины стимулируют клетки печени, которые и синтезируют СРБ.

В литературных источниках есть достаточное количество публикаций, которые касаются изучения роли цитокинов и цитокинового статуса у больных с ишемическим инсультом. Однако, малочисленными являются такие исследования у больных в восстановительном периоде инсульта и с последствиями инсульта.

Целью работы, было оценить функциональную активность иммунокомпетентных клеток на примере синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ.

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Проводили общеклиническое, клинико-неврологическое, нейровизуализирующее (КТ), инструментальное (исследование состояния костной ткани с помощью двофотонного рентгеновского денситометра (Dual energy X-Ray Absorptiometry – DEXA) фирмы Lunar corp. (Madison, WI) – Lunar DPX-A, иммунологическое (определение содержания медиаторов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ в сыворотке крови проводили с помощью твердофазного иммуоферментного

анализа по принципу «сендвича»). Группу контроля составили 20 здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и статью с исследуемыми пациентами.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Было проведено обследование 60 пациентов, которые перенесли ишемический полушарный инсульт (ИПИ). Среди обследуемых были 41 лицо мужского пола (68 %), и 19 лиц женского пола (32 %). Возраст пациентов составлял от 41 до 73 лет (средний возраст составил  $58 \pm 2,6$  лет). Больные были разделены на три группы (I – в возрасте до 45 лет, II – в возрасте от 45 до 59 лет, III – 60 лет и старше). Самой численной была группа больных среднего возраста (45 – 59 лет) – 35 лиц (58 %), больных преклонных лет (старше 60 лет) было 19 (32 %), молодого возраста (до 45 лет) – 6 (10 %). По продолжительности послеишемического периода больных, которые перенесли ИПИ разделили на 4 группы (I – до 6 месяцев, II – от 6 до 12 месяцев, III – от 1 до 3 лет, IV – свыше 3 лет). I группу составляли 19 (32 %), II – 12 (20 %), III – 21 (35 %), IV – 8 (13 %) пациентов.

Нами были проанализированы изменения цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНП и СРБ) у пациентов после перенесенного ИПИ. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

#### Показатели цитокинового статуса у больных после перенесенного ИПИ

Показатель	Контрольная группа	Больные после перенесенного ИПИ
ИЛ 1 $\beta$	10,400 $\pm$ 0,573	14,504 $\pm$ 4,196*
ИЛ 6	8,220 $\pm$ 0,347	11,625 $\pm$ 2,974*
ИЛ 8	6,750 $\pm$ 0,450	14,038 $\pm$ 3,667*
ИЛ 10	19,645 $\pm$ 1,945	7,943 $\pm$ 2,054*
СРБ	3,940 $\pm$ 0,119	10,184 $\pm$ 2,459*
ФНП	4,350 $\pm$ 0,115	11,748 $\pm$ 4,005*
Примечание: * - достоверность между показателями контрольной группы и больными после перенесенного ИПИ (p<0,01).		

Было обнаружено, что у пациентов после перенесенного ИПИ наблюдалось достоверное (p<0,01) повышение содержания в сыворотке крови

провоспалительных цитокинов – ФНП, ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8 и СРБ, а также достоверное ( $p < 0,01$ ) уменьшение противовоспалительного ИЛ 10. При этом содержание ФНП, ИЛ 8, СРБ больше чем вдвое превышало значение у здоровых лиц, а содержание ИЛ 10 уменьшился больше, чем вдвое.

Учитывая содержание исследуемых показателей в норме мы разделили всех обследованных пациентов за отклонением от данных значений. Так, ИЛ 1 $\beta$  в 15 (25 %) больных находился в пределах нормы, в 8 (13,3 %) – был ниже показателей контрольной группы, а в 37 (61,7 %) пациентов – более высоким. ИЛ 6 в пределах нормы был в 7 (11,7 %) пациентов, сниженным – в 5 (8,3 %) больных, повышенным – в 48 (80 %) пациентов. Показатель ИЛ 8 был в пределах нормы у 2 (3,3 %) пациентов, выше нормы – в 58 (96,7 %). Во всех обследуемых ИЛ 10 был ниже, а СРБ был выше показателей контрольной группы. ФНП в пределах нормы был обнаружен у 3 (5 %) пациентов, сниженным в 1 (1,7 %), выше нормы – в 56 (93,3 %) обследуемых.

Таким образом, после перенесенного ишемического полушарного инсульта наблюдается достоверная активация провоспалительных цитокинов, и угнетения противовоспалительных.

При анализе полученных параметров в вековом аспекте было обнаружено достоверное повышение провоспалительных и достоверное уменьшение противовоспалительных цитокинов во всех возрастных группах (таблица 2). Согласно данным представленных в таблице наименьший показатель ИЛ 1 $\beta$  наблюдался у больных в возрасте до 45 лет, и данный показатель увеличивался с увеличением возраста, однако без достоверной разницы относительно больных до 45 лет. Уровень ИЛ 6 увеличивался с возрастом (наименьший показатель был зафиксирован в самой молодой категории (до 45 лет), наибольший – в группе возрастом свыше 59 лет). ИЛ 8 был значительно повышенным у больных в возрасте от 45 до 59 лет. Наиболее высоким показатель ИЛ 10 был у больных до 45 лет, и с возрастом уменьшался, что,

возможно, можно объяснить притеснениям содержания противовоспалительных цитокинов с возрастом.

СРБ был достоверно повышенным во всех возрастных группах пациентов и составил (10,184±2,459). Наибольшие значения данного показателя отмечены у больных от 45 лет и старших. ФНП при средних параметрах (11,748±4,005) наибольшего значения достиг в когорты пациентов в возрасте до 45 лет, однако у пациентов старшей вековой категории значения показателя незначительно уменьшалось.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у больных после перенесенного ишемического инсульта в зависимости от возраста

Показатель	Контрольная группа	Возраст пациентов		
		До 45 лет	45 – 59 лет	Свыше 59 лет
ИЛ 1β	10,400±0,573	13,920±2,732	14,450±4,531	14,782±4,015
ИЛ 6	8,220±0,347	11,103±3,092	11,274±3,188	12,482±2,436* **
ИЛ 8	6,750±0,450	13,180±2,415	14,177±3,705	13,482±3,831
ИЛ 10	19,645±1,945	8,580±1,679	8,153±2,198	7,329±1,914*
СРБ	3,940±0,119	7,680±2,303	10,632±2,618*	10,024±1,706*
ФНП	4,350±0,115	12,020±3,063	11,712±3,734	11,388±4,751

Примечание: \* - достоверное значение относительно группы больных до 45 лет (p<0,01)  
 \*\* - достоверность разницы между показателями II и III группы (p<0,01).

В группе пациентов, которые перенесли ИПИ, установлена корреляционная зависимость между возрастом пациентов и цитокинами. В возрасте до 45 лет - ИЛ 1β r=0,98, ИЛ 6 r=-0,24, ИЛ 8 r=-0,88, ИЛ 10 r=0,37, СРБ r=0,58, ФНП r=0,72. В группе от 45 до 59 - ИЛ 6 r=-0,24, ИЛ 10 r=-0,38. У пациентов свыше 59 лет установлено ИЛ 6 r=-0,24, СРБ r=-0,38.

При анализе изменений цитокиновых показателей в зависимости от пола было обнаружено, что содержание провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ 6 был выше у лиц женского пола (12,188±1,797 против 11,380±3,353 у мужского пола). При этом содержание СРБ (у мужчин 10,346±2,568 против 9,812±2,216 ) и ФНП (у мужчин 11,939±3,780 против 10,959±4,375) были выше у лиц

мужской статьи. Показатели ИЛ 1β, ИЛ 10 и ИЛ 8 были достоверно более высоки относительно группы контроля и практически не отличались между собой.

Для выявления зависимости изменений цитокиновых показателей от длительности послеинсультного периода нами были проанализированы показатели цитокинового статуса в четырех группах пациентов (таблица 3). В результате анализа установлено: наибольшее количество провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ 8 ( $14,406 \pm 3,169$ ) и ФНП ( $11,861 \pm 3,939$ ) зафиксировано у больных, которые перенесли ишемический полушарный инсульт до 6 месяцев потому, а наименьшее количество данных показателей в группе больных, которые перенесли ИПИ свыше 3 лет тому назад. Количество ИЛ 6 была несколько выше в период от 1 до 3 лет ( $12,210 \pm 3,335$ ), однако существенно не отличаясь между другими группами. Показатели ИЛ 10 уменьшились во всех группах пациентов, однако самыми низкими были у больных, которые перенесли ИПИ свыше 3 лет тому назад ( $7,117 \pm 1,934$ ), а у других пациентов практически не отличались между собой. Содержание СРБ повысилось во всех группах, в сравнении с контрольной группой, однако наивысшие значения обнаружены у пациентов, которые перенесли ИПИ 1 - 3 года тому назад ( $10,820 \pm 2,477$ ).

Таблица 3

Показатели цитокинового статуса у больных после перенесенного ишемического инсульта в зависимости от срока после перенесенного ИПИ

Показатель	Контрольная группа	срок после перенесенного ИПИ			
		до 6 месяцев	6-12 месяцев	1-3 года	свыше 3 лет
ИЛ 1β	$10,400 \pm 0,573$	$14,039 \pm 3,823$	$17,727 \pm 3,989^*$	$13,930 \pm 4,215^{**}$	$12,567 \pm 3,464$
ИЛ 6	$8,220 \pm 0,347$	$11,784 \pm 3,055$	$11,436 \pm 2,029$	$12,210 \pm 3,335$	$10,050 \pm 2,957$
ИЛ 8	$6,750 \pm 0,450$	$14,406 \pm 3,169$	$14,355 \pm 4,525$	$13,050 \pm 3,344$	$12,850 \pm 2,857$
ИЛ 10	$19,645 \pm 1,945$	$8,016 \pm 1,952$	$7,946 \pm 2,231$	$8,190 \pm 2,226$	$7,117 \pm 1,934$
СРБ	$3,940 \pm 0,119$	$9,756 \pm 2,611$	$10,227 \pm 2,106$	$10,820 \pm 2,477$	$8,833 \pm 2,305$
ФНП	$4,350 \pm 0,115$	$11,861 \pm 3,939$	$11,500 \pm 3,712$	$11,435 \pm 4,104$	$11,500 \pm 5,106$

Примечание: \* - достоверное значение относительно группы больных до 6 месяцев ( $p < 0,01$ )  
 \*\*\* - достоверные значения показателей следующих групп между собой ( $p < 0,01$ ).

Анализируя изменения параметров цитокинового статуса с учетом наличия сопутствующей патологии нами было установлено, что в группе с имеющейся сопутствующей патологией, количество ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 8, СРБ, ФНП была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше в сравнении с группой контроля. Показатели противовоспалительного ИЛ 10 были значительно снижены в обеих группах пациентов с достоверностью  $p < 0,01$  относительно группы контроля, однако самыми низкими они были у пациентов с сопутствующей патологией. Количество ИЛ 6 практически не отличалась в данных группах.

Ввиду того, что среди пациентов были те, которые имели разную степень остеопороза и пациенты без остеопороза, нами были проанализированы цитокиновые показатели у больных, которые перенесли ИПИ с разными показателями минеральной плотности кости. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Цитокиновые показатели у больных, которые перенесли ишемический инсульт в зависимости от изменений МЦКТ

Показатель	Контрольная группа	Больные после перенесенного ИПИ		p
		Без остеопороза	С остеопорозом	
ИЛ 1 $\beta$	10,4 $\pm$ 0,573	10,175 $\pm$ 0,359	13,890 $\pm$ 4,026*	<0,05
ИЛ 6	8,22 $\pm$ 0,347	8,475 $\pm$ 1,967	12,000 $\pm$ 3,164*	<0,05
ИЛ 8	6,75 $\pm$ 0,450	12,325 $\pm$ 2,758*	14,263 $\pm$ 4,140*	<0,05
ИЛ 10	19,645 $\pm$ 1,945	8,275 $\pm$ 2,861*	7,707 $\pm$ 2,018*	>0,05
СРБ	3,940 $\pm$ 0,119	9,800 $\pm$ 3,144*	10,463 $\pm$ 2,446*	>0,05
ФНП	4,350 $\pm$ 0,115	10,400 $\pm$ 1,695*	11,827 $\pm$ 3,665*	<0,05

Примечания: 1.\* - достоверность между показателями контрольной группы и больными после перенесенного ИПИ ( $p < 0,05$ );  
2. p – достоверность между больными после перенесенного ИПИ с остеопорозом и без дефицита костной ткани

Анализ полученных значений параметров цитокинового статуса засвидетельствовал угнетение содержания противовоспалительного ИЛ 10 у всех больных, однако достигло своего максимума у больных с остеопорозными изменениями. Параметры ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 6, ИЛ 8 и ФНП были достоверно  $p < 0,05$  увеличены у больных с остеопорозными изменениями в сравнении с контрольной группой и больными без остеопорозных



изменений. Показатели ИЛ 1 $\beta$  и ИЛ 6 у больных, в которых не было остедефицитных изменений практически не отличались с показателями контрольной группы. СРБ был выше у больных с остедефицитными изменениями, однако без достоверной разницы относительно больных без остедефицитных изменений.

Таким образом, у больных, которые перенесли ишемический инсульт, наблюдалась достоверная активация провоспалительных цитокинов на фоне притеснения противовоспалительных. Было установлено, что указанные изменения углублялись с возрастом (в группе больных в возрасте свыше 60 лет), в случаях наличия сопутствующей патологии, при наличии остедефицитных изменений.

#### References

1. Бичкова Н.Г. Стан імунної системи та цитокінового статусу у хвоих після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом // Імунологія та алергологія: наука і практика 2010. № 3-4. С. 60-64.
2. Жданов, Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. - 2006. - Том 5, N 1. - С. 27-30.
3. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні/І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Український медичний часопис. -К., 2011,N N 5.-С.38-41.
4. Зозуля І.С. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги/І. С. Зозуля, В. І. Цимбалюк, А. І. Зозуля // Український медичний часопис. -Київ:ТОВ "Моріон", 2012,N N 5.-С.36-39)
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб: Фолиант, 2008. — 550 с.
6. Кладова, Е. А. Оценка медиаторов воспаления при ишемическом инсульте / Е. А. Кладова, А. В. Соснина, Б. М. Доронин // Цитокины и воспаление. - 2011. - т. 10, № 4. - С. 136-141 .
7. Минаев С. В., Исаева А. В., Обедин А. Н. и др. С-реактивный белок — главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — No 2. — С. 95–99
8. Мищенко Т.С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 3. – С. 2-9.

9. Симбирцев А. С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 9-17.
10. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 4. – С. 2-5.
11. Цимбалюк В.І., Бровченко М.С. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації // Укр. мед. часопис. - 2006. - № 4(48). - С. 141-144.
12. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. 1997; Sep 16; 96(6): 2099-101.
13. Esmon C. T. The discovery of the endothelial cell protein C receptor // J. Thromb. Haemost. — 2010. — Vol. 8, No 1. — P. 2–5.
14. Fisher M. J. Immunohematologic mechanisms in stroke / M. J. Fischer // Brain Ischemia. London, 1995. P. 97-103.
15. Zawawi T.H., Alyafi W.A., Hashim I.A. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction // Acta Cardiol. 1995; 50(5): p.387-96.