

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

Сарафанюк Наталя Леонідівна

УДК 616-092:616.8:616.005:616-002:616-008

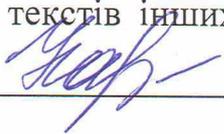
**ДИСЕРТАЦІЯ**

ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 $\beta$ , 2, 4 ТА 10 ПРИ ГОСТРИХ ТА  
ХРОНІЧНИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ Н.Л. Сарафанюк

Науковий керівник

Клименко Микола Олексійович  
доктор медичних наук, професор

Миколаїв – 2026

## АНОТАЦІЯ

Сарафанюк Н.Л. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, Миколаїв, 2026; Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, Миколаїв, 2026.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин запалення та імунної відповіді – моноцитів-макрофагів, Т-лимфоцитів-хелперів 1-го та 2-го типів (Th1 та Th2) – прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів, а також загальноприйнятого маркера запалення – С-реактивного білка (СРБ) – при гострих – ішемічний інсульт (І), транзиторна ішемічна атака (ТІА) – та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового кровообігу в динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу) – в залежності від тяжкості захворювання.

У дослідженні взяли участь 89 осіб обох статей, віком від 41 до 73 років – по 25 пацієнтів з І, ТІА та ХПМК, а також 14 осіб контрольної групи. Групи були зіставні за статтю та віком.

Використано наступні методи дослідження: імуноферментні – для визначення концентрацій інтерлейкінів та СРБ у крові, клінічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні – для обстеження пацієнтів та клініко-патофізіологічних досліджень, статистичні – для математичного аналізу отриманих результатів.

Встановлено спільність закономірностей продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 і 10 та СРБ при різних за перебігом та виразністю ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. При І, ТІА та ХПМК до лікування концентрації

досліджуваних цитокінів та СРБ в периферичній крові значно зростають, що свідчить про наявність запалення. Збільшується продукція як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, переважно перших, а з них – ІЛ-2. Активується вроджений клітинний, адаптивний клітинний та гуморальний імунітет, найбільше – адаптивний клітинний. Після лікування рівні прозапальних цитокінів та СРБ вірогідно зменшуються порівняно з такими до лікування, але залишаються достовірно більшими за контроль, а концентрації протизапальних цитокінів продовжують наростати, що вказує на те, що запалення зменшується, але ще продовжується.

Показано, що продукція цитокінів залежить від тяжкості захворювання. До лікування зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів і СРБ та зменшується вміст протизапальних цитокінів, що, певно, пов'язано з наростанням виразності запального процесу. Після лікування зі збільшенням тяжкості захворювання, порівняно з першою добою спостерігається менш виразне щодо контролю підвищення продукції прозапальних цитокінів та СРБ і зниження – протизапальних цитокінів, що, очевидно, зумовлене зменшенням виразності запального процесу.

Визначені кореляції вмісту в крові досліджуваних цитокінів між собою та з СРБ. При ІІ до лікування мається позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та СРБ, та негативний – між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-10. Після лікування виявляється позитивний зв'язок між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4, та негативний – між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, ІЛ-4 та ІЛ-10. При ТІА на 1-шу добу мається негативна кореляція між концентраціями ІЛ-4 та СРБ. При ХПМК на 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 та ІЛ-10 і СРБ; на 10-у добу – між вмістом ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10. Кореляції, що виявляються до лікування, вказують на синергізм між прозапальними речовинами та антагонізм – між про- та протизапальними цитокінами. Після лікування кореляційні зв'язки між показниками змінюються на протилежні, зменшується сила негативних та з'являються позитивні зв'язки між про- та протизапальними цитокінами, виникають негативні зв'язки між

протизапальними цитокінами, що відбувається на тлі менших рівнів прозапальних цитокінів і більших – протизапальних та, вочевидь, відображає динаміку захворювання та ефективність лікування.

На підставі виявлених кореляцій показано, що одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час. Зокрема, рівні про- та протизапальних цитокінів у крові до лікування можуть бути предикторами концентрації СРБ у крові на цей час. Так, при ІІ предиктором вмісту СРБ у крові на 1-шу добу може бути концентрація ІІ-1 $\beta$ , при ТІА – вміст ІІ-4, при ХПМК – рівень ІІ-10. Це свідчить, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ, можливо, ще більш чутливі, ніж СРБ, оскільки продукція СРБ є наслідком дії цитокінів.

З'ясовано, що концентрації досліджуваних речовин у крові до лікування можуть бути предикторами їх рівнів після проведеного лікування. Так, при ІІ вміст ІІ-1 $\beta$  на 1-шу добу може бути предиктором концентрацій ІІ-4, ІІ-10 та СРБ на 10-ту добу; відповідно, кількість ІІ-2 – рівнів ІІ-1 $\beta$ , ІІ-4 та ІІ-10; вміст ІІ-10 – концентрації ІІ-4; рівень СРБ – кількостей ІІ-1 $\beta$ , ІІ-2 та ІІ-4. При ТІА вміст ІІ-4 у крові на 1-шу добу може бути предиктором рівня ІІ-10 на 10-ту добу. При ХПМК кількість ІІ-1 $\beta$  на 1-шу добу може бути предиктором концентрації ІІ-10 на 10-добу; відповідно, вміст ІІ-10 – рівня ІІ-1 $\beta$ ; концентрація СРБ – кількостей ІІ-1 $\beta$  та ІІ-10. Ці дані мають значення для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації спектру досліджуваних речовин, використовуюваного з діагностичною метою.

Шляхом порівняння продукції цитокінів між досліджуваними захворюваннями, встановлено, що до лікування рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при ХПМК, і найбільші вони при ІІ. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. Це, очевидно, пов'язано з антагоністичними відношеннями про- та протизапальних цитокінів та особливостями перебігу захворювань. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший при ТІА та ХПМК. Таким чином, запалення найбільш виразне при ІІ, менш

виражене при ТІА та ще менше – при ХПМК, що, у свою чергу, певно, зумовлене тим, що при ІІ пошкодження найбільше, при ХПМК менше, але перманентне, тривале, а при ТІА – короткочасне. Після лікування концентрації прозапальних цитокінів при всіх досліджуваних нозологічних одиницях зменшуються, але, як і до лікування, є найбільшими при ІІ; при цьому, на відміну від першої доби, вони стають проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА. Рівень ІІ-4 залишається найвищим при ХПМК та найнижчим – при ТІА; вміст ІІ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА. Той факт, що після лікування запалення при ХПМК переважає над таким при ТІА, очевидно, пояснюється тим, що хронічне запалення при ХПМК підтримується і під час ремісії, а гострий процес при ТІА стихає. Ці дані підтверджуються тим, що найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили до лікування, після лікування та між 1-ю та 10-ю добою спостерігається при ІІ, менше та меншої сили – при ХПМК та найменше – при ТІА.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення. Вони розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про механізми гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу, зокрема, про продукцію цитокінів при ІІ, ТІА та ХПМК при виникненні чи загостренні захворювання та у ході лікування, спільність та відмінності у цитокінових механізмах цих захворювань. Також вони можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, прогнозування та патогенетичної терапії гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу. Зокрема, вони є важливими для обґрунтування доцільності включення протизапальних препаратів у патогенетичну терапію ІІ, ТІА та ХПМК. Визначення продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цих захворювань та ефективності лікування. Створено низку регресійних моделей для прогнозування величин досліджуваних показників в залежності від концентрацій інших досліджуваних речовин у крові – до лікування, після лікування, а також між термінами дослідження. Вони дають змогу

прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати спектр досліджуваних речовин, використовуваний з діагностичною метою.

**Ключові слова:** запалення, нейрозапалення, системна запальна відповідь, вроджений та адаптивний імунітет, нервова система, головний мозок, цереброваскулярна хвороба, гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу, ішемічний інсульт, когнітивні функції, кров, метаболіти, медіатори, цитокіни, С-реактивний білок.

### ABSTRACT

Sarafanyuk N. L. Production of interleukines 1 $\beta$ , 2, 4 and 10 in acute and chronic ischemic disorders of cerebral blood flow. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for achieving the degree of Doctor of Philosophy for specialty 222 “Medicine”. – Petro Mohyla Black Sea National University, MES of Ukraine, Mykolayiv, 2026; Petro Mohyla Black Sea National University, MES of Ukraine, Mykolayiv, 2026.

The dissertation provides a theoretical understanding and development of the scientific field, which is related to the established patterns of cytokine production - markers of various cells of inflammation and immune type - monocytes-macrophages, T-lymphocytes-helpers of the 1st and 2nd types (Th1 and Th2) - pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) interleukins, as well as an inflammatory marker of inflammation - C-reactive protein (CRP) – with acute - ischemic stroke (II), transient ischemic attack (TIA) - and chronic (CCVD) ischemic impairment of cerebral blood flow in the dynamics of illness - before and after standard treatment (on the 1st and 10th day) – depending on the disease severity.

The study involved 89 individuals from both sexes, aged from 41 to 73 years - 25 patients each with II, TIA and CCVD, as well as 14 individuals in the control group. Groups were compared for sex and age.

The following methods of research were applied: immunoenzymatic - for determining the concentration of interleukins and CRP in the blood, clinical, clinical-

laboratory and clinical-instrumental - for observation of patients and clinical-pathophysiological investigations, statistically - for mathematical analysis of the obtained results.

The common patterns of production of interleukins  $1\beta$ , 2, 4 and 10 and CRP have been established in ischemic disorders of cerebral circulation of different course and severity. In II, TIA, and CCVD, the concentrations of the studied cytokines and CRP in the peripheral blood increase significantly before treatment, indicating the presence of inflammation. The production of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, especially the first, and of which IL-2, increases. Innate cellular, adaptive cellular and humoral immunity are activated, most importantly, adaptive cellular immunity.

After treatment, the levels of pro-inflammatory cytokines and CRP significantly decrease compared to those before treatment, but remain significantly higher than the controlled, and concentrations of anti-inflammatory cytokines continue to increase, indicating that inflammation is decreasing but still ongoing.

It has been shown that cytokine production depends on the severity of the disease. Before treatment, with increasing severity of the disease, the level of pro-inflammatory cytokines and CRP in the blood increases and the content of anti-inflammatory cytokines decreases, which is probably associated with an increase in the severity of the inflammatory process. After treatment, with increasing severity of the disease, compared to the first day, there is a less pronounced increase in terms of control of increased production of pro-inflammatory cytokines and CRP and a decrease in anti-inflammatory cytokines is observed, which is obviously due to a decrease in the severity of the inflammatory process.

Correlations between the blood levels of the studied cytokines and with CRP were determined. At II before treatment, there is a positive correlation between the concentrations of IL- $1\beta$  and IL-2, IL- $1\beta$  and CRP, and a negative correlation between IL-2 and IL-10. After treatment, a positive correlation is observed between the concentrations of IL- $1\beta$  and IL-2, IL- $1\beta$  and IL-4, and a negative correlation between the concentrations of IL- $1\beta$  and IL-10, IL-4 and IL-10. With TIA at 1 dose, there is a

negative correlation between the concentrations of IL-4 and CRP. In case of CCVD, at the first dose there is a slight positive correlation between the concentrations of IL-1 $\beta$  and IL-10 and IL-10 and CRP; on the 10th day – between IL-1 $\beta$  and IL-10. The correlations that appear before treatment indicate synergy between proinflammatory cytokines and antagonism between proinflammatory cytokines. After treatment, the correlative connections between the indicators change over time, the strength of the negative one's changes, and the positive connections between pro-inflammatory cytokines appear, and the negative connections between pro-inflammatory cytokines, which are found in the smaller levels of pro-inflammatory cytokines and larger levels of anti-inflammatory cytokines, which apparently reflects the dynamics of illness and the effectiveness of treatment.

Based on the identified correlations, it is shown that some of the studied substances can be predictors of the production of others at the same time. In particular, the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood before treatment may be predictors of the concentration of CRP in the blood at this time. Thus, in II, the predictor of CRP content in the blood on the 1st day may be the concentration of IL-1 $\beta$ , in TIA - the content of IL-4, in CCVD - the level of IL-10. This indicates that cytokines can be used as markers of the inflammatory response along with CRP, perhaps even more sensitive than CRP, since CRP production is a consequence of the action of cytokines.

It has been established that the concentrations of test substances in the blood before treatment can be predictors of their levels after treatment. Thus, with II instead of IL-1 $\beta$  on the 1st day, it can be a predictor of the concentration of IL-4, IL-10 and CRP on the 10th day; apparently, the amount of IL-2 is similar to IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-10; contents of IL-10 – concentration of IL-4; the level of CRP – amounts of IL-1 $\beta$ , IL-2 and IL-4. With TIA contains of IL-4 in the blood on the 1st day, it can be a predictor of the level of IL-10 on the 10th day. With CCVD, the concentration of IL-1 $\beta$  on the 1st day may be a predictor of the concentration of IL-10 on the 10th day; Apparently, instead of IL-10 – level of IL-1 $\beta$ ; concentration of CRP – the amount of IL-1 $\beta$  and IL-10. These data may be significant for predicting the progression of

illness and optimizing the spectrum of monitored substances, used for diagnostic purpose.

By comparing cytokine production between the diseases studied, it was found that before treatment, the levels of pro-inflammatory cytokines in acute cerebrovascular accidents were higher than those in CCVD, and they were highest in II. On the contrary, the concentrations of anti-inflammatory cytokines in CCVD were higher than those in acute disorders. This is apparently due to the antagonistic relationship between pro- and anti-inflammatory cytokines and the characteristics of the disease course. The level of CRP is highest in II and lower in TIA and CCVD. Thus, inflammation is most pronounced in II, less pronounced in TIA, and even less pronounced in CCVD, which, in turn, is probably due to the fact that in II the damage is greatest, in CCVD it is less, but permanent, long-lasting, and in TIA it is short-term. After treatment of the concentration of proinflammatory cytokines in all studied nosological units decreases, but, as before treatment, are highest in II; in contrast to the first day, they become intermediate in CCVD and lowest in TIA. IL-4 level remains highest in CCVD and lowest in TIA; IL-10 level becomes highest in II and lowest in CCVD. CRP level remains highest in II, intermediate in CCVD and lowest in TIA. The fact that after treatment of inflammation in CCVD prevails over that in TIA is apparently explained by the fact that chronic inflammation in CCVD is maintained even during remission, while the acute process in TIA subsides. These data are confirmed by the fact that the largest number of correlations and the greatest strength before treatment, after treatment and between the 1st and 10th day are observed with II, fewer and of less strength with CCVD and the smallest with TIA.

The results obtained have both theoretical and practical significance. They broaden and deepen the existing ideas about the mechanisms of acute and chronic ischemic disorders of cerebral blood flow, in particular, on cytokine production in II, TIA and CCVD upon onset or exacerbation of the disease and during treatment, commonalities and differences in cytokine mechanisms of these diseases. They can also be used for the development of new diagnostic methods, prediction and pathogenetic therapy for acute and chronic ischemic disorders of cerebral blood flow.

In particular, they are important for substantiating the feasibility of including anti-inflammatory drugs in the pathogenetic therapy of II, TIA, and CCVD. Determination of cytokine production can serve as an additional diagnostic and prognostic criterion for the course of these diseases and the effectiveness of treatment. A number of regression models have been created to predict the values of the studied indicators depending on the concentrations of other studied substances in the blood - before treatment, after treatment, and between the study periods. They make it possible to predict the course of the disease and optimize the spectrum of test substances used for diagnostic purposes.

**Key words:** inflammation, neuroinflammation, systemic inflammatory response, innate and adaptive immunity, nervous system, brain, cerebrovascular disease, acute and chronic cerebrovascular disorders, ischemic stroke, cognitive functions, blood, metabolites, mediators, cytokines, C-reactive protein.

### **Список публікацій здобувачки за темою дисертації**

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

3. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4, 10 та С-реактивного білка при хронічній ішемії мозку. *Одеський медичний журнал*. 2025;5(196):46-51. DOI: 10.32782/2226-2008-2025-5-7. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Продукція цитокінів та С-реактивного білка в залежності від тяжкості перебігу ішемічного інсульту. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : тези доп. VIII Нац. конгр. патофізіологів України з міжнарод. участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2020. Т.1. С. 179-181. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

5. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л., Буцукіна Т.С. Цитокінові імунозапальні механізми при ішемічному інсульті. Матер. XII Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяч. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II. 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 52-53. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

6. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Активність клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при ішемічному інсульті. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19 : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р). Терноп. нац. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39-40. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

7. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Імунозапальні механізми при хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 жовтня 2025 р. Х. : НФаУ, 2025. С. 127. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

8. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Продукція маркерних цитокінів клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при транзиторній ішемічній атаці. Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях : III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю. Одеса, 24 жовтня 2025 р. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

9. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Виразність запалення при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Могилянські читання – 2025 : досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні : глобальний, національний та регіональний аспекти. Охорона здоров'я та соціальне забезпечення : XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. 10–14 листоп. 2025 р., м. Миколаїв : тези / М-во освіти і науки України ; ЧНУ ім. Петра Могили. – Миколаїв : Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2025. – С. 117-118. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Основні патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку цереброваскулярної хвороби	25
1.2. Роль нейрозапалення у патогенезі цереброваскулярної хвороби	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
РОЗДІЛ 3. ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 $\beta$ , 2, 4 ТА 10 ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПРИ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ (РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)	71
3.1. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при ішемічному інсульті	71
3.2. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при транзиторній ішемічній атаці	95
3.3. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при хронічному порушенні мозкового кровообігу	100
3.4. Порівняння продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при транзиторній ішемічній атаці, ішемічному інсульті та хронічному порушенні мозкового кровообігу	114
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	121
ВИСНОВКИ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТКИ	185

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота, аденозинтрифосфат

АФК – активні форми кисню

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ГПМК – гіпоксичне порушення мозкового кровообігу

ДЕП – дисциркуляторна енцефалопатія

ІАПФ/БРА – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II

ІІ – ішемічний інсульт

ІПМК – ішемічні порушення мозкового кровообігу

КТ – комп'ютерна томографія

М1 – макрофаги 1-го типу

М2 – макрофаги 2-го типу

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МКХ-11 – Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду

МР-спектроскопія – магнітно-резонансна спектроскопія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПМК – порушення мозкового кровообігу

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

СЗВ (SIR) – системна запальна відповідь (systemic inflammatory response)

СЧВ – системний червоний вовчак

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ХДС – хвороба дрібних судин

ХІГМ – хронічна ішемія головного мозку

ХНХ – хронічна ниркова хвороба

ХПМК – хронічне порушення мозкового кровообігу

ЦВХ – цереброваскулярна хвороба

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ЦСР – цереброспінальна рідина

СРБ (CRP) – С-реактивний білок (C-reactive protein)

CXCL-10 – хемокін CXCL-10

eNOS – ендотеліальна NO-синтаза

GFAP – glial fibrillary acidic protein – гліальний фібрилярний кислий білок

GLP-1-агоністи – агоністи глюкагоноподібного пептиду-1

ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії 1

IL – інтерлейкін

LGI – low-grade inflammation – низькоінтенсивне дифузне хронічне запалення

MCP-1 – монокіновий хемотаксичний протеїн-1

MMP-9 – матриксна металопротеїназа-9

NADPH – нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат

NF-κB – ядерний фактор κB

NfL – neurofilament light chain – білок легкого ланцюга нейрофіламенту

NMDA-рецептор – N-метил-D-аспартат-рецептор

NO – оксид азоту

RAGE – receptor for advanced glycation end-products – рецептор для кінцевих продуктів глікування

SGLT2-інгібітори – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу

STAT – signal transducers and activators of transcription – сигнальні перетворювачі та активатори транскрипції

Th1 – Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу

Th2 – Т-лімфоцити-хелпери 2-го типу

TNF-α – фактор некрозу пухлини альфа

VCAM-1 – судинна молекула клітинної адгезії 1

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Порушення мозкового кровообігу (ПМК) є важливою медико-соціальною проблемою. Через свою поширеність вони відносяться до сучасних неінфекційних пандемій. Гострі ПМК характеризуються значною тяжкістю, швидким, деколи блискавичним перебігом, високим рівнем смертності та інвалідизації [48]. Хронічні ПМК (ХПМК) із-за неврологічного дефіциту істотно позначаються на якості життя.

За даними ВООЗ, щорічно близько 15 млн. людей у світі захворюють на інсульт. З них одужує лише третина; 5 млн. помирають, ще 5 млн. стають інвалідами. Це захворювання становить другу причину смертності та інвалідності після серцевих захворювань. ХПМК спостерігаються у близько 9 млн. людей у світі. Надалі, згідно з висновками експертів ВООЗ, число пацієнтів з даною патологією буде збільшуватися, тому що останнім часом спостерігається тенденція до поширення причин, які призводять до виникнення ішемічного інсульту (ІІ), транзиторної ішемічної атаки (ТІА) та ХПМК [131].

За Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) [178], окремого класу судинних захворювань головного мозку немає, а вони є одним із проявів серцево-судинних захворювань. Таким чином, судинні ураження головного мозку треба розглядати не як локальний процес, а як прояв системної патології.

Судинні ураження головного мозку належать до ІХ класу хвороб (хвороби серцево-судинної системи), рубрик І60-І69 (ураження судин головного мозку), та VI класу хвороб (хвороби нервової системи), рубрики G45 [минуці транзиторні церебральні ішемічні стани (атаки) та пов'язані з ними синдроми]. Згідно з цією класифікацією виділяють:

- а) ІІ – клас ІХ, рубрика І63 (інфаркт головного мозку);
- б) ТІА – клас VI, рубрика G45;
- в) ХПМК – у МКХ-10 не має одного конкретного коду, але його наслідки кодуються в залежності від причин і проявів, наприклад, як інші цереброваскулярні хвороби (клас ІХ, рубрика І67), зокрема, церебральний

атеросклероз – атерома артерій мозку (I67.2), прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія, – хвороба Бінсвангера (I67.3), гіпертензивна енцефалопатія (I67.4), інші уточнені ураження судин мозку (I67.8), зокрема, ішемія мозку (хронічна), цереброваскулярна хвороба неуточнена (I67.9); а також ураження судин головного мозку при хворобах, класифікованих в інших рубриках (клас IX, рубрика I68) [178].

Наразі велике значення в патогенезі цереброваскулярних захворювань надається запально-нейроімунним процесам [69, 248, 343]. Вони виникають внаслідок пошкоджень нервової тканини, викликаних ПМК та гіпоксією. Пошкодження та наступне запалення можуть бути як гострими, так і хронічними. Загалом гостре запалення є перш за все захисно-приспосувальною реакцією, спрямованою на видалення флогогена та пошкодженої ним тканини та відновлення структури та функцій органа, а патогенним стає, будучи гіпер- або гіпоергічним. Однак у головному мозку воно є патогенним завжди, зважаючи на локалізацію у життєво важливому органі. Хронічне запалення є патогенним в будь-якому разі, оскільки воно не має захисно-приспосувальної сутності, а є самостійним пошкоджувальним чинником. Останнім часом великого значення надається низькоступеневому дифузному хронічному запаленню (low-grade inflammation, LGI), яке може спостерігатись як при хронічних, так при гострих ПМК [329]. Вважається, що це запалення є основою більшості хронічних неінфекційних захворювань. Саме по собі воно може тривало клінічно не виявлятися (так зване «безмовне» запалення), персистує роками, поступово пошкоджуючи органи і тканини, проте характеризується підвищенням рівня цитокінів у крові та інфільтрацією макрофагами периферичних тканин [20, 22, 23, 24, 25].

Запальна відповідь при ПМК може мати як локальний, так і генералізований характер. Остання позначається як системна запальна відповідь (СЗВ), або SIR (systemic inflammatory response), і включає загальні прояви запалення [278].

У патогенезі запалення основною ланкою є його медіаторно-модуляторна регуляція. Медіатори визначають як судинно-тканинні явища у вогнищі запалення, так і СЗВ. В останньому випадку вони надходять із вогнища запалення у кров та вивільнюються або утворюються клітинами та гуморальними чинниками крові і викликають активацію гемопоезу, імунної, ендокринної систем, синтезу гепатоцитами білків гострої фази тощо. Особливе значення у регуляції подій у вогнищі запалення та виникненні СЗВ мають такі медіатори, як цитокіни. Останні діляться на про- та протизапальні. Серед цитокінів становлять інтерес маркери основних клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді – макрофагів, Т-лімфоцитів-хелперів першого та другого типів (Th1, Th2), такі як IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 [81, 194].

IL-1 $\beta$  є головним прозапальним цитокіном, який продукується переважно макрофагами і є маркером моноцитів-макрофагів та вродженого клітинного імунітету. Він також продукується лімфоцитами, фібробластами та епітеліальними клітинами. Бере активну участь в регуляції запальних та імунних процесів, активує Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли, стимулює синтез С-реактивного білку (СРБ), IL-2, молекул адгезії і простагландинів [113, 229].

IL-2 – плейотропний прозапальний цитокін, основними продуцентами якого є Т-лімфоцити CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> (Т-лімфоцити-хелпери 1 типу – Th1), і він є маркером Th1 та клітинного адаптивного імунітету. Продукувати його можуть і дендритні клітини. Він відіграє ключову роль у розвитку швидкої імунної відповіді, індукує проліферацію В-лімфоцитів і активує цитотоксичні Т-лімфоцити [113, 321].

IL-4 і IL-10 є протизапальними цитокінами. Основними продуцентами IL-4 є Т-лімфоцити-хелпери 2 типу (Th2), тобто він є маркером Th2 та гуморального адаптивного імунітету. Цей цитокін регулює ріст та диференціацію В-лімфоцитів, біосинтез та секрецію антитіл, пригнічує більшість функцій макрофагів M1 та продукцію IL-1 $\beta$ , а також стимулює макрофаги M2, які беруть участь у процесах проліферації та ангиогенезу [347].

IL-10 продукується Т-лімфоцитами (Th2), а також моноцитами і теж є маркером Th2 та гуморального адаптивного імунітету. Він підвищує виживання В-лімфоцитів, їх проліферацію та вироблення антитіл, знижує експресію цитокінів Th1, активність макрофагів та продукцію прозапальних цитокінів [157].

Протизапальні цитокіни контролюють силу і форму імунної відповіді та запалення. IL-4 запобігає диференціації Th1, зупиняє більшість функцій макрофагів; IL-10 пригнічує презентацію антигену макрофагами та активацію Th1; обидва вони пригнічують вироблення прозапальних цитокінів Th1-клітинами та макрофагами [157].

Значний інтерес викликає питання про особливості СЗВ в залежності від ступеня тяжкості судинних уражень головного мозку, особливо за маркерними цитокінами різних клітин-ефекторів запалення та різних ланок імунної системи. Досліджень продукції різноманітних цитокінів при ураженнях головного мозку безліч, але важливе комплексне визначення маркерів різних клітин-ефекторів запалення та ланок імунної системи для встановлення їх співвідносної ролі у патогенезі цих уражень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України в межах комплексної теми кафедри медико-біологічних дисциплін «Клітинно-молекулярні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції». Державний реєстраційний номер: 0124U001917. Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

**Мета дослідження** – з'ясування закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин запалення та імунної відповіді – моноцитів-макрофагів, Th1 та Th2 – прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів, а також загальноприйнятого маркера запалення – СРБ – при гострих – ІІ, ТІА – та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового

кровообігу у динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу) – в залежності від тяжкості захворювання.

***Задачі дослідження:***

1. Дослідити вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-10 та СРБ у периферичній крові хворих до та після стандартного лікування при ІІ, ТІА та ХПМК.
2. Визначити залежність продукції цитокінів від тяжкості захворювання на 1-шу та 10-ту добу.
3. З'ясувати кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками до та після лікування та між термінами дослідження.
4. Порівняти продукцію цитокінів між ІІ, ТІА та ХПМК на 1-шу та 10-ту добу.

*Об'єкт дослідження* – системна запальна відповідь при гострих та хронічних ішемічних ПМК.

*Предмет дослідження* – особливості відповіді за продукцією цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-10 та СРБ.

*Методи дослідження:* імуноферментні – для визначення концентрацій інтерлейкінів та СРБ у крові, клінічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні – для обстеження пацієнтів та клініко-патофізіологічних досліджень, статистичні – для математичного аналізу отриманих результатів.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.** Вперше проведено комплексне дослідження, що полягає у з'ясуванні закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді – моноцитів-макрофагів, Th1 та Th2 – прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів, а також загальноприйнятого маркера запалення – СРБ – при гострих – ІІ, ТІА – та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового кровообігу у динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу) – в залежності від тяжкості захворювання.

Вперше за такого комплексу досліджуваних речовин показані закономірності змін їх вмісту у периферичній крові пацієнтів з ІІ, ТІА та ХПМК

до та після лікування. Вони свідчать про наявність запалення до лікування, збільшення продукції переважно прозапальних цитокінів, особливо IL-2, а також протизапальних, активацію вродженого клітинного, адаптивного клітинного та гуморального імунітету, найбільше адаптивного клітинного, а також про те, що на 10-ту добу стандартного лікування запалення значно зменшується, але ще продовжується.

Встановлено, що продукція цитокінів залежить від тяжкості захворювання. До лікування зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів і СРБ та зменшується вміст протизапальних цитокінів, що, певно, пов'язано з наростанням виразності запального процесу. Після лікування зі збільшенням тяжкості захворювання, порівняно з першою добою спостерігається менш виразне щодо контролю підвищення продукції прозапальних цитокінів та СРБ і зниження – протизапальних цитокінів, що, очевидно, зумовлене зменшенням виразності запального процесу.

Вперше визначені кореляції вмісту в крові досліджуваних цитокінів між собою та з СРБ. Кореляції, що виявляються до лікування, вказують на синергізм між прозапальними речовинами та антагонізм – між про- та протизапальними цитокінами. Після лікування кореляційні зв'язки між показниками змінюються на протилежні, зменшується сила негативних та з'являються позитивні зв'язки між про- та протизапальними цитокінами, виникають негативні зв'язки між протизапальними цитокінами, що відбувається на тлі менших рівнів прозапальних цитокінів і більших – протизапальних та, вочевидь, відображає динаміку захворювання та ефективність лікування.

На підставі виявлених кореляцій показано, що одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час. Зокрема, рівні про- та протизапальних цитокінів у крові до лікування можуть бути предикторами концентрації СРБ у крові на цей час. Це свідчить, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ.

Вперше показано, що концентрації досліджуваних речовин у крові до лікування можуть бути предикторами їх рівнів після проведеного лікування, що важливо для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації спектру досліджуваних речовин, використовуюваного з діагностичною метою.

Вперше проведено порівняння продукції цитокінів між досліджуваними захворюваннями. З'ясовано, що до лікування запалення найбільш виразне при II та ТІА і менше при ХПМК, що, певно, зумовлене тим, що при II пошкодження найбільше, при ХПМК менше, але перманентне, тривале, а при ТІА – короткочасне. Це підтверджується тим, що після лікування запалення, загалом зменшуючись, залишається найбільшим при II, стає проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА.

**Практичне значення роботи.** Отримані результати розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про механізми гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу, зокрема, про продукцію цитокінів при II, ТІА та ХНМК при виникненні чи загостренні захворювання та у ході лікування, спільність та відмінності у цитокінових механізмах цих захворювань. Також вони можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, прогнозування та патогенетичної терапії гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу. Зокрема, вони є важливими для обґрунтування доцільності включення протизапальних препаратів у патогенетичну терапію II, ТІА та ХНМК. Визначення продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цих захворювань та ефективності лікування.

Створено низку регресійних моделей для прогнозування величин досліджуваних показників в залежності від концентрацій інших досліджуваних речовин у крові – до лікування, після лікування, а також між термінами дослідження. Вони дають змогу прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати спектр досліджуваних речовин, використовуваний з діагностичною метою.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на

кафедри медико-біологічних дисциплін Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедри фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету; кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачкою особисто проведено пошук, реферування та аналіз наукової літератури за темою дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено дизайн досліджень. Проведено клініко-патофізіологічні дослідження, збір матеріалу. Самостійно виконано аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, інтерпретацію одержаних даних, сформульовано висновки, написано дисертацію та наукові статті.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження були представлені та обговорені на VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р.); Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р.); XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченій ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ – 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II (Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.); VIII науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 20 жовтня 2025 р.); III міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях» (Одеса, 24 жовтня 2025 р.); XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Могилянські

читання – 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти» (Миколаїв, 10-14 листопада 2025 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 3 наукові журнальні статті в фахових періодичних наукових виданнях, з яких одна – в закордонному журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus, 2 – у вітчизняній періодиці, з них одна – в журналі категорії А, який реферується в Scopus, інша – в журналі категорії Б; а також 6 тез у матеріалах всеукраїнських конгресів та конференцій, з яких 4 – з міжнародною участю.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 200 сторінках комп'ютерного набору (основний текст займає 142 сторінки), містить 50 таблиць та 30 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х підрозділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 348 джерел – 56 кирилицею та 292 латиницею, додатків.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1. Основні патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку цереброваскулярної хвороби

Цереброваскулярна хвороба (ЦВХ) належить до провідних причин смертності та інвалідизації, а її хронічні форми визначають значну частку неврологічної патології у старших вікових групах [270, 330].

До гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу відносять ішемічний інсульт (ІІ) та транзиторну ішемічну атаку (ТІА). ІІ – це гостре порушення мозкового кровообігу, зумовлене раптовим зниженням або повним припиненням кровопостачання певної ділянки головного мозку внаслідок оклюзії артерії, з подальшим розвитком локальної ішемії та формуванням інфаркту мозкової тканини [12].

Відповідно до визначення ВООЗ, інсульт – це клінічний синдром, що характеризується швидким розвитком осередкованих або глобальних неврологічних симптомів, які тривають понад 24 години або призводять до смерті пацієнта, за відсутності іншої причини, окрім судинного походження [29].

ІІ поділяють на категорії згідно класифікації TOAST. Є п'ять його патогенетичних підтипів, які включають кардіоемболічний, лакунарний, атеротромбічний (атеросклеротичний) інсульти та інсульти встановленої і невстановленої етіології.

Кардіоемболічний інсульт зумовлений емболією з порожнини серця (фібриляція передсердь, внутрішньосерцевий тромб, ураження клапанів тощо).

Лакунарний інсульт (інсульт ураження дрібних судин) розвивається внаслідок оклюзії дрібних перфоруючих артерій, найчастіше при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті.

Атеросклеротичний (атеротромбічний) інсульт виникає внаслідок атеросклеротичного ураження великих екстра- або інтракраніальних артерій із формуванням тромбозу або артеріо-артеріальної емболії [37, 38].

Причинами інсульту іншої визначеної етіології є дисекція артерій, васкуліти, коагулопатії, спадкові ангіопатії, гематологічні захворювання. Про інсульт невстановленої етіології (криптогенний інсульт) говорять, коли причина інсульту не виявлена після повного обстеження.

Таким чином, сучасна класифікація II базується насамперед на етіологічному та патогенетичному принципі, однак у клінічній практиці додатково враховують локалізацію (інсульти каротидного та вертебро-базиліарного басейнів), розмір (лакунарний, середній та обширний інсульти), особливості перебігу та тяжкості неврологічного дефіциту (легкий, середній та тяжкий інсульти) та патоморфологічні особливості (блідий інфаркт, геморагічна трансформація ішемічного інсульту) [12, 29, 37, 38].

ТІА – це короткочасний епізод осередкованої неврологічної дисфункції, зумовлений транзиторною ішемією головного мозку, що не супроводжується формуванням стійкого інфаркту мозкової тканини [66].

Відповідно до сучасної тканинно-орієнтованої концепції, запропонованої American Heart Association та American Stroke Association, ТІА визначається як клінічний епізод неврологічної дисфункції ішемічного генезу без ознак гострого інфаркту за даними нейровізуалізації (переважно дифузійно-зваженої МРТ) [29].

Історично ТІА визначали як неврологічний дефіцит, що повністю регресує протягом 24-х годин, однак сучасний підхід базується не лише на часовому критерії, а передусім на відсутності морфологічного ушкодження тканини. ТІА розглядається як невідкладний стан та маркер високого ризику розвитку II, особливо у перші 24-48 годин після епізоду [288].

Основою розвитку ТІА є короткочасне зниження або припинення мозкової перфузії внаслідок транзиторної артеріальної оклюзії, мікроемболії з подальшою спонтанною реканалізацією, критичного, але зворотного зниження

системної гемодинаміки та вазоспазму. При цьому ішемія є недостатньо тривалою для запуску каскаду необоротного некрозу, що відрізняє ТІА від ІІ [288].

Етіологічна структура ТІА подібна до ІІ:

1. Атеросклеротичне ураження магістральних артерій; стеноз або нестабільна атеросклеротична бляшка сонних артерій; артеріо-артеріальна мікроемболія; транзиторна оклюзія з подальшою реканалізацією.

2. Кардіоемболічні джерела: фібриляція передсердь; внутрішньосерцеві тромби; клапанні вади; інфекційний ендокардит; парадоксальна емболія при відкритому овальному вікні.

3. Ураження дрібних судин: гіпертензивна мікроангіопатія; цукровий діабет; ліпогіаліноз.

4. Гемодинамічні порушення: критичний стеноз магістральних артерій; артеріальна гіпотензія; системна гіпоперфузія; серцева недостатність.

5. Гематологічні та коагуляційні порушення: антифосфоліпідний синдром; спадкові тромбофілії; гіперкоагуляційні стани при онкологічних процесах; поліцитемія.

6. Інші причини: дисекція сонної або хребтової артерії; системні васкуліти; медикаментозні та токсичні чинники.

Сучасна класифікація ТІА враховує різноманітність її клінічних проявів, патогенетичних механізмів та анатомічних локалізацій, що дозволяє більш точно оцінити ризик розвитку ІІ та визначити стратегії вторинної профілактики [12]:

1. За судинним басейном:

1.1. ТІА у каротидному басейні.

Характеризується контралатеральним моторним або сенсорним дефіцитом, афазією (при ураженні домінантної півкулі), амаврозом fugax.

1.2. ТІА у вертебро-базиллярному басейні.

Проявляється запамороченням, диплопією, дизартрією, атаксією, двобічною слабкістю або порушенням координації.

2. За патогенетичним механізмом: атеротромботична, кардіоеMBOLІчна, гемодинамічна, мікроеMBOLІчна, пов'язана з ураженням дрібних судин.

3. За тривалістю симптомів (історичний підхід – до 24-ї години, однак сучасна концепція віддає перевагу тканинному, а не часовому критерію).

4. За ризиком раннього інсульту: використовується шкала ABCD<sup>2</sup> (вік, артеріальний тиск, клінічні симптоми, тривалість, діабет), що дозволяє стратифікувати ризик повторного цереброваскулярного епізоду.

Таким чином, ТІА є клінічним проявом короткочасної церебральної ішемії без формування інфаркту, що має спільні етіологічні механізми з ІІ [29, 66]. Вона розглядається як продромальний або попереджувальний стан, що потребує невідкладної діагностики та вторинної профілактики.

ТІА та ІІ є клінічними проявами єдиного патологічного процесу — гострої церебральної ішемії. Незважаючи на відмінності у тривалості симптомів та морфологічних наслідках, їх патогенетична основа є спільною. Обидва стани виникають унаслідок раптового зниження або припинення кровопостачання певної ділянки головного мозку, що призводить до порушення доставки кисню та глюкози до нервової тканини.

Пусковим механізмом у розвитку як ТІА, так і ІІ є оклюзія або критичне звуження артерії. В обох випадках запускається універсальний ішемічний каскад, що характеризується виснаженням енергетичних ресурсів клітини, зниженням синтезу АТФ, порушенням функції іонних насосів і деполяризацією клітинних мембран [58, 182]. У подальшому відбувається вивільнення збуджувальних нейромедіаторів, насамперед глутамату, активація NMDA-рецепторів, надходження іонів кальцію до клітини, активація протеаз і ліпаз, утворення вільних радикалів та розвиток оксидативного стресу [185].

Спільною є також ендотеліальна дисфункція, що виникає у відповідь на ішемію. Активуються клітини ендотелію, посилюється адгезія лейкоцитів, підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єра, продукуються прозапальні цитокіни [58, 102]. Запальна реакція супроводжує як ТІА, так і ІІ,

однак при ТІА вона має зворотний характер і не призводить до формування стійкого некрозу [69].

В обох станах відзначається порушення механізмів церебральної ауторегуляції. Виснаження вазодилатаційного резерву знижує здатність судин підтримувати адекватний кровотік в умовах коливань системного артеріального тиску, що поглиблює локальну ішемію [29].

Етіологічні чинники розвитку ТІА та ІІ також є спільними. До них належать атеротромботичне ураження магістральних артерій, кардіоемболічні джерела, ураження дрібних перфоруєчих судин, гемодинамічні порушення та коагулопатії [9]. У випадку ТІА ішемія є короткочасною, часто внаслідок спонтанної реканалізації судини або швидкого відновлення перфузії, що запобігає формуванню інфаркту. При ІІ тривалість і глибина ішемії є достатніми для розвитку незворотного ушкодження мозкової тканини [29].

Для оцінки структурних та функціональних змін мозку у пацієнтів із ІІ та ТІА використовують МРТ та КТ головного мозку. КТ на ранніх етапах ІІ може бути нормальною, особливо при невеликих інфарктах. Через шість-дванадцять годин з'являються гіподенсні ділянки ураження, що відповідають зоні ішемії, можлива втрата диференціації сірої та білої речовини та набряк мозкової тканини. У хронічній стадії на КТ візуалізуються кистоподібні порожнини, атрофія уражених зон і залишкові гіподенсні ділянки. При ТІА КТ зазвичай не виявляє структурних змін, оскільки епізоди ішемії короткочасні і не залишають видимих уражень.

МРТ є більш чутливим методом для раннього виявлення ішемії. У гострій стадії ІІ на T2- та FLAIR-зображеннях виявляються ділянки гіперінтенсивності в зоні ішемії вже через кілька годин від початку симптомів. DWI, або дифузійно-зважене дослідження, дозволяє виявити зони з обмеженою дифузією вже через півгодини-годину після початку ішемії, а коефіцієнт ADC при цьому знижується. У підгостру стадію відбувається збільшення зон набряку, сигнал на T2 та FLAIR стає більш інтенсивним, а сигнал на DWI поступово нормалізується. У хронічній стадії на T1- та T2-зображеннях осередки інфаркту

виглядають як гіпопігментовані або атрофовані ділянки, часто з порожнинами. При ТІА МРТ може виявити невеликі осередки з обмеженою дифузією, особливо на DWI, проте у більшості випадків структурні зміни відсутні [190, 260].

Таким чином, КТ корисна для швидкої диференціації ішемічного та геморагічного інсульту, проте менш чутлива на ранніх етапах. МРТ, особливо дифузійно-зважене дослідження, є найбільш чутливим методом для раннього виявлення ішемічних уражень і може підтвердити короткочасні ішемічні епізоди при ТІА. Поєднання МРТ та КТ дозволяє оцінити локалізацію, обсяг та давність інфаркту, що є важливим для прогнозу та вибору терапевтичної стратегії.

Хронічні порушення мозкового кровообігу (ХПМК) як клініко-патогенетичне поняття пройшли складний етап еволюції від радянської концепції «дисциркуляторної енцефалопатії» (ДЕП) [31] до сучасних міжнародних класифікацій, які базуються на нейровізуалізаційних, судинних та клінічних критеріях [55, 186]. На сьогодні не існує єдиної універсальної класифікації ХПМК, однак виділяють кілька підходів, які відображають сучасні тенденції.

У міжнародних керівництвах (AHA/ASA, ESO, EAN) рекомендується розрізняти ХПМК за провідними механізмами [90, 235, 324]:

- Макроангіопатичні форми – стеноз або оклюзія магістральних судин мозку внаслідок атеросклерозу чи васкулітів [75].
- Мікроангіопатичні форми – ураження дрібних судин (артеріол, капілярів), що проявляється лейкоареозом, лакунарними інфарктами, мікрокрововиливами [50, 75].
- Кардіоемболічні механізми – при фібриляції передсердь, клапанних вадах, серцевій недостатності [110, 197].
- Гемодинамічні форми – пов'язані з епізодами системної гіпотензії, ортостатичними порушеннями, серцевою гіперперфузією [30, 78, 215, 277].

- Венозні форми – при порушенні венозного відтоку, тромбозах венозних синусів [15, 132].

В залежності від клінічної картини виділяють чотири основні варіанти перебігу:

- Когнітивний (від легких когнітивних розладів до судинної деменції) [3, 144, 317].
- Руховий (парези, порушення ходи, псевдобульбарний синдром) [7, 16, 111, 171].
- Вестибуло-атактичний (нестійкість, запаморочення, координаційні розлади) [276].
- Афективно-емоційний (депресія, апатико-абулічний синдром, емоційна лабільність) [230, 292, 309, 310].

У клінічній практиці часто зустрічається їх комбінація, що відповідає мультифокусному характеру ураження [55, 265].

Досі широко застосовується класифікація за стадіями прогресування [10]:

- I стадія (компенсації) – незначні когнітивні та емоційні порушення, суб'єктивні скарги, відсутність вираженого неврологічного дефіциту.
- II стадія (субкомпенсації) – стійкі когнітивні й рухові порушення, порушення професійної та соціальної адаптації.
- III стадія (декомпенсації) – розвиток судинної деменції, грубі рухові порушення, втрата самостійності.

У сучасній класифікації порушень мозкового кровообігу центральне місце займають нейровізуалізаційні критерії, які дозволяють не лише верифікувати судинний характер процесу, а й деталізувати тип та ступінь ураження дрібних і великих судин [190, 260]. Найбільш інформативним методом є МРТ, яка дає змогу оцінювати як макроструктурні, так і мікросудинні зміни. Одним із найпоширеніших інструментів є шкала Fazekas [68], яка використовується для кількісної оцінки лейкоареозу, тобто гіперінтенсивностей білої речовини на T2-зважених та FLAIR-зображеннях. За цією шкалою виділяють три ступені: I – поодинокі вогнища у

перивентрикулярних і субкортикальних зонах; II – конгломерати вогнищ або їх злиття; III – дифузний лейкоареоз, що охоплює більшість білої речовини. Така градація дозволяє корелювати морфологічні зміни з тяжкістю когнітивного дефіциту і ступенем порушення рухових функцій.

Іншою деталізованою системою є шкала Шелтенса, яка передбачає напівкількісну оцінку ураження білої речовини у різних ділянках мозку: перивентрикулярно, субкортикально, у лобних, тім'яних, скроневих і потиличних частках [127]. Кожна зона оцінюється окремо, що дає змогу отримати топографічно чутливу характеристику патології. Це важливо для виявлення асиметричних уражень та прогнозування перебігу когнітивних розладів залежно від домінантності пошкоджених півкуль.

Вагомим кроком уперед стало впровадження міжнародного стандарту STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging) [118], який уніфікує опис судинних змін на МРТ. У межах цього підходу виділяють кілька ключових маркерів: гіперінтенсивності білої речовини, що відображають демієлінізацію та гліоз; лакуни, які є наслідком перенесених мікроінфарктів і візуалізуються як невеликі (3-15 мм) порожнини з рідинним сигналом; мікроінфаркти, які іноді помітні лише на високопольних томографах; мікрокрововиливи, що визначаються на градієнтно-ехових та SWI-зображеннях як дрібні гіпоінтенсивні вогнища; периваскулярні простори, які виглядають як лінійні чи округлі структури з сигналом, подібним до спинномозкової рідини; а також ознаки церебральної атрофії, зокрема збільшення борозен і шлуночків.

Окрім цих систем, використовують індекс BALI (Brain Atrophy and Lesion Index) [150], який поєднує оцінку атрофії кори, гіпокампа, підкіркових структур і вираженості судинних уражень. Цей індекс інтегрує уявлення про судинно-дегенеративний континуум, адже ХІМ нерідко поєднується з нейродегенеративними процесами, що потребує комплексної діагностики. Важливе значення мають і кількісні методи: вимірювання об'єму сірої та білої речовини, автоматизований підрахунок кількості лакун, аналіз дифузійного тензора для оцінки цілісності білих трактів [250, 255, 284]. Ці методи

дозволяють оцінити субклінічні зміни, що передують вираженому клінічному дефіциту.

У клінічній практиці нейровізуалізаційні критерії дедалі частіше поєднуються з функціональними даними: оцінкою мозкового кровотоку за допомогою перфузійної МРТ, ПЕТ чи КТ-перфузії, які демонструють регіонарні зони гіперперфузії навіть за відсутності інфаркту [39, 129, 198, 258, 286]. Для ХПМК характерним є вогнищеве зниження перфузії у підкіркових та лобних ділянках, що добре корелює з виконавчими когнітивними дисфункціями [39].

Таким чином, сучасна нейровізуалізаційна класифікація ХПМК базується на поєднанні напівкількісних шкал (Fazekas, Шелтенс), міжнародних стандартів опису (STRIVE), інтегральних індексів (BALI) та кількісних автоматизованих методів [72, 232]. Це дозволяє не лише діагностувати сам факт ХІМ, але й деталізувати її характер, стадію, темп прогресування та прогнозувати збереження когнітивних і рухових функцій.

Як вказувалося, в МКХ-10 термін «дисциркуляторна енцефалопатія» відсутній; найчастіше використовують рубрики І67.2 («церебральний атеросклероз»), І67.3 («прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія»), І67.8 («інші уточнені ураження мозкових судин») [178]. У МКХ-11 зроблено акцент на «судинних когнітивних розладах» (6D81) [135, 154], що відображає сучасне розуміння ролі мікроангіопатії у формуванні вікових змін у когнітивній сфері. Інші шифри, що характеризують хронічні прояви ЦВХ, включають 8В22 – деякі уточнені цереброваскулярні хвороби, 8В25 – пізні наслідки цереброваскулярної хвороби, 8В2Z – цереброваскулярні хвороби, неуточнені [179].

Деякі автори пропонують розподіл ХПМК за рівнем збереження адаптаційного потенціалу [63, 124]:

- Стабільні форми – уповільнене прогресування, можливість тривалої соціальної адаптації.
- Прогресуючі форми – швидке наростання когнітивних і рухових розладів.
- Змішані варіанти – поєднання судинних і нейродегенеративних процесів.

ХПМК виникають як наслідок поєднання макро- і мікроангіопатій, гемодинамічних коливань, метаболічних зрушень та нейрозапальних реакцій [55, 124]. Атеросклеротичне ураження екстра- і інтракраніальних артерій спричиняє гемодинамічно значущі стенози, що призводить до хронічної ішемії кори та підкіркових структур, тоді як мікроангіопатія з гіалінозом, ліпогіалінозом та фібриноїдним некрозом артеріол обумовлює розвиток лакунарних інфарктів, лейкоареозу та атрофії білої речовини [29, 160, 207].

Патогенез доповнюється порушенням мозкової авторегуляції при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, ортостатичних коливаннях тиску, а також змінами венозного відтоку. Хронічна гіпоксія запускає каскад біохімічних реакцій: зниження синтезу АТФ, активація глутаматної ексайтотоксичності, утворення вільних радикалів, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра та ініціація нейрозапалення [54, 55].

Клінічні прояви ХПМК відображають поєднану дію цих механізмів. Вони включають когнітивний синдром, що проявляється поступовим зниженням пам'яті, уваги та виконавчих функцій і може прогресувати до судинної деменції; рухові розлади у вигляді парезів, спастичності, порушення ходи та псевдобульбарних симптомів; емоційно-афективні зміни з депресивними й апатико-абулічними рисами; а також вестибуло-атактичний синдром із нестійкістю, запамороченням та дискоординацією [79, 216]. Морфологічною основою таких синдромів є множинні лакунарні інфаркти, атрофія кори і підкіркових структур, пошкодження білої речовини [34].

Гліафатична система – це відносно недавно описаний механізм кліренсу метаболітів у центральній нервовій системі, який забезпечує обмін між цереброспінальною рідиною (ЦСР) та інтерстиціальною рідиною мозку [80, 244]. Її робота базується на функції астроцитарних ніжок з експресією аквапорину-4 (AQP4), розташованих навколо мозкових капілярів, що формують своєрідний «тунель» для проходження та видалення продуктів метаболізму. Основною фізіологічною роллю гліафатичної системи є очищення мозку від  $\beta$ -

амілоїду, тау-білка, вільних радикалів, прозапальних медіаторів і метаболітів, а також підтримка гомеостазу позаклітинного середовища [273].

При ЦВХ відбувається комплексне порушення функції гліафатичного кліренсу [80, 243]. Хронічна ішемія, мікроангіопатія та артеріальна гіпертензія призводять до структурних змін судинної стінки й периваскулярного простору, що перешкоджає нормальній циркуляції ЦСР [313]. Дисфункція аквапорину-4, зокрема його дезполяризація й втрата полярності на астроцитарних ніжках, знижує ефективність відведення метаболітів. В результаті накопичуються  $\beta$ -амілоїд і токсичні білкові агрегати, що не лише поглиблює когнітивні розлади, а й створює умови для перехресту з нейродегенеративними процесами, зокрема розвитком змішаних форм судинної та альцгеймерівської деменції [254].

Важливим фактором є також порушення гематоенцефалічного бар'єра, яке супроводжує ЦВХ. Збільшення проникності капілярів дозволяє проникати у мозкову паренхіму прозапальним молекулам, що додатково активує мікроглію і посилює нейрозапалення [87, 282]. Таким чином, зниження ефективності гліафатичної системи стає ланкою між судинною ішемією і тривалою активацією запальних каскадів.

Доведено, що порушення гліафатичної циркуляції більш виражене у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та церебральною амілоїдною ангіопатією [6, 282]. Нейровізуалізаційні методи (МРТ з контрастним посиленням та дифузійно-тензорна візуалізація) показують зниження ефективності кліренсу у таких хворих [341, 345]. Експериментальні моделі хронічної гіпоперфузії (2VO, BCAS) демонструють схожу картину – порушення відтоку ЦСР із периваскулярних просторів, активацію астроцитів і підвищене відкладення токсичних білків [83, 202].

З клініко-патогенетичної точки зору, гліафатична дисфункція пояснює низку особливостей ЦВХ. По-перше, вона сприяє розвитку когнітивних порушень навіть при відносно невеликому обсязі ішемічного пошкодження, оскільки токсичне перевантаження нейронів поглиблює нейрональну дисфункцію [220]. По-друге, зниження очищення мозку пов'язане з більшою

схильністю до епізодів гострої дезорієнтації та делірію при метаболічних або інфекційних ускладненнях [56, 140]. По-третє, відомо, що сон є ключовим стимулятором гліафатичної активності, тому у пацієнтів із ЦВХ та порушеннями сну ризик когнітивної деградації зростає [275].

Таким чином, роль гліафатичної системи у розвитку ЦВХ полягає у формуванні патогенетичного «моста» між судинною ішемією, нейрозапаленням та нейродегенерацією. Її дисфункція поглиблює когнітивний спад, знижує адаптаційний потенціал і може слугувати мішенню для нових терапевтичних підходів, зокрема спрямованих на відновлення полярності аквапорину-4, нормалізацію периваскулярного відтоку та корекцію сну.

Сучасна концепція ЦВХ тісно пов'язує її перебіг із системними порушеннями в організмі [21, 27]. Кардіоцеребральний континуум описує поступовий перехід від артеріальної гіпертензії та атеросклерозу до ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, серцевої недостатності та церебральних уражень. Серцева дисфункція знижує мозкову перфузію, а церебральна ішемія поглиблює кардіальну патологію через вегетативний дисбаланс і нейрогуморальну активацію [21]. Цереброренальний континуум ґрунтується на паралельності ураження мозку та нирок: хронічна хвороба нирок погіршує мікроциркуляцію, сприяє уремичній інтоксикації, анемії та метаболічним порушенням, що пришвидшують когнітивний спад [40, 249]. Таким чином, мозок, серце й нирки функціонують як взаємопов'язані органи-мішені системного ураження судин.

Концепція хвороби дрібних судин (ХДС, small vessel disease, SVD) у сучасній медицині розглядається як універсальний патологічний процес, що вражає артеріоли, капіляри та венули різних органів і має спільні риси патогенезу, але водночас і певні органоспецифічні особливості [161, 325]. Найбільш вивченими є церебральна та ниркова форми, однак аналогічні механізми виявляють також у серці, сітківці ока, легенях і печінці [146, 181, 238, 251].

Основними спільними патогенетичними механізмами ХДС є ендотеліальна дисфункція, хронічне запалення, ремоделювання судинної стінки, порушення мікроциркуляції, підвищена проникність капілярів і зниження резервів авторегуляції кровотоку [196, 266, 269]. На молекулярному рівні ці процеси характеризуються зменшенням біодоступності оксиду азоту, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищеним утворенням вільних радикалів, активацією цитокінового каскаду та розвитком оксидативного стресу [46, 237]. Важливу роль відіграє також гіаліноз і потовщення базальної мембрани, що порушує транспорт речовин між кров'ю та паренхімою органа [119].

У головному мозку ХДС проявляється як церебральна мікроангіопатія, що веде до лейкоареозу, лакунарних інфарктів, мікрокрововиливів, порушення гліафатичної системи та когнітивного спаду [139]. Основними клінічними проявами є когнітивні порушення, розлади ходи, емоційна лабільність, а у важких випадках – судинна деменція. Ключовою особливістю церебральної форми є тісний зв'язок із нейрозапаленням та порушенням нейронально-гліальних взаємодій, що визначає специфічний неврологічний і когнітивний фенотип [328].

У нирках ХДС проявляється як нефросклероз та хронічна хвороба нирок [77, 205]. Ураження артеріол і клубочкових капілярів призводить до ішемії нефронів, гломерулосклерозу, інтерстиціального фіброзу й поступового зниження клубочкової фільтрації. Спорідненою рисою з церебральною формою є гіаліноз і фіброз судинної стінки, однак відмінність полягає в тому, що кінцевим результатом є втрати нефронів та розвиток уремії. При цьому зміни у мозку та нирках часто розвиваються паралельно, що стало підґрунтям концепції «цереброренального континууму» [49].

У серці ураження дрібних судин проявляється мікроваскулярною стенокардією або так званим «синдромом Х», коли коронарні артерії великого калібру залишаються інтактними, але наявні ішемічні симптоми внаслідок дисфункції мікроциркуляторного русла [85, 86, 173]. Тут так само ключовими є

ендотеліальна дисфункція, зменшення дилатаційної здатності артеріол і підвищена чутливість до вазоконстрикторів.

У сітківці ока ХДС проявляється мікроаневризмами, крововиливами та ексудатами, що добре спостерігаються при офтальмоскопії і можуть слугувати маркером генералізованої мікроангіопатії [14, 175, 337].

У легенях аналогічні механізми реалізуються при легеневій гіпертензії дрібносудинного типу, де внаслідок гіперплазії ендотелію і фіброзу судин підвищується судинний опір [174].

Таким чином, спорідненими рисами ХДС у різних органах є: універсальна роль ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, цитокінового каскаду, гіалінозу та ремоделювання судинної стінки. Відмінності визначаються функцією конкретного органа: у мозку – домінування когнітивних і неврологічних розладів, у нирках – зниження фільтраційної здатності, у серці – ішемічний біль при інтактних епікардіальних артеріях, у сітківці – візуалізація мікросудинних аномалій, у легенях – розвиток гіпертензії. Об'єднання цих проявів в єдину концепцію підкреслює системний характер ХДС як поліорганної патології, що прогресує на тлі артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії та старіння.

Ендотеліальна дисфункція є центральним патофізіологічним механізмом у розвитку ЦВХ, адже саме ендотелій визначає баланс між вазодилатаційними та вазоконстрикторними впливами, анти- і протромботичними станами, протизапальною та прозапальною активністю [167, 201]. У нормі ендотелій забезпечує підтримання тону судин завдяки продукції вазоактивних медіаторів, серед яких ключове місце займає оксид азоту (NO) [33]. Нітрергічні механізми, тобто процеси, що пов'язані з біосинтезом і дією оксиду азоту, відіграють визначальну роль у регуляції мозкового кровотоку та захисті від ішемічних ушкоджень [41, 331].

NO синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) з L-аргініну за участю кофакторів, зокрема тетрагідробіоптерину [105, 256]. Він дифундує у гладеньком'язові клітини судинної стінки, активує гуанілатциклазу, підвищує

рівень цГМФ та спричиняє релаксацію судин. У мозку цей механізм лежить в основі авторегуляції кровотоку, тобто здатності підтримувати сталу перфузію навіть при коливаннях системного артеріального тиску. Крім вазодилатаційного ефекту, NO інгібує агрегацію тромбоцитів, знижує експресію адгезивних молекул на ендотелії, обмежує міграцію лейкоцитів, а також чинить антиоксидантний та протизапальний вплив [256].

При ендотеліальній дисфункції ці механізми порушуються. Зниження біодоступності NO виникає з кількох причин: зменшення експресії eNOS, дефіцит кофакторів, окислення тетрагідробіоптерину, надмірна продукція супероксиду, який швидко інактивує NO, утворюючи пероксинітрит. Саме останній чинник є характерним для цереброваскулярної патології: активація NADPH-оксидази, мітохондріальна дисфункція, надлишок вільних радикалів призводять до «викрадення» NO і формування потужних окисних агентів, що пошкоджують клітини [240, 256].

Унаслідок цього розвивається стан вазоконстрикторного домінування. Зростає синтез ендотеліну-1, тромбоксану  $A_2$ , ангіотензину II, які зумовлюють стійкий спазм артеріол, зниження резервів церебральної вазодилатації та порушення ауторегуляції мозкового кровотоку [28, 281]. Це призводить до феномену «гіпоперфузійного уразливого мозку», коли навіть незначне падіння системного тиску спричиняє ішемію критичних ділянок, особливо у глибоких відділах білої речовини [271].

Нітрергічні механізми також тісно пов'язані з регуляцією мікроциркуляції. У нормі NO підтримує дилатацію капілярів і забезпечує адекватну доставку кисню до нейронів. При його дефіциті зростає в'язкість крові, активується агрегація формених елементів, утворюються мікротромби, що посилюють тканинну гіпоксію [256]. Одночасно знижується здатність ендотелію реагувати на метаболічні сигнали мозку, такі як підвищення рівня  $CO_2$  чи зниження  $pO_2$ , що у нормі стимулюють локальну вазодилатацію.

Ще одним аспектом є взаємодія між нітрергічними шляхами та нейрозапаленням [228, 256]. NO в нормі гальмує активацію NF- $\kappa$ B і продукцію

прозапальних цитокінів. При його дефіциті посилюється секреція IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, що стимулюють ремоделювання судинної стінки та порушення гематоенцефалічного бар'єра [99, 228]. У свою чергу, прозапальні цитокіни знижують експресію eNOS і ще більше обмежують продукцію NO, створюючи порочне коло [45, 136].

З клініко-патогенетичної точки зору ендотеліальна дисфункція з порушенням нітрергічних механізмів пояснює низку феноменів ЦВХ [73, 134]. По-перше, це хронічна ішемія білої речовини, яка проявляється когнітивним зниженням, розладами ходи та псевдобульбарними симптомами. По-друге, це підвищена чутливість до артеріальних коливань: гіпертензивні кризи чи епізоди гіпотензії викликають різкі зсуви перфузії і призводять до лакунарних інфарктів. По-третє, це схильність до тромбоутворення і мікроемболій, які закріплюють хронічний ішемічний фон [108, 170].

Отже, ендотеліальна дисфункція в ЦВХ є комплексним процесом, де дефіцит нітрергічних механізмів відіграє ключову роль. Зниження продукції та біодоступності оксиду азоту веде до втрати вазодилатаційних, антитромботичних і протизапальних властивостей ендотелію, сприяє вазоконстрикції, мікротромбозам, активації запалення та порушенню авторегуляції мозкового кровотоку. Це формує патогенетичне підґрунтя для прогресування ХПМК та судинної когнітивної дисфункції [32, 346].

Важливою ланкою наукового аналізу ЦВХ є дослідження на експериментальних моделях ХІМ. Найпоширенішою моделлю є двобічна перев'язка загальних сонних артерій у щурів (2VO-модель), що відтворює хронічну гіпоперфузію, призводить до розвитку лейкоареозу, порушень пам'яті та навчання, активації мікроглії та апоптозу нейронів [94]. У модифікованій моделі з частковим стенозом сонних артерій (BCAS-модель у мишей) створюється більш м'яке зниження мозкової перфузії [180], характерне для людини з артеріальною гіпертензією, що веде до поступового когнітивного дефіциту та змін білої речовини. Існують також моделі із селективним ураженням мікросудин, зокрема введенням ендотелійтоксичних речовин

(стрептозотоцин, лізолецитин) [272, 305], що дозволяють вивчати пошкодження гематоенцефалічного бар'єра та механізми нейрозапалення. Перспективними вважають моделі комбінованої патології, де хронічну гіперперфузію поєднують з індукованою артеріальною гіпертензією або нирковою недостатністю, що дозволяє відтворити патологічні патерни на рівні цереброренального і кардіocereбрального континуумів [247, 344]. Експериментально доведено, що в цих моделях відбувається поступова втрата синаптичної пластичності, гліоз та накопичення амілоїду, що підкреслює тісний зв'язок між судинними та нейродегенеративними процесами.

Клініко-патогенетичні паралелі, встановлені на основі експериментальних і клінічних досліджень, свідчать про те, що рухові розлади прямо пов'язані з ішемією пірамідних шляхів і можуть прогресувати в умовах поєднання судинних і дегенеративних змін [246, 326]. Когнітивні порушення виникають внаслідок сукупного впливу ішемії, нейрозапалення та порушення нейропластичності. Загальний адаптаційний потенціал пацієнта зумовлюється взаємодією серцево-мозково-ниркових функцій, а ураження одного рівня континууму поглиблює дисфункцію іншого [51, 219]. Прогноз збереження рухових функцій є сприятливішим за умови відсутності вираженої спастичності та раннього застосування реабілітаційних програм, тоді як багатофокусні лакунарні інфаркти, серцева недостатність і саркопенія погіршують перебіг [143, 219, 306]. Когнітивний прогноз визначається кількістю й локалізацією уражень білої речовини, рівнями прозапальних цитокінів та наявністю факторів ризику прогресуючої деменції [133, 152]. Загальний адаптаційний потенціал нижчий у пацієнтів з поєднаною дисфункцією серця й нирок, тоді як контроль артеріального тиску, дисліпідемії та запалення підвищує шанси на тривале збереження незалежності [52, 53, 165].

## 1.2 Роль нейрозапалення у патогенезі цереброваскулярної хвороби

Ключову роль у прогресуванні ЦВХ відіграє нейрозапалення [48, 248, 253]. Активація мікроглії у проінфламаторний фенотип супроводжується вивільненням IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IL-6, що підтримує запальний фон. Порушення функцій астроцитів веде до зниження здатності регулювати іонний гомеостаз та утилізацію глутамату, а також порушення інтеграції нейроваскулярної одиниці [88, 312]. Ураження гематоенцефалічного бар'єра посилює проникнення циркулюючих прозапальних медіаторів, створюючи хибне коло, що сприяє прогресуванню демієлінізації, дегенерації аксонів і когнітивного дефіциту [117]. Підвищені рівні С-реактивного білка, фібриногену, ICAM-1 у крові свідчать про тісний зв'язок СЗВ та нейрозапальних процесів [155, 338]. Клінічно вони корелюють із темпами виникнення неврологічного дефіциту.

Активація цитокінового каскаду є одним з ключових механізмів, що визначають розвиток і прогресування ЦВХ, особливо у формі ХПМК [206, 210, 222]. Вона виникає у відповідь на гостру та хронічну ішемію, механічне пошкодження судинної стінки, дисфункцію ендотелію та активацію імунокомпетентних клітин мозку. Пусковим моментом слугує гіперперфузія, що веде до розвитку енергетичного дефіциту, активації анаеробного гліколізу, накопичення лактату і падіння рН тканин. У цих умовах відбувається вивільнення молекул «небезпечного сигналу» (DAMPs – damage-associated molecular patterns), які розпізнаються рецепторами вродженого імунітету, такими як Toll-подібні рецептори мікроглії та астроцитів [92, 223]. Це активує транскрипційні фактори, зокрема NF- $\kappa$ B, що запускають експресію прозапальних цитокінів.

У розвитку цитокінового каскаду ключову роль відіграють IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, а також хемокіни, які залучають додаткові клітини запалення [242]. IL-1 $\beta$  підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра, стимулює активацію мікроглії та астроцитів, сприяє інфільтрації мозкової тканини нейтрофілами [84, 193]. TNF- $\alpha$  змінює функцію ендотелію, індукує експресію адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), які полегшують міграцію лейкоцитів у периваскулярний простір, а також посилює апоптоз нейронів і

олігодендроцитів [147, 225]. IL-6, поряд із прозапальною дією, впливає на гепатоцити, стимулюючи синтез білків гострої фази, що змінює в'язкість крові та підвищує ризик мікротромбозів [307].

Важливим фактором у підтриманні запального каскаду є окисний стрес. Гостра та хронічна ішемія сприяє дисбалансу між утворенням вільних радикалів і можливостями антиоксидантних систем мозку [48, 102, 231]. Мітохондріальна дисфункція, активація NADPH-оксидази, ксантиоксидази, а також автоокислення катехоламінів призводять до надмірної генерації супероксидного аніону та пероксиду водню [101, 297]. Ці сполуки взаємодіють з оксидом азоту, утворюючи пероксинітрит, який ушкоджує білки, ліпіди й нуклеїнові кислоти. Ключовим наслідком окисного стресу є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Поліненасичені жирні кислоти мембран під впливом вільних радикалів перетворюються на реактивні альдегіди (малоновий діальдегід, 4-гідроксиноненаль), які мають виражену цитотоксичність [19, 70]. Вони ковалентно модифікують білки, змінюючи їх структуру та функцію, ушкоджують мітохондріальні мембрани і тим самим ще більше знижують енергетичний потенціал клітини.

Окисний стрес та продукти ПОЛ виконують роль сигналів для активації цитокінового каскаду. Вони стимулюють NF-κB-залежну транскрипцію, індукують експресію інтерлейкінів, TNF-α, а також факторів, які активують інфламасому NLRP3 [185]. Це створює хибне коло: ішемія → окисний стрес → активація цитокінів → посилення судинної дисфункції → поглиблення ішемії.

Продукція цитокінів та їх системна циркуляція мають безпосередній вплив на мікроциркуляцію мозку. Високий рівень TNF-α і IL-1β сприяє ендотеліальній дисфункції: знижується біодоступність оксиду азоту, посилюється утворення ендотеліну-1, що веде до вазоконстрикції. Водночас відбувається підвищення проникності ендотелію, плазморагії та формування периваскулярного набряку, який механічно стискає капіляри [103, 334]. Активовані лейкоцити та тромбоцити утворюють мікротромби, які перешкоджають мікроперфузії, посилюючи «зональну» гіпоксію мозкової

тканини. Хемокіни, такі як MCP-1, залучають моноцити, що після трансформації у макрофаги додатково продукують прозапальні медіатори й активні форми кисню (АФК) [187, 293].

Судинна стінка зазнає структурних змін під впливом цитокінів і окисного стресу. IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  індукують проліферацію гладеньком'язових клітин і ремоделювання артеріол, сприяючи гіалінозу та потовщенню базальної мембрани [95, 142, 336]. Ці процеси погіршують реактивність судинної стінки, зменшують здатність до дилатації та знижують резерви авторегуляції мозкового кровотоку. Запалення активує матриксні металопротеїнази, які деградують колаген і ламінін, що порушує цілісність гематоенцефалічного бар'єра і створює умови для проникнення плазмових білків та клітин запалення у паренхіму мозку [100, 128].

Регуляція артеріального тиску також змінюється під впливом цитокінів. TNF- $\alpha$  і IL-6 здатні підвищувати активність симпатoadреналової системи, збільшуючи судинний тонус. IL-1 $\beta$  стимулює синтез ангіотензиногену у печінці, що активує РААС і сприяє вазоконстрикції та затримці натрію [93, 137]. В умовах ішемії мозку підвищується чутливість до ангіотензину II, який посилює окисний стрес і продукцію цитокінів, створюючи додаткове патологічне коло. Таким чином, запальна активація інтегрується у системну регуляцію артеріального тиску, сприяючи його коливанням, гіпертензивним кризам або, навпаки, патологічній лабільності з епізодами гіпотензії.

Метаболічний профіль мозку в умовах ішемії істотно відрізняється від нормального [54]. Зниження кровопостачання обмежує доставку кисню і глюкози, основних джерел енергії для нейронів. У цих умовах різко зменшується продукція АТФ внаслідок блокади аеробного окислення і мітохондріальної дисфункції. Нейрони переходять на анаеробний гліколіз, що супроводжується накопиченням лактату та розвитком метаболічного ацидозу [115]. Недостатність енергії веде до порушення роботи іонних насосів (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази), що спричиняє деполяризацію мембран, підвищення вмісту

внутрішньоклітинного кальцію та активацію кальційзалежних протеаз і ендонуклеаз. Це посилює апоптоз нейронів і гліальних клітин [17, 323].

В умовах ішемії змінюється також метаболізм нейромедіаторів. Глутамат накопичується у синаптичній щілині через зниження активності транспортних систем, що призводить до ексайтотоксичності, надмірної активації NMDA-рецепторів та подальшого ушкодження нейронів [239, 295]. Допамін і серотонін підлягають посиленому автоокисленню з утворенням вільних радикалів, що додатково сприяє окисному стресу [71, 114, 279]. Ліпідний метаболізм характеризується виснаженням фосфоліпідних резервів мембран і зниженням вмісту поліненасичених жирних кислот, які є необхідними для синаптичної пластичності та нормальної функції нейронів [226].

Гостра та хронічна ішемія змінює також баланс між енергетичними субстратами: відбувається гіперметаболізм глії, яка намагається компенсувати втрату енергії нейронами, але сама стає джерелом вільних радикалів і цитокінів [59, 184]. Мікроглія при активації продукує не лише IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , а й оксид азоту та супероксид, які утворюють пероксинітрид і посилюють пошкодження тканин. Астроцити у стані реактивного гліозу знижують здатність підтримувати глутаматний кліренс і йонний гомеостаз [184, 335].

Усе це формує своєрідний метаболічний фенотип мозку при ішемії. Для нього характерний низький рівень АТФ, підвищений вміст лактату, активація анаеробного гліколізу, порушення роботи мітохондрій, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів і білків, дисбаланс нейромедіаторів, а також постійна активація цитокінового каскаду [55]. Такий профіль сприяє прогресивному погіршенню когнітивних функцій, розвитку рухових порушень і зниженню адаптаційного потенціалу організму.

Таким чином, активація цитокінового каскаду у цереброваскулярній патології є складним багаторівневим процесом, що інтегрує окисний стрес, ПОЛ, продукцію прозапальних цитокінів і їхній вплив на мікроциркуляцію, судинну стінку та регуляцію артеріального тиску. Метаболічні зміни мозку у стані ішемії створюють умови для самопідтримувального патологічного кола,

яке сприяє прогресуванню хвороби. Розуміння цих механізмів є підґрунтям для пошуку терапевтичних стратегій, спрямованих на блокаду цитокінового каскаду, зниження окисного стресу, стабілізацію судинної стінки і корекцію мозкового метаболізму, що у перспективі може сповільнити когнітивний спад, покращити рухові функції і підвищити адаптаційний потенціал пацієнтів [107, 304, 253].

Найбільш уживаними і доступними є маркери запалення, що визначаються у крові. До них належить високочутливий С-реактивний білок, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та хемокін MCP-1; їхній вміст корелює з активністю мікроглії й ендотеліальною дисфункцією, але залежить від наявності інфекцій, ожиріння, інсулінорезистентності та застосування медикаментів. Додаткову інформацію дають розчинні молекули адгезії (sICAM-1, sVCAM-1), матриксні металопротеїнази (особливо ММП-9), фактор фон Віллебранда та ендотелін-1 – показники «судинно-запального» фенотипу з підвищеною проникністю ГЕБ і ризиком мікротромбозів [164, 328]. Для характеристики гліальної та нейроаксональної альтерації використовують вміст гліального фібрилярного кислого білку (GFAP) і легколанцюгового нейрофіламенту (NfL) в плазмі: перший чутливіший до астроцитарної реактивності й хронічного ушкодження білої речовини, другий – до дифузної аксонопатії [208, 264]. При ЦВХ їхні рівні зростають повільно і слугують інерційним «інтегратором» запальних і ішемічних впливів.

Додаткові індикатори оксидативного стресу (8-ізопростагландини, малоновий діальдегід, 4-гідроксиноненаль, 8-OHdG), дисфункції NO-шляху (асиметричний диметиларгінін) та нейтрофільної активації (мієлопероксидаза) допомагають верифікувати роль вільнорадикальних процесів у підтримці цитокінового каскаду [264]. У ЦСР інтенсивність нейрозапалення точніше віддзеркалюють концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , CXCL10, рівні неоптерину та  $\beta$ 2-мікроглобуліну, а також альбуміновий індекс (Qalb) як індикатор порушення ГЕБ [182]; за потреби можна оцінювати інтерлейкінові «сигнатури» та профілі

комплементу, але слід пам'ятати про інвазивність люмбальної пункції і стабільність аналітів.

Нейровізуалізаційно інтенсивність нейрозапалення опосередковано відображають стандартизовані МРТ-ознаки дрібносудинного ураження (STRIVE): об'єм і прогресування гіперінтенсивностей білої речовини на T2/FLAIR (які пов'язані з демієлінізацією, гліозом і порушенням міжтканинної води), кількість лакун і мікрокрововиливів (градієнт-ехо або SWI), вираженість розширених периваскулярних просторів. Динамічні контрастні методики (DCE-MRI) дозволяють кількісно оцінити проникність ГЕБ (параметри  $K_{trans}$ ,  $V_e$ ), яка зростає при активному ендотеліально-гліальному запаленні; цей показник частіше змінюється раніше, ніж макроструктурні ознаки. Диффузійно-тензорна МРТ і карти «вільної води» (free-water imaging) чутливі до мікроструктурних змін і нейрогліального набряку: підвищення середньої дифузії, зниження фракційної анізотропії в проєкційних трактах, збільшення компоненту «вільної води» у підкірковій білій речовині розглядають як сурогати активного нейрозапалення. DTI-ALPS-індекс (оцінка руху води вздовж периваскулярних шляхів) додає інформацію про гліофатичний кліренс, який зазвичай порушений у ЦВХ і знижує здатність мозку «вимивати» прозапальні молекули. МР-спектроскопія допомагає фіксувати метаболічні наслідки запалення: підвищений вміст міоїнозиту (астроцитоз), збільшене співвідношення Cho/Cr (мембранний обмін), зниження NAA/Cr (нейрональна дисфункція); при повільному прогресуванні ЦВХ цей профіль відповідає хронічному гліозу з помірною нейрональною втратою. Перфузійні методи (ASL-MPT, КТ-перфузія) демонструють зони хронічної гіперперфузії, що взаємодіють із запальними механізмами – особливо у фронтально-підкіркових петлях, пов'язаних із виконавчими функціями [172, 224, 303].

Функціональна оцінка нейроваскулярної реактивності доповнює зображення: транскраніальна доплерографія з гіперкапнічними або фармакологічними пробами (ацетазоламід) та BOLD-CVR-картування фіксують «збіднення» вазодилатаційного резерву; чим нижча реактивність, тим вищою

зазвичай є активність цитокінового каскаду і рівень ендотеліальної дисфункції. Нейроваскулярне сполучення можна оцінювати за допомогою одночасних EEG/NIRS-підходів: сплющення гемодинамічної відповіді на когнітивне навантаження вважають функціональним наслідком гліальної активації та порушення NO-зсередженої регуляції [158, 287, 302].

Найбільш специфічне «вікно» в нейрозапалення дає ПЕТ-візуалізація мікрогліальної активації через транспортер TSPO: [<sup>11</sup>C]PK11195 та ліганди другого покоління ([<sup>11</sup>C]PBR28, [<sup>18</sup>F]DPA-714, [<sup>18</sup>F]GE-180 тощо) [62]. Підвищене зв'язування у білій речовині та глибоких ядрах корелює з когнітивним спадом і швидкістю наростання лейкоареозу. Втім у метода є суттєві обмеження: генетичний поліморфізм TSPO (rs6971) впливає на афінність, необхідне попереднє генотипування; сигнал є чутливим, але не абсолютно специфічним до фенотипу мікроглії (M1/M2). Для астроцитарної реактивності застосовують ПЕТ-мішені MAO-B ([<sup>11</sup>C]-DED) або імунометаболічні підходи; у наукових протоколах вивчають ПЕТ-ліганди CSF1R і COX-2 [61, 112]. У клініці ці методи доречні для стратифікації ризику і моніторингу інтервенцій, але доступність їх для вітчизняних науковців є обмеженою.

У присутності супутніх захворювань інтерпретація маркерів потребує корекції [61, 89, 339]. За наявності цукрового діабету LGI (підвищені рівні hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ), глікаційні кінцеві продукти (AGEs) та активація RAGE посилюють ендотеліальну дисфункцію, підвищують вміст sICAM-1/sVCAM-1 і MMP-9 та сприяють порушенню ГЕБ; на тлі глікемічної варіабельності периферичні цитокіни «шумлять», тому рекомендовано або централізовано контролювати глікемію під час забору, або робити корекцію на HbA1c та короточасні коливання вмісту глюкози (CGM-лог) [126].

Ожиріння збільшує фоновий рівень GFAP і NfL; корисною є нормалізація за індексом маси тіла і ліпідним профілем. МР-спектроскопія при комбінації ожиріння і цукрового діабету 2 типу частіше демонструє підвищений вміст міоїнозиту та Cho/Cr, що може завищувати оцінку «активності» гліюзу; DCE-

MRI нерідко фіксує вищий рівень  $K_{trans}$  навіть без клінічно значущих когнітивних симптомів – інтерпретація має враховувати тривалість і контроль діабету, а також наявність діабетичної нефропатії [120, 126].

При хронічній нирковій хворобі (ХНХ) уремичні токсини (індоксил- і р-крезилсульфат), анемія та оксидативний стрес підтримують системну запальну відповідь і ендотеліальну дисфункцію. Плазмові рівні цитокінів і білків (у тому числі GFAP, NfL) можуть бути хибно підвищеними через знижену ниркову елімінацію, тому бажано акцентуватися на ЦСР-профілі (за показаннями), візуалізаційних індикаторах ( $K_{trans}$ , DTI, free-water) та функціональній CVR. Діаліз-асоційоване мікрозапалення та епізоди гіпотензії на сеансах здатні підсилювати лейкоареоз; для моніторингу доцільні серійні FLAIR-об'єми та оцінка мікрокрововиливів на SWI. Важливо враховувати обмеження гадолінієвих контрастів при тяжкій ХНХ і надавати перевагу безконтрастним методам (ASL, DTI, BOLD-CVR). Для ПЕТ при ХНХ можливі зміни кінетики та зв'язування лігандів – потрібні стандартизовані протоколи [162].

Ревматологічні хвороби (ревматоїдний артрит, СЧВ, ANCA-васкуліти, антифосфоліпідний синдром) часто мають «цереброваскулярний фенотип» із поєднанням запалення, ендотеліопатії та прокоагуляції. При цих захворюваннях вміст периферичних цитокінів є високим за визначенням, а таргетні біологічні агенти радикально змінюють їхній профіль: інгібітори ІЛ-6 (тоцилізумаб) пригнічують продукцію CRP і можуть створювати ілюзію «спокійної» системи; анти-TNF знижують вміст TNF- $\alpha$  у плазмі, але локальна гліальна активація може зберігатися. Тому бажані візуалізаційні акценти: МРТ (ознаки васкуліту), DCE-MRI для визначення стану ГЕБ, ПЕТ-TSPO за наявності доступу; з лабораторних – доповнення стандартних панелей ревмозапалення (ESR, комплемент, автоантитіла) нейро-специфічними маркерами (GFAP, NfL) і ендотеліальними молекулами адгезії. Антифосфоліпідні антитіла підвищують ризик мікроемболій і мікроінфарктів: моніторинг мікроінфарктів складний (видимі лише на високопольних МРТ), тому сурогатно використовують динаміку лейкоареозу й кількість мікрокрововиливів [156, 195].

Існує низка загальних модифікаторів інтерпретації для всіх когорт: вік (базове «фонове» підвищення вмісту GFAP/NfL й об'єму перивентрикулярного лейкоареозу), статеві гормони (постменопауза змінює ендотеліальний фенотип), обструктивне апное сну (епізодична гіпоксія підсилює оксидативний стрес та підвищує рівень CRP і IL-6), інфекції низької активності (пародонтит, хронічні синусити). Медикаменти також критично важливі: статини і інгібітори АПФ/БРА знижують вміст ендотеліальних маркерів та CRP; SGLT2-інгібітори і агоністи GLP-1 при діабеті мають антизапальні ефекти; НПЗП і стероїди здатні «маскувати» цитокіновий фон, але не змінюють DCE-параметри і DTI-метрики так швидко. Для TSPO-ПЕТ потрібне генотипування rs6971 і суворе відтворення протоколу [57].

Клінічна оцінка нейрозапалення при ЦВХ у сучасних умовах виглядає наступним чином. На базовому рівні визначають клінічний фенотип (когнітивні тести з акцентом на виконавчі функції та швидкість обробки), за можливості – нейросудинну реактивність (TCD-CVR або BOLD-CVR), проводять стандартну МРТ за STRIVE з кількісним FLAIR-об'ємом, SWI-підрахунком мікрокрововиливів та, за можливості, DTI/free-water; лабораторну «судинно-запальну» панель (hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , sICAM-1/sVCAM-1, MMP-9), плюс вміст GFAP і NfL у плазмі [91].

На розширеному рівні проводять DCE-MRI для Ktrans (ГЕБ), МР-спектроскопію (mI/Cr, Cho/Cr, NAA/Cr), DTI-ALPS (гліафатичний індекс), у вибраних випадках – ПЕТ-TSPO/MAO-B. Для складних ситуацій доцільно застосовувати ЦСР-панель цитокінів і Qalb. Всі ці показники доцільно оцінювати у динаміці зважаючи на супутні хвороби: при діабеті – спираючись на HbA1c та варіабельність профілю глікемії, при ХНХ – на рівень eGFR та діалізний статус, при ревматологічній патології – на активність за DAS-28/SLEDAI та вид і ступінь імуносупресії [61, 169, 248].

Перспективні напрямки у дослідженні нейрозапалення при ЦВХ включають аналіз позаклітинних везикул (нейрон- і астроцит-деривовані екзосоми) у плазмі з вмістом цитокінів, GFAP, фрагментів нейрофіламентів –

це може зменшити розрив між «центральною» і периферичним запаленням. Панелі мікроРНК (miR-146a, miR-155, miR-21) віддзеркалюють активацію шляхів NF- $\kappa$ B/STAT і потенційно придатні для стратифікації ризику [263, 301]. На рівні МРТ швидко розвиваються методики кількісної оцінки мікрогеморагічної «пилинки» (QSM-картування) та напівавтоматичні платформи підрахунку лейкоареозу/периваскулярних просторів з перетворенням у стандартизовані z-бали; у поєднанні з машинним навчанням вони здатні побачити «запальний підпис» ЦВХ, малодоступний оку радіолога [280].

Зрештою, інтенсивність нейрозапалення при ЦВХ – це не одиничне число, а мультидоменно сформований профіль. Периферичні та лікворні цитокіни відображають силу прозапального каскаду; ендотеліальні маркери та ММП – ступінь «відкритості» ГЕБ і ризик ремоделювання; GFAP/NfL – хронічну гліально-аксональну шкоду; DCE-параметри та DTI/free-water – активність процесу в тканинах; CVR – функціональні наслідки для нейроваскулярного сполучення; ПЕТ-TSPO/MAO-B – клітинно-специфічну активацію глії. Супутні захворювання істотно зсувають цей профіль і вимагають корекцій: при діабеті – контроль варіабельності глюкози та ваги; при ХНХ – акцент на безконтрастні візуалізаційні та функціональні маркери; при ревмопатології – опора на візуалізацію і нейроспецифічні білки, оскільки периферичні цитокіни модифіковані терапією. Саме така інтегративна стратегія підвищує діагностичну точність, дозволяє відстежувати реакцію на лікування (антигіпертензивну, антитромботичну, антицитокінову, антиоксидантну, метаболічну) і, головне, дає можливість прогнозувати темпи когнітивного спаду, ризик падінь і втрати незалежності, що є практичними «твердими» кінцевими точками для пацієнтів із хронічною цереброваскулярною патологією.

Наведене свідчить, що ЦВХ є системним процесом, що виходить за межі локальної ішемії мозку і охоплює складну мережу патогенетичних взаємодій. Макро- і мікросудинні зміни, нейрозапалення, участь серцево-ниркового

континууму формують багатовимірну картину, яка визначає клінічні прояви, швидкість прогресування і прогноз. Подальші конкретні дослідження, спрямовані на з'ясування цих механізмів, за допомогою адекватних експериментальних моделей та клініко-патофізіологічних підходів, є основою для розробки патогенетично обґрунтованих стратегій профілактики та терапії, спрямованих на збереження рухових і когнітивних функцій та підтримку загального адаптаційного потенціалу людини.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Програма дослідження

Дослідження виконане у 2015-2025 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства Миколаївської міської ради «Міська лікарня №4», яке є клінічною базою ЧНУ ім. Петра Могили (договір про співробітництво № 1 / мі 15 від 09.12.2015). Дисертаційна робота виконана у форматі проспективного клініко-лабораторного дослідження з елементами порівняльного та динамічного аналізу, спрямованого на вивчення клінічних, нейровізуалізаційних та імунозапальних особливостей перебігу гострих і хронічних форм цереброваскулярної патології.

Дослідження включало три клінічні когорти пацієнтів. До першої когорти включено 25 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (ІІ), до другої – 25 пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою (ТІА), до третьої – 25 пацієнтів із хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) – хронічною ішемією головного мозку (ХІГМ). Контрольну групу становили 14 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю, без клінічних та інструментальних ознак цереброваскулярної патології (рис. 2.1).

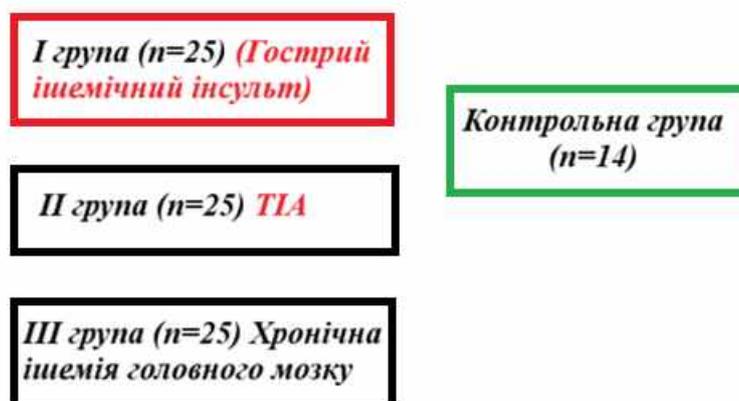


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

До дослідження включали пацієнтів, які відповідали таким критеріям: вік 40–75 років; наявність клінічно та інструментально підтвердженої

цереброваскулярної патології; стабільний соматичний стан; підписана інформована згода.

З дослідження виключали пацієнтів із захворюваннями та станами, що могли суттєво впливати на рівень цитокінів та інтерпретацію результатів: гострі інфекційні та запальні захворювання; автоімунні хвороби; нейродегенеративні захворювання; цукровий діабет; морбідне ожиріння; злякисні новоутворення; хронічні інфекції (туберкульоз, лепра, гепатити); індекс коморбідності Чарльсон (Charlson Comorbidity Index)  $\geq 4$  балів, тяжкий загально-соматичний стан, в т.ч. кома, поліорганна недостатність, застосування імуносупресивних або глюкокортикоїдних препаратів; повторні гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу, застосування системного тромболілізу та/або механічної тромбекстракції, геморагічний інсульт, системні кровотечі.

З дослідження виключали пацієнтів із будь-якими автоімунними та імунозапальними захворюваннями незалежно від клінічної активності та стадії перебігу, оскільки зазначені стани асоціюються з хронічною активацією вродженого та адаптивного імунітету, стійкими порушеннями цитокінового балансу та можуть істотно впливати на рівні прозапальних і протизапальних інтерлейкінів. До таких захворювань відносили системні ревматологічні хвороби (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системну склеродермію, дермато- та поліміозит, синдром Шегрена, системні васкуліти, антифосфоліпідний синдром), запальні спондилоартропатії (анкілозивний спондиліт, псоріатичний артрит, реактивні та ентеропатичні артрити), а також гранульоматозні імунозапальні захворювання, зокрема саркоїдоз незалежно від локалізації та клінічного варіанта перебігу. Крім того, підставою для виключення була наявність органоспецифічних автоімунних захворювань, у тому числі автоімунного тиреоїдиту Хашимото, хвороби Грейвса, автоімунного гастриту, перніціозної анемії, первинного біліарного холангіту, первинного склерозуючого холангіту, автоімунного гепатиту, целиакії, автоімунних ентеропатій, ідіопатичних запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт), автоімунних нефропатій (IgA-нефропатія, мембранозна

нефропатія), автоімунних дерматозів (псоріаз, пухирчатка, бульозний пемфігоїд, дерматит Дюринга), автоімунних ендокринопатій (автоімунний полігландулярний синдром, хвороба Аддісона, цукровий діабет 1 типу), а також імунозапальних захворювань центральної та периферичної нервової системи (розсіяний склероз, нейросаркоїдоз, автоімунні енцефаліти, хронічні запальні демієлінізуючі полінейропатії). Окремо виключали пацієнтів, які отримували системну глюкокортикоїдну, імуносупресивну або біологічну терапію, включно з інгібіторами TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, препаратами анти-CD20 та інгібіторами JAK-кіназ, оскільки як самі автоімунні захворювання, так і зазначене лікування супроводжуються вираженою модифікацією цитокінового профілю і унеможливають коректну інтерпретацію результатів у контексті патогенезу цереброваскулярної патології.

Усі етапи дослідження виконувалися відповідно до принципів доказової медицини [35], з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій щодо клінічної, нейровізуалізаційної та лабораторної оцінки пацієнтів із судинними ураженнями головного мозку. В діагностиці та лікуванні хворих застосовувалися методи, рекомендовані чинними клінічними протоколами [66, 74, 125, 168, 203, 252, 268, 288].

Первинними кінцевими точками дослідження визначали рівні IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10 у периферичній крові пацієнтів до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу захворювання) при ІІ, ТІА та ХПМК, вміст досліджуваних цитокінів при різних ступенях тяжкості ІІ та ХПМК, кореляційні зв'язки між рівнями цитокінів до та після лікування та між термінами дослідження, подібності та відмінності показників цитокінового профілю між досліджуваними захворюваннями на 1-шу та 10-ту добу. Вторинними кінцевими точками були рівні загальноновживаного маркера запалення hsCRP за вказаних умов, а також кореляційні зв'язки між цитокінами та hsCRP.

## 2.2. Клінічні групи та характеристика вибірки

У дослідження було включено 25 хворих з ІІ (І група), з них 12 (48,0%) жінок та 13 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив  $63,12 \pm 1,24$  року (діапазон від 45 до 71 року). Діагноз ІІ встановлювали на підставі клініко-неврологічного обстеження та даних нейровізуалізаційних методів.

Залежно від вираженості неврологічного дефіциту пацієнтів розподіляли на три підгрупи: ІА (n=8), пацієнти з неврологічними порушеннями легкого ступеня (NIHSS – 0-6 балів); ІВ група – 9 осіб (36%) з порушеннями середнього ступеня (NIHSS – 7-15 балів); ІС група – 8 осіб (32%) з тяжкими неврологічними порушеннями (NIHSS – 15-20 балів).

Обстеження пацієнтів І групи проводили відповідно до вимог клінічної настанови, чинної на момент початку дослідження (Наказ МОЗ України № 602 від 03.08.2012, яким затверджений «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)») [37] з наступною корекцією одержаних даних відповідно до чинного стандарту «Ішемічний Інсульт» (наказ МОЗ України №1070 від 20.06.2024) [38]. Тяжкість ішемічного інсульту оцінювали за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) [348].

До ІІ групи пацієнтів з ТІА було включено 25 осіб (12 жінок і 13 чоловіків), середній вік яких становив  $59,96 \pm 0,88$  року (діапазон – 49-68 років). Діагноз ТІА встановлювали на підставі наявності короткочасних (до 24 годин) фокальних неврологічних симптомів ішемічного генезу без формування стійкого інфаркту мозку за даними нейровізуалізації [290].

Низькомолекулярні гепарини застосовувалися у всіх пацієнтів з ІІ та ТІА з профілактичною метою відповідно до чинних стандартів ведення. З огляду на помірний опосередкований вплив зазначеної терапії на показники системної запальної відповіді [298], низькомолекулярні гепарини призначалися в уніфікованих профілактичних дозах, що дозволило розглядати їх як фоновий фактор та не включати до критеріїв виключення.

До ІІІ групи включено 25 осіб з ХІГМ (13 чоловіків та 12 жінок) віком від 55 до 71 року, середній вік –  $61,24 \pm 0,85$  року. Пацієнтів із ХІГМ було

розподілено на три клінічні підгрупи залежно від загальної вираженості неврологічних проявів із урахуванням когнітивних, моторних, сенсорних, координаторно-локомоторних, вегетативних та афективних порушень, а також ступеня функціональної незалежності в повсякденному житті. Стратифікацію здійснювали на підставі інтегральної клінічної оцінки з використанням валідизованих шкал та загальноприйнятих клінічних алгоритмів. Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) [9, 274] та короткого тесту оцінки психічного статусу (MMSE) [2], афективні розлади – із застосуванням госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) [8]. Порушення ходи, рівноваги та постуральної стабільності оцінювали за шкалою балансу Берга [2], координаторні розлади визначали за результатами стандартного неврологічного обстеження з урахуванням наявності статико-локомоторної атаксії. Моторний дефіцит оцінювали за шкалою м'язової сили MRC [2] з урахуванням пірамідної симптоматики та, за потреби, ступеня спастичності за модифікованою шкалою Ашворта [2]; сенсорні порушення визначали клінічно з урахуванням поверхневої та глибокої чутливості [119]. Функціональний стан і рівень самостійності пацієнтів оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) [308] та індексом Бартел [2].

До IIIA (n=9) підгрупи відносили пацієнтів із легким ступенем ХІГМ, у яких переважали мінімальні або помірні суб'єктивні скарги без істотного обмеження повсякденної активності; для них були характерні збережені або незначно знижені когнітивні функції (MoCA переважно  $\geq 26$  балів або 24–25 балів за наявності легких нейродинамічних порушень), відсутність або мінімальний моторний і сенсорний дефіцит, легкі порушення рівноваги без високого ризику падінь, відсутність клінічно значущих афективних розладів (HADS  $\leq 10$  балів) та високий рівень функціональної незалежності (mRS 0–1, індекс Бартел  $\geq 90$  балів).

IIIB підгрупу (n=8) становили пацієнти із середнім ступенем вираженості ХІГМ, у яких відзначалися чітко виражені об'єктивні неврологічні синдроми,

що впливали на повсякденну активність, але не зумовлювали повної залежності від сторонньої допомоги. Для цих пацієнтів були характерні помірні когнітивні порушення судинного типу (MoCA 18–25 балів, MMSE 20–26 балів), порушення ходи та балансу з підвищеним ризиком падінь, помірний моторний або сенсорний дефіцит, ознаки координаторної нестійкості, а також клінічно значущі афективні або вегетативні розлади. Функціональний стан таких пацієнтів відповідав рівню помірної залежності (mRS 2–3, індекс Бартел 61–90 балів).

До ІІС підгрупи (n=8) відносили пацієнтів із тяжкими проявами ХІГМ, що характеризувалися поєднанням виражених когнітивних, моторних і координаторно-локомоторних порушень із суттєвим обмеженням самостійності. У цих пацієнтів реєстрували значний когнітивний дефіцит (MoCA <18 балів, MMSE <20 балів), грубі порушення ходи та балансу з високим ризиком падінь або потребою постійної підтримки, помірний або виражений пірамідний та/або сенсорний дефіцит, стійкі вегетативні розлади й клінічно значущі афективні порушення. Функціональний статус відповідав тяжкому ступеню залежності (mRS 4–5, індекс Бартел  $\leq 60$  балів).

Як зазначалося, контрольна група складалася з 14 практично здорових осіб, з яких було 7 чоловіків та 7 жінок віком від 41 до 73 років, середній вік –  $60,0 \pm 2,49$  року.

### 2.3. Загально-клінічні методи діагностики

Усім пацієнтам, включеним до дослідження, проводили комплексне загальноклінічне обстеження, яке включало детальний аналіз анамнестичних даних, оцінку соматичного та неврологічного статусу, а також стандартизовану кількісну оцінку тяжкості захворювання, функціонального стану й коморбідності з використанням валідизованих клінічних шкал. Анамнез захворювання з'ясовували з урахуванням часу виникнення та динаміки неврологічних симптомів, наявності попередніх цереброваскулярних подій, факторів судинного ризику, супутніх захворювань, а також особливостей

медикаментозної терапії до госпіталізації. Особливу увагу приділяли виявленню станів, здатних впливати на перебіг ішемічного ураження головного мозку та показники системної запальної відповіді.

Соматичний статус оцінювали шляхом стандартного клінічного огляду з аналізом функціонального стану серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем, визначенням показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, індексу маси тіла, а також ознак хронічної органної недостатності. Для кількісної оцінки супутньої патології та стратифікації соматичної коморбідності застосовували індекс коморбідності Чарльсона (Charlson Comorbidity Index) [98], який розраховували для кожного пацієнта на момент включення в дослідження.

Неврологічний статус оцінювали за загальноприйнятою клінічною схемою з аналізом рівня свідомості, стану черепних нервів, моторної та сенсорної функцій, координації рухів, ходи, постуральної стабільності, наявності пірамідної, екстрапірамідної та мозочкової симптоматики [12].

У пацієнтів з II тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) [2], яка застосовувалася як основний діагностичний і прогностичний інструмент у гострому періоді захворювання (додаток Г). Залежно від сумарного бала NIHSS пацієнтів I групи розподіляли на підгрупи з легким (0–6 балів), середнім (7–15 балів) та тяжким (15–20 балів) неврологічним дефіцитом. Обстеження хворих з II проводили відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України №602 від 03.08.2012 з урахуванням подальшого оновлення стандартів медичної допомоги при II (наказ МОЗ України №1070 від 20.06.2024) [37, 38].

У пацієнтів із ТІА діагноз встановлювали відповідно до сучасної тканинно-орієнтованої концепції, рекомендованої Американською асоціацією серця / Американською асоціацією інсульту (AHA/ASA) та робочими групами AWMF [257], як епізод транзиторної фокальної неврологічної дисфункції ішемічного генезу, зумовлений церебральною, спінальною або ретинальною гіперперфузією, без ознак гострого інфаркту мозку за даними нейровізуалізації.

Клінічну оцінку проводили з урахуванням анамнестичних даних щодо раптового розвитку та повного регресу неврологічної симптоматики, а також результатів нейровізуалізаційних досліджень, спрямованих на виключення структурного ішемічного ураження мозкової тканини. Додатково аналізували наявність судинних факторів ризику та клінічних предикторів повторних цереброваскулярних подій з метою стратифікації ризику та подальшої клінічної інтерпретації перебігу захворювання.

У пацієнтів із ХІГМ загальноклінічне та неврологічне обстеження доповнювали розширеною оцінкою когнітивних, моторних, сенсорних, координаторно-локомоторних, вегетативних та афективних порушень. Когнітивний статус визначали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) та короткого тесту оцінки психічного статусу (MMSE), афективні розлади – із застосуванням госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Моторний дефіцит оцінювали за шкалою м'язової сили MRC з урахуванням пірамідної симптоматики, за потреби визначали ступінь спастичності за модифікованою шкалою Ашворта. Порушення сенсорної сфери аналізували клінічно з оцінкою поверхневої та глибокої чутливості. Стан ходи, рівноваги та постуральної стабільності оцінювали за шкалою балансу Берга, а координаторні розлади – за результатами стандартного неврологічного обстеження з урахуванням наявності статико-локомоторної атаксії [153].

Функціональний стан та рівень самостійності пацієнтів із ХІГМ визначали за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) та індексом Бартел, що дозволяло інтегрувати клінічні симптоми з їх впливом на повсякденну активність. Отримані дані використовували для стратифікації пацієнтів на підгрупи з легким, середнім та тяжким ступенем вираженості захворювання.

#### 2.4. Клініко-інструментальні методи дослідження

Клініко-інструментальне обстеження пацієнтів виконували за стандартизованим алгоритмом, узгодженим із сучасними настановами щодо ведення гострого ІІ і ТІА (AHA/ASA, AWMF, NICE, SIGN) [203, 252, 268, 288]

та з урахуванням принципів тканинно-орієнтованої діагностики ТІА й етіологічної верифікації ішемічних подій. Нейровізуалізацію проводили в ургентному порядку з метою диференціації ішемічного та геморагічного ураження, визначення обсягу та топіки ішемічних змін, виявлення оклюзії великої судини та оцінки життєздатності ішемізованої тканини, що безпосередньо впливало на клінічну інтерпретацію перебігу й дозволяло коректно зіставляти клінічні та лабораторні (цитокінові) показники.

У пацієнтів з підозрою на гострий ІІ первинним методом візуалізації, як правило, була невідкладна КТ головного мозку без контрастування для виключення внутрішньочерепного крововиливу та інших структурних причин гострої неврологічної симптоматики, після чого за показаннями виконували КТ-ангіографію інтра- та екстракраніальних артерій (СТА) для виявлення оклюзії/критичного стенозу магістральних артерій і оцінки потенційної придатності до ендovasкулярного лікування; у часовому вікні пізнього звернення, при інсульті пробудження або невідомому часі дебюту, застосовували розширену мультимодальну нейровізуалізацію – КТ з перфузійним компонентом (СТР) або МРТ з ангіографією та перфузією – для відбору пацієнтів за критеріями “ішемічного ядра/пенумбри” та оцінки зони потенційно зворотних змін, відповідно до положень європейських та німецьких настанов AWMF щодо терапії гострого ІІ.

Для пацієнтів із ТІА діагностичний підхід базувався на сучасній тканинно-орієнтованій концепції: епізод транзиторної фокальної неврологічної дисфункції ішемічного генезу за відсутності ознак гострого інфаркту за даними нейровізуалізації; у зв'язку з цим, за можливості, пріоритет надавали МРТ головного мозку з DWI (дифузійно-зважені зображення), як найбільш чутливому методу виявлення “німої” гострої ішемії, а при неможливості МРТ виконували КТ у поєднанні з подальшою візуалізацією судинного русла (СТА/MRA або дуплексне сканування) для виявлення джерела емболії/гемодинамічно значущих стенозів; такий підхід відповідає сучасним

вимогам рекомендацій щодо первинної діагностики та стратифікації ризику при інсульті/ТІА в дорослих.

У пацієнтів із ХІГМ нейровізуалізацію виконували переважно за допомогою МРТ із застосуванням стандартизованих послідовностей (T1, T2, FLAIR; за наявності – DWI; для мікрокрововиливів – T2\*/SWI), що забезпечувало відтворювану оцінку типових маркерів церебральної хвороби дрібних судин. Для кількісної та якісної оцінки ішемічних змін застосовували валідизовані шкали: ступінь ураження білої речовини визначали за Fazekas (перивентрикулярні та глибокі гіперінтенсивності білої речовини) та ARWMC; сукупне “навантаження” церебральної хвороби дрібних судин оцінювали за Total SVD Score із сумарним урахуванням ключових нейровізуалізаційних маркерів; додатково використовували індекс BALI для інтегрального відображення атрофічно-ішемічних змін та шкалу глобальної кортикальної атрофії (GCA) і шкалу Scheltens (медіальна скронева атрофія) для оцінки атрофічного компонента та його внеску у когнітивний фенотип [5].

Опис та верифікацію маркерів хронічної ішемії проводили відповідно до критеріїв STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging), з обов’язковою реєстрацією наявності та локалізації: (1) недавніх малих підкіркових інфарктів (recent small subcortical infarcts) за наявності гострого компонента; (2) лакун (lacunes of presumed vascular origin) як порожнинних утворень відповідного діаметру з характерними сигналами на T1/T2/FLAIR; (3) гіперінтенсивностей білої речовини судинного генезу (WMH) із розподілом за перивентрикулярною та глибокою локалізацією; (4) розширених периваскулярних просторів (enlarged perivascular spaces) із фіксацією типових зон (базальні ганглії, centrum semiovale) та вираженості; (5) церебральних мікрокрововиливів (cerebral microbleeds) за T2\*/SWI; (6) кортикальної/підкіркової атрофії та інших супутніх змін, які можуть модифікувати клінічну картину [50]. Нейровізуалізаційні дані інтегрували з клінічними, нейропсихологічними та лабораторними показниками для

комплексного аналізу патогенетичних механізмів хронічної ішемії та її наслідків.

Окрім структурної нейровізуалізації, у частини пацієнтів за наявності збереженого скроневого акустичного вікна застосовували транскраніальне ультразвукове дослідження (транскраніальну дуплекс/доплерографію) як неінвазивний метод оцінки інтракраніальної гемодинаміки та непрямой характеристики перфузійного забезпечення: визначали лінійну швидкість кровотоку (CBFV) у магістральних артеріях основи мозку (передусім у середній мозковій артерії), індекси периферичного опору (пульсаційний індекс), міжпівкульну асиметрію, а за клінічної доцільності – динамічні показники реактивності мозкових судин [4, 50, 318], що дозволяло розглядати отримані параметри як функціональний гемодинамічний “сурогат” перфузії при зіставленні з клінічними проявами та лабораторними маркерами системної запальної відповіді.

Для етіологічної верифікації цереброваскулярних подій і виключення кардіоемболічних причин усім пацієнтам проводили кардіологічне обстеження за принципом поетапної діагностики джерел емболії та супутньої серцево-судинної патології [236]. Базовий рівень включав 12-канальну ЕКГ при надходженні, оцінку ритму та провідності, ознак ішемії/перенесеного інфаркту міокарда, гіпертрофії камер серця; виконували ехокардіографію (переважно трансторакальну) з оцінкою систолічної та діастолічної функції, розмірів камер, стану клапанного апарату, наявності внутрішньосерцевих тромбів/шунтів (за показаннями – розширене обстеження з уточненням потенційних джерел емболії). Для виявлення пароксизмальних порушень ритму, насамперед фібриляції передсердь, застосовували добове (або пролонговане, за доступності) моніторування ЕКГ, результати якого враховували при етіологічній класифікації та інтерпретації ризику повторних цереброваскулярних подій [65]. Судинне обстеження доповнювали оцінкою екстракраніальних артерій методами дуплексного сканування сонних/хребтових артерій та/або ангіографічних методів (СТА/MRA) для

визначення наявності й ступеня стенозу, а також потенційних морфологічних ознак нестабільності атеросклеротичної бляшки, що є критично важливим у діагностиці ТІА та вторинній профілактиці.

## 2.5. Клініко-лабораторні методи дослідження

Клініко-лабораторні дослідження у всіх клінічних групах (пацієнти з гострим ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою, хронічною ішемією головного мозку, а також особи контрольної групи) проводили за уніфікованим протоколом із метою комплексної оцінки соматичного статусу, забезпечення безпечного проведення терапії та контролю чинників, здатних модифікувати показники системного запалення й цитокінового профілю. На етапі включення в дослідження та в динаміці виконували загальноклінічні лабораторні дослідження, які включали загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та визначенням рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, показників запальної відповіді та можливих ознак інфекційного процесу; загальний аналіз сечі як скринінг супутньої соматичної патології та непрямих ознак системного запалення [82, 209].

Біохімічний профіль крові включав визначення глюкози, креатиніну та сечовини (оцінка функції нирок), активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) та/або загального білірубіну (оцінка функції печінки), електролітів (натрій, калій) за клінічними показаннями, а також ліпідного спектра (за наявності можливості) для характеристики судинного ризику й супутньої метаболічної патології. Коагулологічні тести проводили за показаннями, насамперед у пацієнтів гострої групи (ІІ/ТІА) та/або при призначенні антитромботичної терапії, з оцінкою стандартних параметрів гемостазу (протромбіновий час/МНВ, АЧТЧ, фібриноген), що дозволяло контролювати безпеку лікування та виключати стани, які можуть впливати на перебіг цереброваскулярної події й інтерпретацію лабораторних маркерів запалення. У разі виявлення лабораторних ознак гострого інфекційного процесу або іншої активної системної запальної реакції пацієнтів не включали до дослідження або

тимчасово відтермінували лабораторний етап до стабілізації стану, що зменшувало ризик хибної інтерпретації цитокінових змін як ефекту цереброваскулярної патології чи призначеної терапії.

Для патофізіологічної оцінки імунозапальної відповіді у всіх клінічних групах визначали концентрації цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4 та IL-10 у сироватці венозної крові. Забір крові виконували у стандартизовані контрольні точки: на 1-шу добу госпіталізації (до/на початку проведення комплексної терапії) та на 10-ту добу (після курсу лікування), що забезпечувало можливість коректної оцінки динаміки показників у межах одного клінічного випадку та порівняння між групами. Для визначення цитокінів застосовували стандартизовані набори реагентів ІФА-БЕСТ, призначені для кількісного визначення концентрацій інтерлейкінів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу: А-8766 (IL-1 $\beta$ ), А-8772 (IL-2), А-8754 (IL-4) та А-8774 (IL-10) [262]. Венозну кров забирали з дотриманням правил асептики та стандартів преаналітичного етапу; після забору зразки центрифугували при 3000 об/хв протягом 10–15 хвилин, отриману сироватку відбирали в окремі мікропробірки, заморожували при температурі  $-20$  °C та зберігали до моменту проведення аналізу; розморожування виконували безпосередньо перед постановкою ІФА. Реєстрацію результатів здійснювали шляхом вимірювання оптичної щільності у лунках планшета на спектрофотометрі вертикального сканування у двохвильовому режимі з подальшим розрахунком концентрацій інтерлейкінів за калібрувальними кривими (побудова графіка залежності оптичної щільності від концентрації у калібраторах та визначення вмісту цитокінів у досліджуваних зразках за отриманою кривою), що забезпечувало відтворюваність та порівнюваність даних між групами.

Додатково, як універсальний маркер наявності та виразності запалення та пов'язаного судинного ризику, у всіх пацієнтів визначали рівень С-реактивного білка в крові методом високочутливого hsCRP у ті самі контрольні точки (1-ша та 10-та доба), що дозволяло оцінювати низькоінтенсивне запалення та враховувати його внесок у варіабельність цитокінового профілю в гострих

(інсульт/ТІА) та хронічних формах цереброваскулярної патології [262]. Для контрольної групи лабораторний протокол був ідентичним за переліком показників і методикою преаналітичного/аналітичного етапів, що забезпечувало коректне порівняння базових рівнів цитокінів і hsCRP із клінічними групами та мінімізувало методичні похибки, пов'язані з різницею умов забору та обробки біоматеріалу.

## 2.6. Лікування пацієнтів

Лікування пацієнтів усіх клінічних груп проводили відповідно до чинних на момент виконання дослідження національних та міжнародних клінічних настанов, із урахуванням характеру цереброваскулярної патології, тяжкості стану, супутньої соматичної патології та індивідуальних факторів ризику. Терапевтична тактика ґрунтувалася на принципах доказової медицини, була комплексною та спрямованою на стабілізацію життєво важливих функцій, покращення мозкового кровообігу, корекцію метаболічних порушень і зменшення вторинного ішемічного ушкодження, а також на профілактику ускладнень.

У пацієнтів із гострим ІІ лікування здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України «Ішемічний інсульт» (наказ №602 від 03.08.2012 із чинними на той період доповненнями) [37]. Базова терапія включала контроль артеріального тиску, підтримання адекватної оксигенації, корекцію водно-електролітного балансу та профілактику ускладнень. Антитромботичну терапію призначали відповідно до клінічних показань; у пацієнтів без протипоказань застосовували антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота 75–150 мг/добу або клопідогрель 75 мг/добу). Низькомолекулярні гепарини застосовували з профілактичною метою у стандартних дозах для попередження венозних тромбоемболічних ускладнень.

Важливою складовою лікування була ноотропна та метаболічна терапія, яку призначали з перших діб госпіталізації як фонову нейрометаболічну

підтримку. Застосовували препарати пірацетаму у дозі 6–12 г/добу внутрішньовенно крапельно з подальшим переходом на пероральний прийом (2,4–4,8 г/добу), цитиколін у дозі 500–1000 мг/добу внутрішньовенно або перорально, а також церебралізін у дозі 10–20 мл/добу внутрішньовенно крапельно курсом 10–14 днів. Метаболічну підтримку забезпечували шляхом призначення мельдонію (500–1000 мг/добу), тіотриазоліну (100–200 мг/добу) або актовегіну (400–800 мг/добу внутрішньовенно) відповідно до клінічного стану пацієнта та переносимості терапії.

У пацієнтів із ТІА лікування проводили за принципами вторинної профілактики інсульту з раннього періоду, відповідно до рекомендацій . Терапія включала антитромбоцитарні препарати, корекцію артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інших модифікованих факторів ризику. Ноотропні та метаболічні засоби призначали у подібних дозуваннях, переважно в пероральній або короткотривалій парентеральній формі, з метою покращення нейронального метаболізму, стабілізації когнітивних функцій та зменшення проявів церебральної гіпоперфузії.

Пацієнти з ХІГМ отримували комплексну патогенетично обґрунтовану терапію, спрямовану на покращення мозкового кровообігу, нейророботичну підтримку та корекцію когнітивних і афективних порушень. Базове лікування включало антиагрегантну терапію за показаннями, контроль артеріального тиску та супутньої серцево-судинної патології. Ноотропні препарати (пірацетам 2,4–4,8 г/добу, цитиколін 500–1000 мг/добу, церебралізін 5–10 мл/добу) застосовували курсами 10–20 днів, часто в поєднанні з метаболічними засобами (мельдоній, тіотриазолін, актовегін) для потенціювання нейропротективного ефекту.

## 2.7. Біоетичні аспекти дослідження

Дослідження виконано з дотриманням сучасних міжнародних та національних біоетичних вимог, що регламентують проведення біомедичних досліджень із залученням людини. Під час планування та реалізації

дослідження керувалися положеннями статті 8 Закону України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04.04.1996 р., вимогами Директиви Європейського Союзу 2001/20/ЄС щодо наближення законодавства держав-членів у частині належної клінічної практики при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів, а також принципами Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину, Ов'єдо, 1997).

Дослідження відповідало етичним засадам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо принципів проведення біомедичних досліджень за участю людини (базова редакція 1964 року з урахуванням чинного 8-го перегляду, 2024 р.), рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), а також положенням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP), які визначають стандарти планування, виконання, документування та оцінки досліджень із забезпеченням прав, безпеки та благополуччя учасників [96, 116, 145, 148, 327].

Організація та проведення дослідження здійснювалися з урахуванням вимог Положення про комісію з питань етики при лікувально-профілактичних закладах та закладах освіти МОЗ України (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.). Протокол дослідження, включно з дизайном, критеріями включення та виключення, методами клінічного, інструментального і лабораторного обстеження, а також порядком збереження та використання біологічних зразків, був попередньо розглянутий і затверджений локальною етичною комісією ЧНУ імені Петра Могили (протокол засідання №1 від 16.11.2020 р.).

Усі пацієнти, включені до дослідження, були поінформовані про мету, завдання, методи та можливі ризики дослідження, а також про право відмови від участі на будь-якому етапі без жодних негативних наслідків для подальшого лікування. Добровільна участь у дослідженні підтверджувалася письмовою інформованою згодою, отриманою до початку будь-яких дослідницьких процедур. Персональні дані пацієнтів підлягали конфіденційному обробленню з

дотриманням принципів анонімності та захисту приватності, а використання клінічної інформації та біологічного матеріалу здійснювалося виключно в наукових цілях у межах затвердженого протоколу.

Дотримання протоколу дослідження підтверджене повторним розглядом питання комісією з питань етики ЧНУ імені Петра Могили перед поданням виконаної дисертації (протокол засідання №5 від 06.11.2025 р.).

## 2.8. Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням методів описової та інферентної статистики з урахуванням характеру розподілу змінних, обсягу вибірки та дизайну дослідження. Кількісні показники перевіряли на наявність викидів та коректність введення даних, після чого проводили оцінку типу розподілу за допомогою критерію Шапіро–Уїлка, що є доцільним при невеликих вибірках. Додатково аналізували графічні методи (гістограми, Q–Q plots) для візуальної верифікації нормальності розподілу.

Перед застосуванням параметричних методів оцінювали гомоскедастичність (однорідність дисперсій) між групами з використанням критерію Левена. За умови виконання припущень щодо нормальності розподілу та гомоскедастичності для порівняння середніх значень між двома незалежними групами застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а для парних порівнянь у динаміці (1-ша та 10-та доба) — парний t-критерій Стьюдента. У разі порушення умов нормальності та/або гомоскедастичності використовували непараметричні аналоги: критерій Манна–Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для парних порівнянь.

Для аналізу відмінностей між трьома і більше незалежними групами (зокрема між підгрупами пацієнтів з різною тяжкістю II або ХІГМ) застосовували дисперсійний аналіз (one-way ANOVA). За умови статистично значущого результату ANOVA для виявлення міжгрупових відмінностей використовували апостеріорний множинний тест Бонферроні з корекцією рівня

значущості. Якщо припущення параметричного дисперсійного аналізу не виконувалися, застосовували непараметричний критерій Краскела–Уолліса з подальшим парним порівнянням груп із відповідною корекцією р-рівня.

Кореляційний аналіз проводили з метою оцінки взаємозв'язків між рівнями цитокінів і hsCRP. За нормального розподілу змінних використовували коефіцієнт кореляції Пірсона; у випадках відхилення від нормальності – ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Силу кореляційних зв'язків інтерпретували за загальноприйнятими критеріями (слабкий, помірний, сильний).

Аналіз даних здійснювали відповідно до пер-протокового (per-protocol) дизайну, що є обґрунтованим для патофізіологічних досліджень із первинними лабораторними кінцевими точками. До статистичного аналізу включали лише пацієнтів, у яких були наявні повні клінічні та лабораторні дані у визначених контрольних точках (1-ша та 10-та доба). Застосування класичного підходу intention-to-treat не проводили, оскільки дослідження не мало характеру рандомізованого контрольованого клінічного випробування, а його основною метою була оцінка динаміки біологічних маркерів за умови завершеного протоколу спостереження.

Результати подано у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ( $M \pm m$ , або  $M \pm SE$ ). Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні  $p < 0,05$ . Статистичну обробку виконували з використанням стандартних програмних пакетів статистичного аналізу [1, 311, 315].

**РОЗДІЛ 3. ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 $\beta$ , 2, 4 ТА 10  
ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПРИ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ  
ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ  
(РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)**

**3.1. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при  
ішемічному інсульті**

В контролі у крові значно переважають концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 над рівнями ІЛ-2 та ІЛ-4, а поміж ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 – ІЛ-10 над ІЛ-1 $\beta$  (табл. 3.1, рис. 3.1).

*Таблиця 3.1*

**Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ІІ до та після лікування**

Показник	Контроль	ІІ	
		До лікування (1-ша доба)	Після лікування (10-та доба)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,445 $\pm$ 0,010	12,917 $\pm$ 0,453  $p_1 < 0,001$	3,797 $\pm$ 0,433  $p_1 < 0,001$  $p_2 < 0,001$
ІЛ-2, пг/мл	0,074 $\pm$ 0,014	1,964 $\pm$ 0,138  $p_1 < 0,001$	0,266 $\pm$ 0,065  $p_1 < 0,001$  $p_2 < 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	0,110 $\pm$ 0,023	0,167 $\pm$ 0,010  $p_1 < 0,05$	0,357 $\pm$ 0,023  $p_1 < 0,05$  $p_2 < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	3,235 $\pm$ 0,224	4,851 $\pm$ 0,150  $p_1 < 0,001$	16,459 $\pm$ 0,517

			$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СРБ, мг/л	$1,354 \pm 0,068$	$5,081 \pm 0,176$	$4,363 \pm 0,142$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем,  $p_2$  – порівняно з показником до лікування.

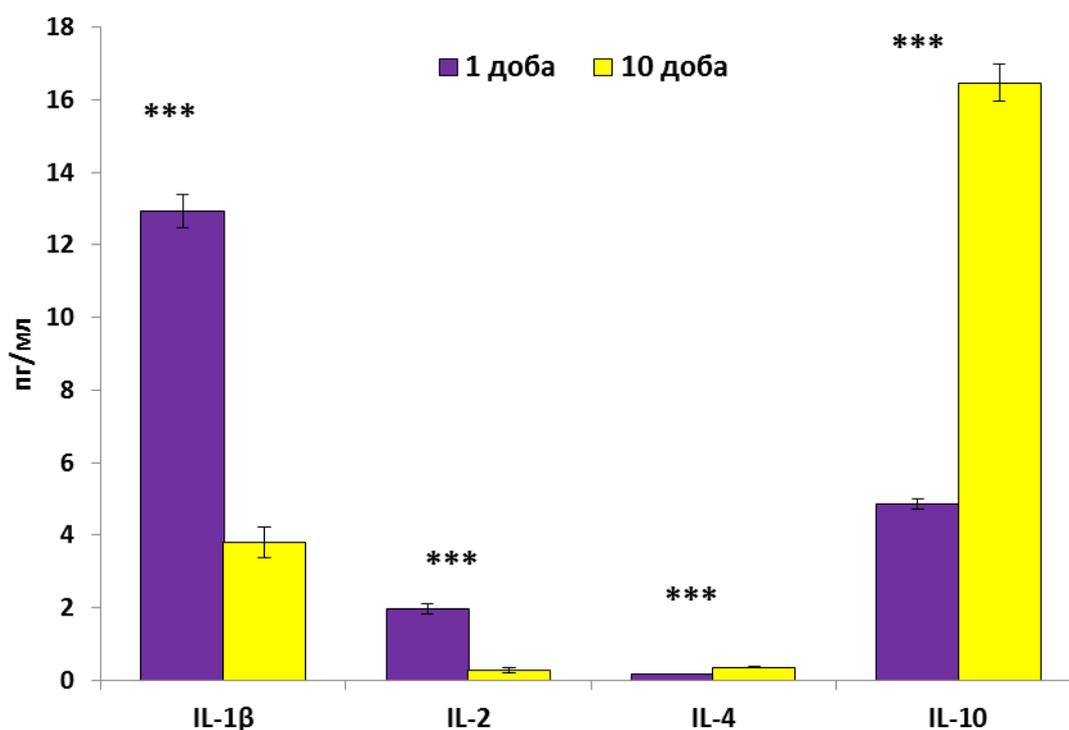


Рис. 3.1. Вміст інтерлейкінів у крові хворих на П на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання.

При П вміст у крові усіх досліджуваних цитокінів значно зростає: IL-1β – у 8,9 разу, IL-2 – у 26,5 разу, IL-4 – у 1,5 разу, IL-10 – також у 1,5 разу. При цьому переважно збільшується рівень IL-1β та IL-2, особливо останнього.

Також спостерігається значне підвищення концентрації СРБ у крові – в 3,8 разу.

На 10-ту добу лікування вміст ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 значно зменшується порівняно з таким до лікування – відповідно у 3,4 разу та 7,4 разу. Разом з тим, він ще залишається достовірно більшим за контроль – відповідно у 2,6 разу та 3,6 разу. Напроти, вміст ІЛ-4 та ІЛ-10 продовжує зростати. Він достовірно збільшується порівняно з таким до лікування – відповідно у 2,1 разу та 3,4 разу – і стає більшим за контроль відповідно у 3,2 разу та 5,1 разу. Вміст СРБ у крові на 10-ту добу лікування теж, хоча і достовірно знижується порівняно з таким до лікування – в 1,2 разу, але залишається значно більшим за контроль (у 3,2 разу).

При аналізі вмісту цитокінів у крові в залежності від ступеня тяжкості ІІ видно, що при легкому ступені вміст усіх досліджуваних цитокінів достовірно більший за контроль: ІЛ-1 $\beta$  – у 7,2 разу, ІЛ-2 – у 21,3 разу, ІЛ-4 – в 1,8 разу, ІЛ-10 – в 1,5 разу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ІІ до лікування (на 1-шу добу) в залежності від ступеня тяжкості**

Показник	Ступінь тяжкості ІІ		
	легкий	середній	тяжкий
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	10,449 $\pm$ 0,436  p <sub>1</sub> < 0,001	13,065 $\pm$ 0,444  p <sub>1</sub> < 0,001  p <sub>2</sub> < 0,001	15,219 $\pm$ 0,353  p <sub>1</sub> < 0,001  p <sub>2</sub> < 0,001  p <sub>3</sub> < 0,01
ІЛ-2, пг/мл	1,575 $\pm$ 0,106  p <sub>1</sub> < 0,001	1,740 $\pm$ 0,170  p <sub>1</sub> < 0,001  p <sub>2</sub> > 0,05 < 0,1	2,604 $\pm$ 0,262  p <sub>1</sub> < 0,001  p <sub>2</sub> < 0,01  p <sub>3</sub> < 0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,193 $\pm$ 0,012	0,174 $\pm$ 0,013	0,133 $\pm$ 0,020

	$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05 < 0,1$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	$4,998 \pm 0,135$ $p_1 < 0,001$	$5,278 \pm 0,205$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05 < 0,1$	$4,222 \pm 0,283$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < > 0,05 < 0,1$ $p_3 < 0,01$
СРБ, мг/л	$4,306 \pm 0,159$ $p_1 < 0,001$	$5,013 \pm 0,192$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05 < 0,1$	$5,931 \pm 0,276$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем (див. табл. 1),  $p_2$  – порівняно з легким ступенем,  $p_3$  – порівняно з середнім ступенем.

При середньому ступені вміст ІЛ-1 $\beta$  вірогідно вищий, ніж при легкому ступені, а при тяжкому ступені – ніж при середньому. Відповідно, в обох цих випадках він стає все більшим за контроль.

Вміст ІЛ-2 при середньому ступені має тенденцію до підвищення порівняно з легким ступенем, а при тяжкому ступені достовірно більший, ніж при середньому. Відповідно, в обох цих випадках він теж стає все більшим за контроль.

Вміст ІЛ-4 при середньому ступені має тенденцію до зменшення порівняно з легким ступенем, але залишається вірогідно більшим за контроль, а при тяжкому ступені знижується ще більше і, хоча недостовірно порівняно з середнім ступенем, але достовірно порівняно з легким ступенем і так, що вже вірогідно не відрізняється від контролю.

Вміст ІЛ-10 при середньому ступені має тенденцію до підвищення порівняно з легким ступенем, а при тяжкому ступені достовірно зменшується порівняно з середнім ступенем, так що вже вірогідно не перевищує такий при легкому ступені, але ще залишається вірогідно вищим за контроль.

Рівень СРБ у крові при II легкого ступеня значно зростає порівняно з контролем – у 3,2 рази. При середньому ступені він має тенденцію до подальшого збільшення, а при тяжкому ступені достовірно підвищується порівняно з середнім ступенем, так що є вірогідно більшим за такий при легкому ступені. Звісно, що при останніх двох ступенях він залишається достовірно вищим за контроль (відповідно у 3,7 разу та 4,4 разу).

На 10-ту добу лікування при легкому ступені тяжкості II вміст у крові ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-10 збільшується значно (відповідно в 1,6 разу, 3,9 разу та 5,1 разу), а ІЛ-2 – достовірно не відрізняється від контролю (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з II після лікування (на 10-ту добу)  
в залежності від ступеня тяжкості**

Показник	Ступінь тяжкості II		
	легкий	середній	тяжкий
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,275 $\pm$ 0,184  p <sub>1</sub> < 0,01	3,669 $\pm$ 0,470  p <sub>1</sub> < 0,001  p <sub>2</sub> > 0,05	5,463 $\pm$ 0,979  p <sub>1</sub> < 0,01  p <sub>2</sub> < 0,01  p <sub>3</sub> > 0,05
ІЛ-2, пг/мл	0,126 $\pm$ 0,036  p <sub>1</sub> > 0,05	0,210 $\pm$ 0,098  p <sub>1</sub> > 0,05  p <sub>2</sub> > 0,05	0,468 $\pm$ 0,151  p <sub>1</sub> < 0,05  p <sub>2</sub> > 0,05  p <sub>3</sub> > 0,05

IL-4, пг/мл	0,288 ± 0,005 p <sub>1</sub> < 0,001	0,296±0,023 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05	0,496±0,029 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
IL-10, пг/мл	16,585 ± 0,579 p <sub>1</sub> < 0,001	18,731±0,545 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05	13,777±0,536 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,001
СРБ, мг/л	3,863 ± 0,141 p <sub>1</sub> < 0,001	4,374±0,216 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05	4,850±0,258 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – порівняно з контролем (див. табл. 1), p<sub>2</sub> – порівняно з легким ступенем, p<sub>3</sub> – порівняно з середнім ступенем.

При середньому ступені рівень IL-1β вірогідно не відрізняється від такого при легкому ступені, а при тяжкому ступені – від такого при середньому ступені, але стає достовірно більшим, ніж при легкому ступені. При середньому та тяжкому ступені він залишається вірогідно більшим за контроль.

Вміст IL-2 при середньому ступені достовірно не відрізняється від такого при легкому ступені та контролю, а при тяжкому ступені – від такого при середньому та легкому ступені, але стає вірогідно більшим за контроль.

Рівень IL-4 при середньому ступені достовірно не відрізняється від такого при легкому ступені, а при тяжкому ступені – вірогідно більший, ніж при середньому та легкому ступені. При середньому та тяжкому ступені він залишається вірогідно більшим за контроль.

Вміст ІЛ-10 при середньому ступені достовірно більший, ніж при легкому ступені і, відповідно, залишається достовірно вищим за контроль, а при тяжкому ступені – вірогідно менший, ніж при середньому і легкому ступені, але залишається значно більшим за контроль (у 4,3 разу).

Рівень СРБ у крові на 10-ту добу ІІ при легкому його ступені більший за контроль у 2,9 разу. При середньому ступені він достовірно не відрізняється від такого при легкому ступені, а при тяжкому ступені – достовірно не відрізняється від такого при середньому ступені, але стає вірогідно більшим, ніж при легкому ступені. При середньому та тяжкому ступені від залишається достовірно більшим за контроль.

При визначенні коефіцієнта Пірсона на перший день захворювання було виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 ( $r=0,613$ ), ІЛ-1 $\beta$  та СРБ ( $r=0,643$ ), і негативний – між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-10 ( $r=-0,611$ ), на десятий день – помірний позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 ( $r=0,667$ ), ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 ( $r=0,463$ ), і негативний – між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 ( $r=-0,408$ ), ІЛ-4 та ІЛ-10 ( $r=-0,687$ ).

Зв'язки між рівнями досліджуваних речовин на 1-шу добу ІІ дозволили створити низку регресійних моделей для прогнозування величини показника у хворих з ІІ на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту інших речовин у їх крові на цей час (табл. 3.4-3.8, рис. 3.2-3.4).

*Таблиця 3.4*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-2 та СРБ у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	1,408	0,009	0,571
СРБ (1 доба)	1,227	0,005	
Константа	3,919	0,047	

Таблиця 3.5

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту інших цитокінів у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1β (1 доба)	0,137	0,056	0,547
ІЛ-10 (1 доба)	-0.410	0,008	
Константа	2,184	0,009	

Таблиця 3.6

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-1β у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1β (1 доба)	0,187	0,001	0,376
Константа	-0,458	0,494	

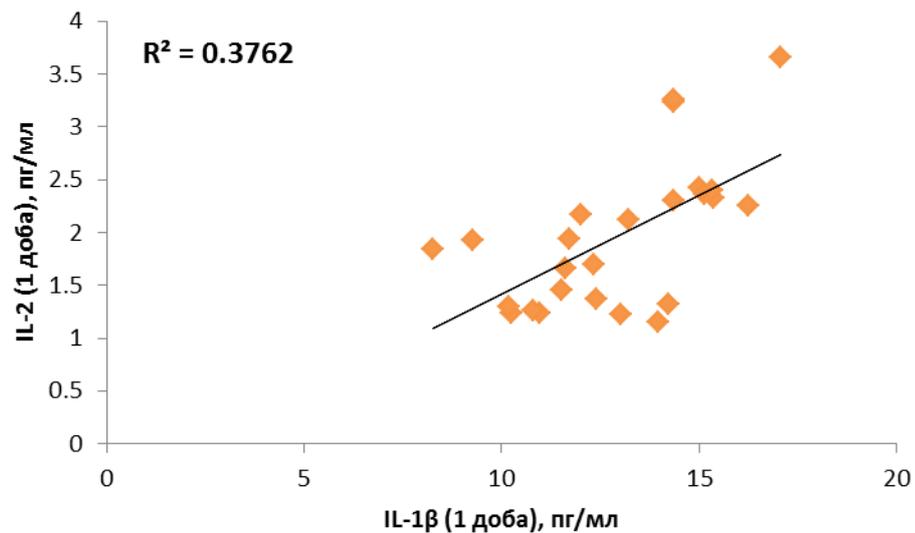


Рис. 3.2. Залежність показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-1β у їх крові на цей час.

Таблиця 3.7

**Регресійна модель для прогнозування величини показника СРБ у хворих на ІІ на 1 добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба)	0,250	0,001	0,413
Константа	1,847	0,033	

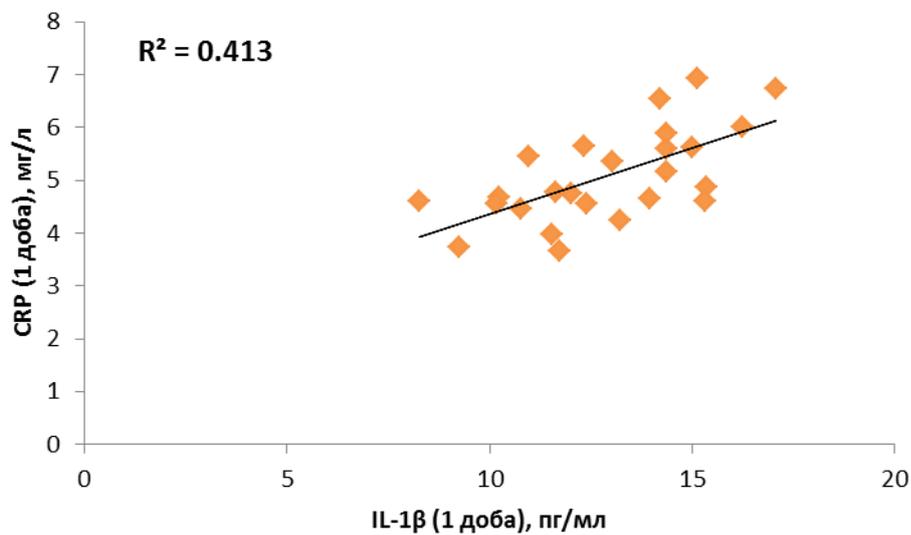


Рис. 3.3. Залежність показника СРБ у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

Таблиця 3.8

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на ІІ на 1-шу добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-2 у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	-0,663	0,001	0,374
Константа	6,152	< 0,001	

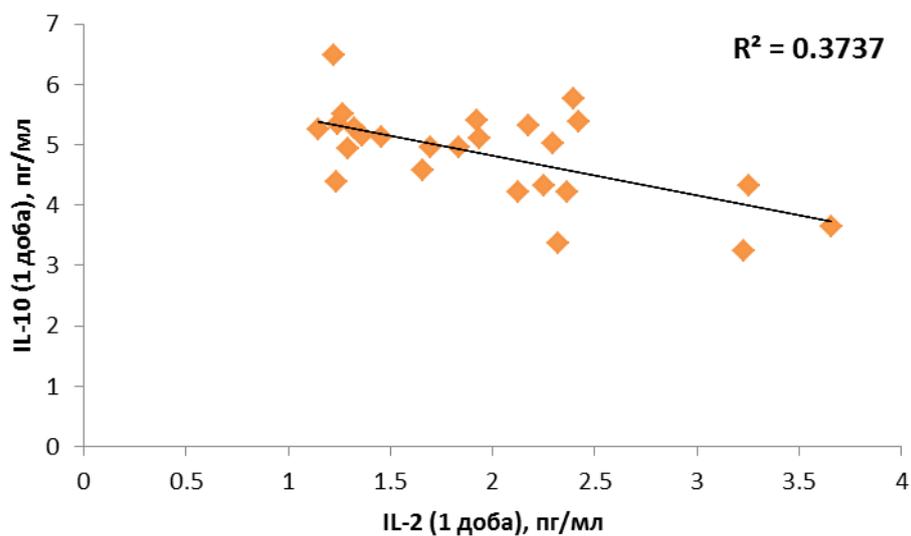


Рис. 3.4. Залежність показника ІЛ-10 у хворих на ІІ на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-2 у їх крові на цей час.

Зв'язки між рівнями досліджуваних показників на 10-ту добу ІІ дозволили створити низку наступних регресійних моделей (табл. 3.9-3.12, рис. 3.5-3.8).

Таблиця 3.9

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник $R^2$
ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,100	<0,001	0,445
Константа	-0,115	0,269	

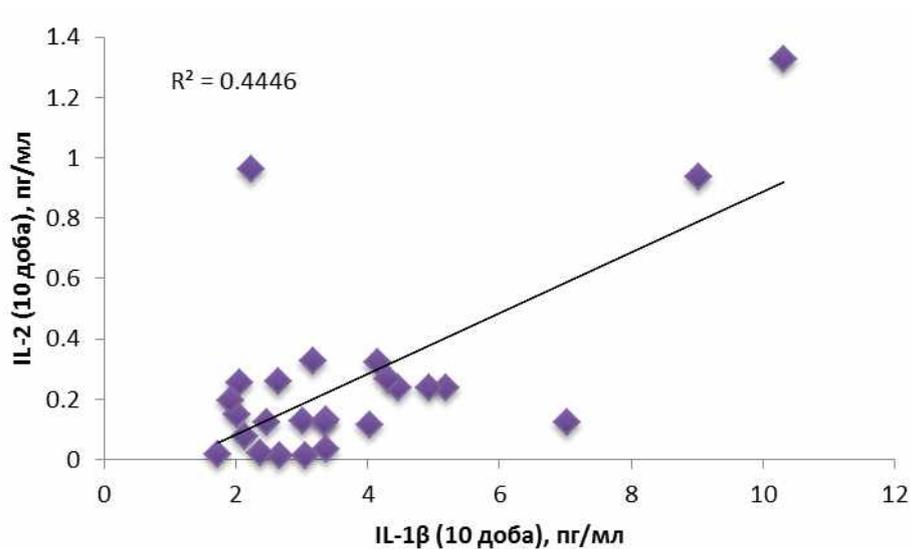


Рис. 3.5. Залежність показника ІЛ-2 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

Таблиця 3.10

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,024	0,020	0,215
Константа	0,265	< 0,001	

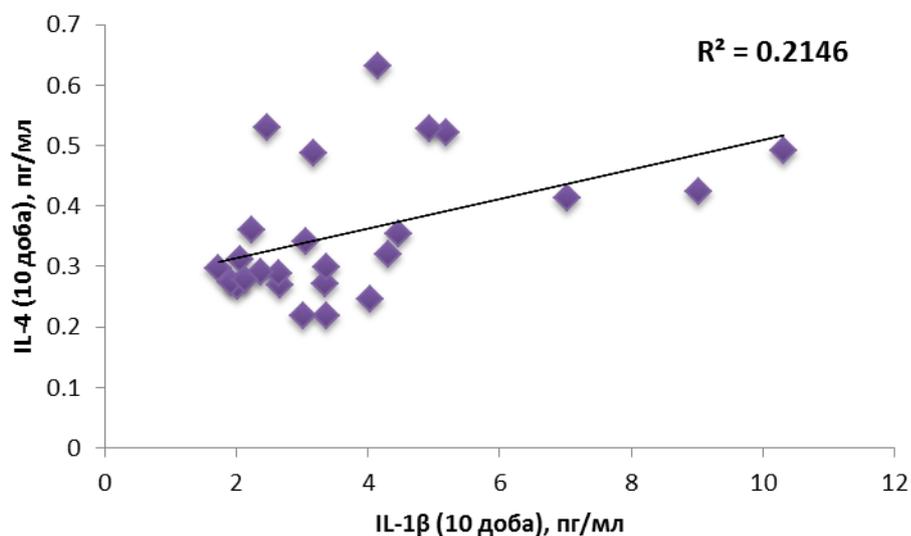


Рис. 3.6. Залежність показника ІЛ-4 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

Таблиця 3.11

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	-0,488	0,043	0,167
Константа	18,311	< 0,001	

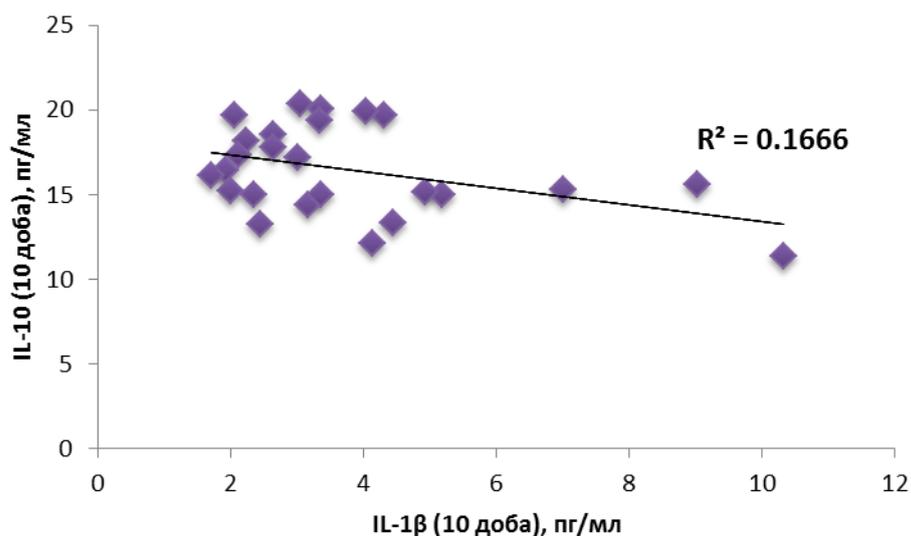


Рис. 3.7. Залежність показника ІЛ-10 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

Таблиця 3.12

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-4 у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-4 (10 доба)	-15,623	< 0,001	0,472
Константа	22,041	< 0,001	

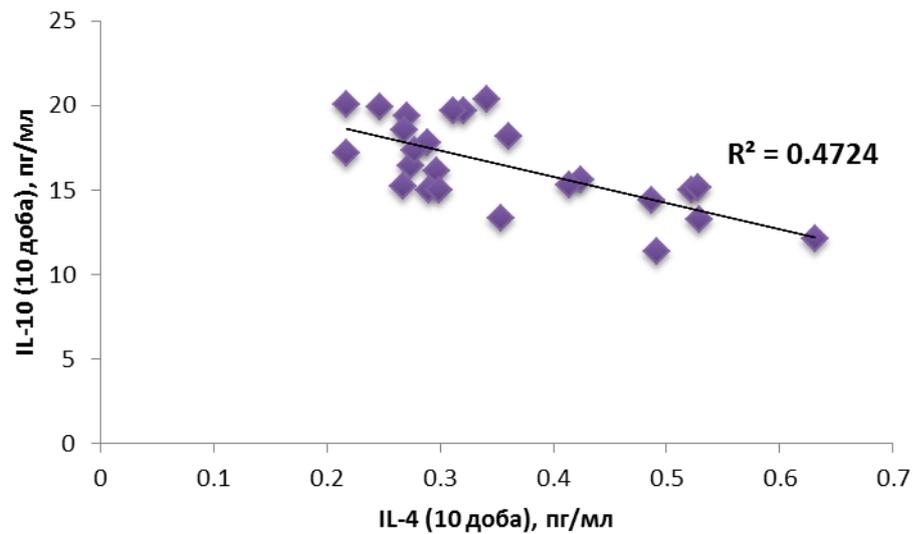


Рис. 3.8. Залежність показника ІЛ-10 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-4 у їх крові на цей час.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками на 1-шу та 10-ту добу захворювання виявлені численні пари змінних з вірогідним зв'язком (табл. 3.13)

Таблиця 3.13

**Кореляційні зв'язки між концентраціями цитокінів та СРБ у крові хворих на ІІ на 1-шу та 10-ту добу захворювання**

Пара змінних	Коефіцієнт Пірсона $r$	$P$
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба) – ІЛ-4 (10 доба)	0,630	0,001
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	-0,454	0,023
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба) – СРБ (10 доба)	0,416	0,039
ІЛ-2 (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,678	< 0,001
ІЛ-2 (1 доба) – ІЛ-4 (10 доба)	0,695	< 0,001
ІЛ-2 (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	-0,515	0,008
ІЛ-10 (1 доба) – ІЛ-4 (10 доба)	-0,600	0,002
СРБ (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,653	< 0,001

СРБ (1 доба) – ІЛ-2 (10 доба)	0,671	< 0,001
СРБ (1 доба) – ІЛ-4 (10 доба)	0,514	0,009

Це дало змогу побудувати цілу низку регресійних моделей (табл. 3.14-3.29 , рис. 3.9-3.18).

*Таблиця 3.14*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту цитокінів у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (10 доба)	3,762	0,003	0,500
ІЛ-4 (10 доба)	3,390	0,423	
ІЛ-10 (10 доба)	-0,083	0,646	
Константа	2,957	0,476	

*Таблиця 3.15*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту цитокінів у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,012	0,193	0,512
ІЛ-10 (10 доба)	-0,026	0,001	
Константа	0,746	<0,001	

*Таблиця 3.16*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту цитокінів у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
------------	--------------	---	-------------------------

IL-1 $\beta$ (10 доба)	-0,137	0,516	0,483
IL-4 (10 доба)	-14,420	0,001	
Константа	22,129	<0,001	

Таблиця 3.17

**Регресійна модель для прогнозування величини показника IL-4 у хворих на II на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту IL-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
IL-1 $\beta$ (1 доба)	0,032	0,001	0,397
Константа	-0,051	0,634	

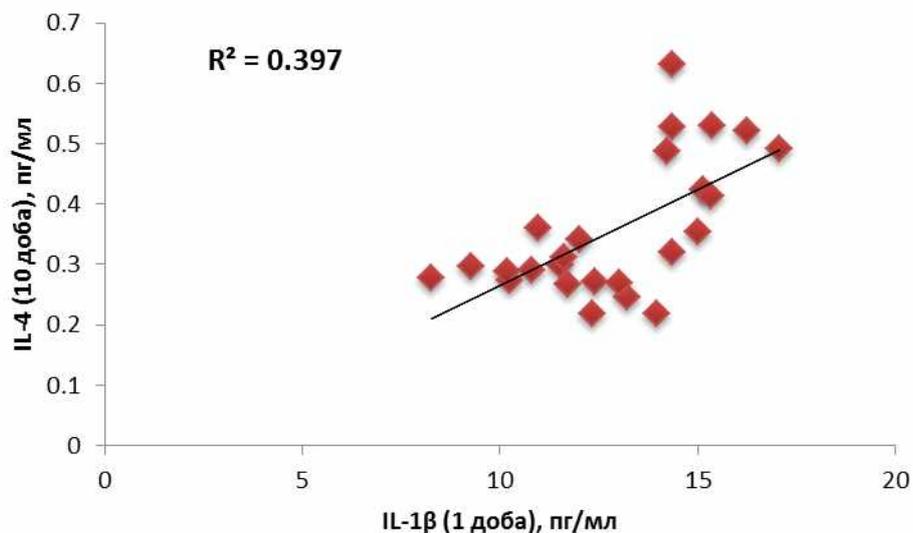


Рис. 3.9. Залежність показника IL-4 у хворих на II на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту IL-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.18

**Регресійна модель для прогнозування величини показника IL-10 у хворих на II на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту IL-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
------------	--------------	---	-------------------------

IL-1 $\beta$ (1 доба)	-0,518	0,023	0,206
Константа	23,156	< 0,001	

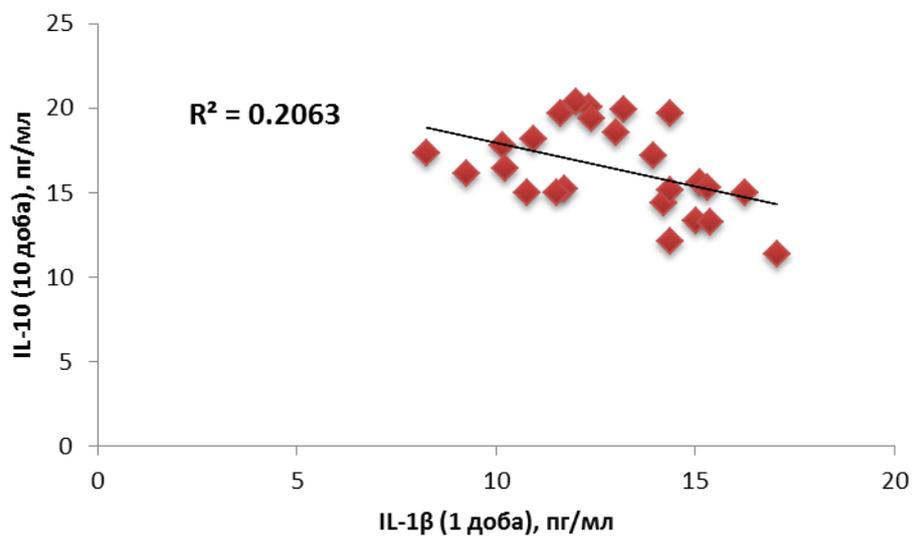


Рис. 3.10. Залежність показника IL-10 у хворих на II на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту IL-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.19

**Регресійна модель для прогнозування величини показника СРБ у хворих на II на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту IL-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
IL-1 $\beta$ (1 доба)	0,131	0,039	0,173
Константа	2,677	0,002	

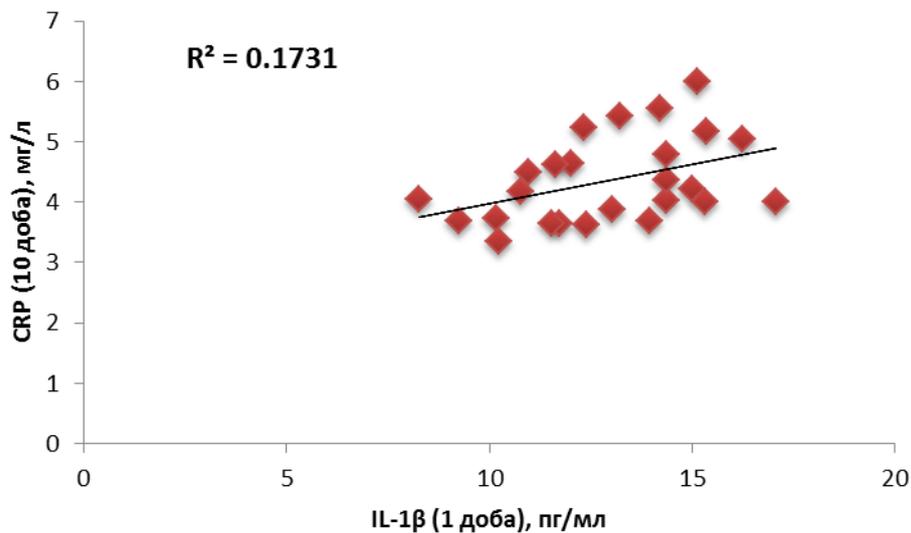


Рис. 3.11. Залежність показника СРБ у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.20

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	2,120	< 0,001	0,460
Константа	-0,366	0,716	

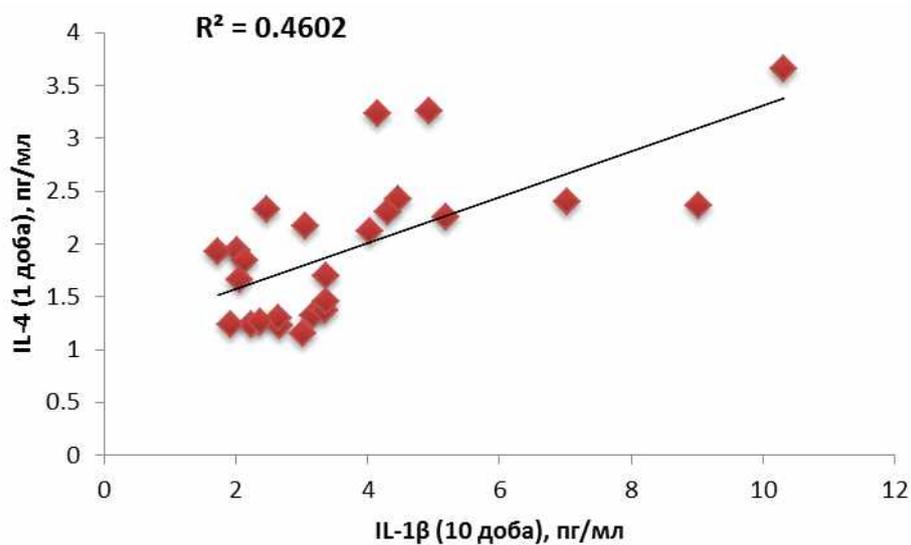


Рис. 3.12. Залежність показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.21

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	0,114	< 0,001	0,483
Константа	0,133	0,016	

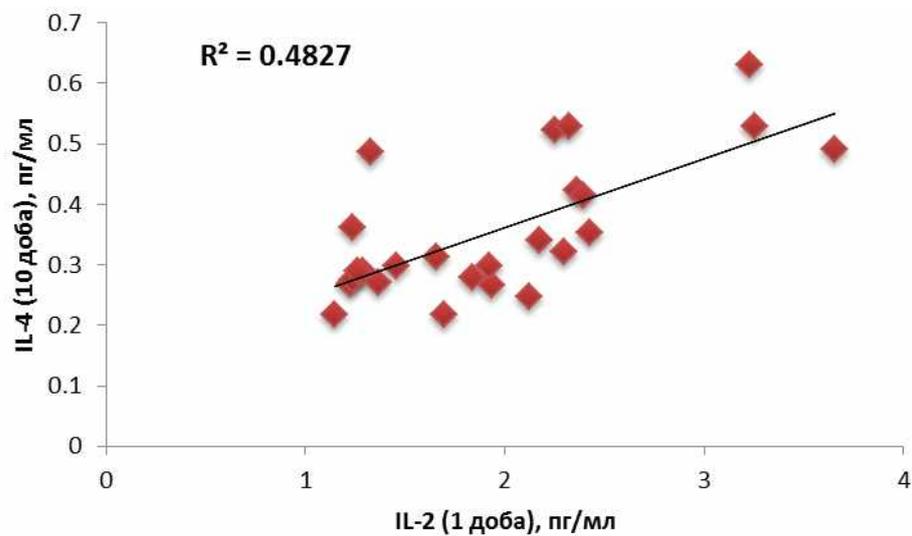


Рис. 3.13. Залежність показника ІЛ-4 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.22

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на П на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	-1,923	0,008	0,265

Константа	20,234	< 0,001	
-----------	--------	---------	--

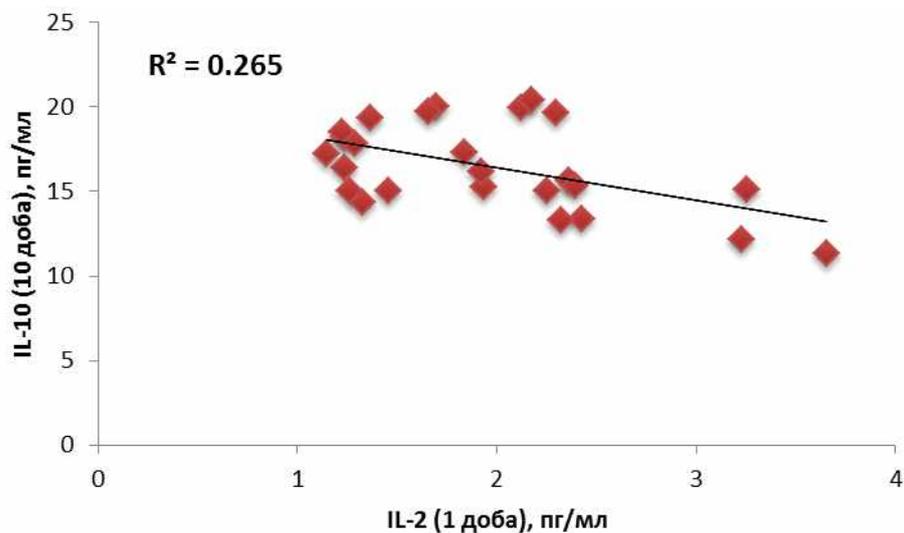


Рис. 3.14. Залежність показника ІЛ-10 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-2 у їх крові на 1 добу.

Таблиця 3.23

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-10 у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник $R^2$
ІЛ-10 (1 доба)	-0,091	0,002	0,360
Константа	0,798	< 0,001	

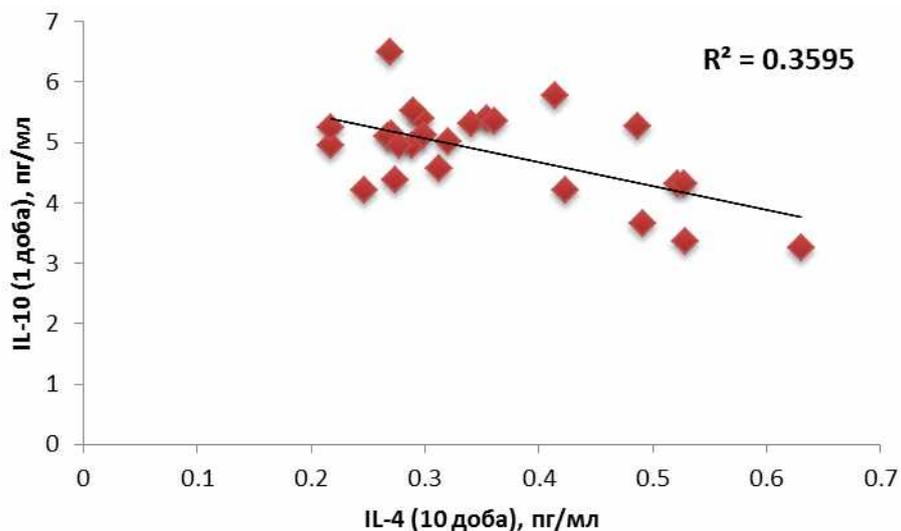


Рис. 3.15. Залежність показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-10 у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.24

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
СРБ (1 доба)	1,602	< 0,001	0,427
Константа	-4,342	0,040	

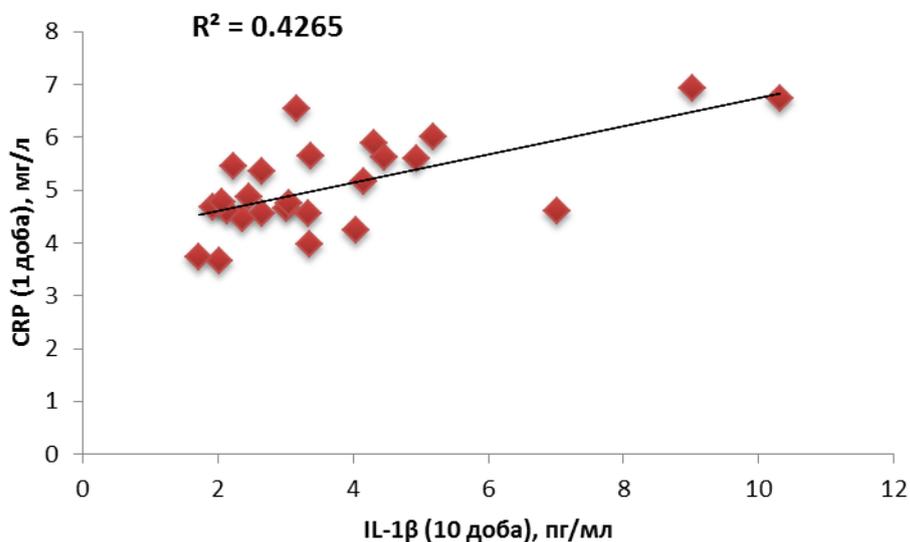


Рис. 3.16. Залежність показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.25

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
СРБ (1 доба)	0,247	< 0,001	0,450
Константа	-0,991	0,003	

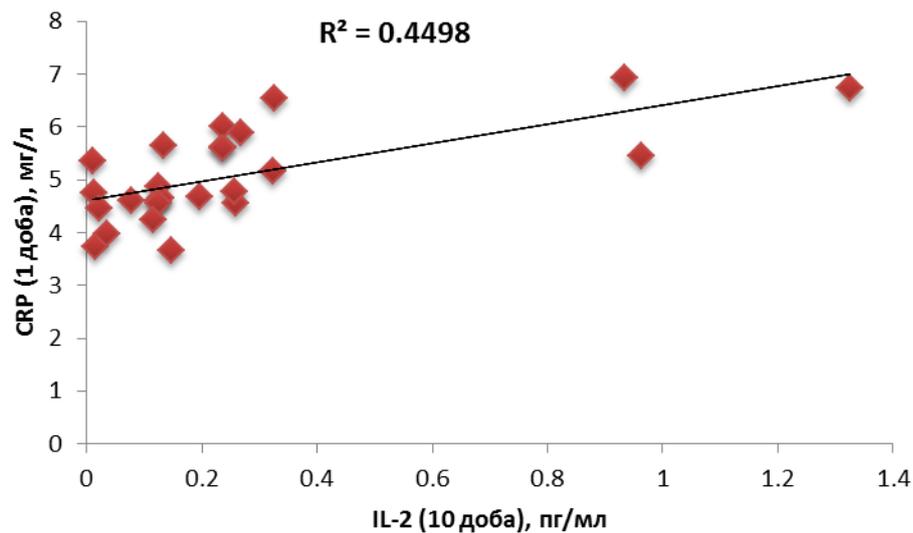


Рис. 3.17. Залежність показника ІЛ-2 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.26

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
СРБ (1 доба)	0,066	0,009	0,264

Константа	0,020	0,865	
-----------	-------	-------	--

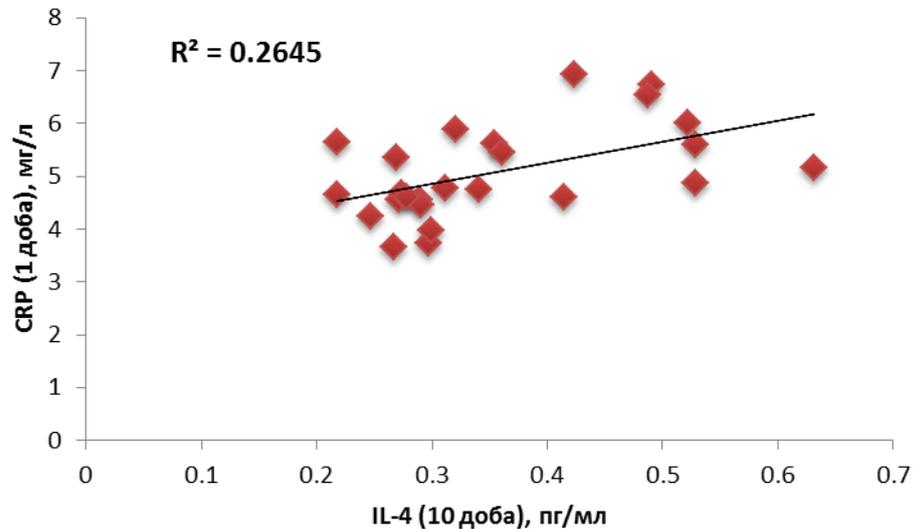


Рис. 3.18. Залежність показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.27

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту речовин у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-2 (1 доба)	1,569	0,001	0,641
СРБ (1 доба)	1,130	0,003	
Константа	-5,027	0,005	

Таблиця 3.28

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-4 у хворих на ІІ на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту цитокінів у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба)	0,010	0,338	0,619

IL-2 (1 доба)	0,054	0,125	
IL-10 (1 доба)	-0,042	0,130	
CRP (1 доба)	0,024	0,314	
Константа	0,197	0,317	

Таблиця 3.29

**Регресійна модель для прогнозування величини показника IL-10 у хворих на І на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту цитокінів у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
IL-1 $\beta$ (1 доба)	-0,253	0,338	0,296
IL-2 (1 доба)	-1,414	0,109	
Константа	22,508	< 0,001	

### Висновки

1. При ішемічному інсульті на 1-шу добу / до лікування вміст у крові усіх досліджуваних цитокінів – IL-1 $\beta$ , IL-2 IL-4, IL-10, – а також СРБ значно зростає. При цьому переважно збільшується рівень IL-1 $\beta$  та IL-2, особливо останнього.

2. На 10-ту добу лікування при ішемічному інсульті продукція IL-1 $\beta$ , IL-2 та СРБ істотно зменшується порівняно з такою до лікування, але ще значно перевищує контроль, а продукція IL-4 та IL-10 продовжує наростати.

3. На 1-шу добу ішемічного інсульту зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові IL-1 $\beta$ , IL-2 та СРБ та зменшується вміст IL-4 та IL-10.

4. На 10-ту добу лікування зі збільшенням тяжкості ішемічного інсульту порівняно з першою добою спостерігається менш виразне щодо контролю підвищення продукції IL-1 $\beta$ , IL-2 та СРБ і зниження – IL-4 та IL-10.

5. На 1-шу добу захворювання має місце помірний позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями IL-1 $\beta$  та IL-2, IL-1 $\beta$  та СРБ, та

негативний – між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-10. На 10-ту добу мається помірний позитивний зв'язок між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4, та негативний – між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, ІЛ-4 и ІЛ-10. Також мається зв'язок між концентрацією ІЛ-1 $\beta$  на 1-шу добу та вмістом ІЛ-4, ІЛ-10 та СРБ на 10-ту добу; між рівнем ІЛ-2 на 1-шу добу та концентраціями ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-10 на 10-ту добу; між вмістом ІЛ-10 на 1-шу добу та рівнем ІЛ-4 на 10-ту добу; між концентрацією СРБ на 1-шу добу та вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та ІЛ-4 на 10-ту добу. Це дозволило побудувати відповідні регресійні моделі для прогнозування величини одного показника залежно від вмісту в крові інших досліджуваних речовин.

Наведені в цьому підрозділі результати дослідження опубліковані в працях: [22, 23, 26, 42, 44, 285].

### 3.2. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при транзиторній ішемічній атаці

При ТІА вміст ІЛ-1 $\beta$  в крові до лікування (на 1-шу добу) був значно вищий, ніж в контролі, – в 2,84 разу. Після лікування (на 10-ту добу) він вірогідно знижувався порівняно з таким до лікування – в 1,93 разу, але залишався достовірно вищим, ніж в контролі, – в 1,47 разу (табл. 3.30, рис. 3.19).

Таблиця 3.30

#### Вміст цитокінів та СРБ в крові пацієнтів з ТІА до та після лікування

Показник	Контроль	ТІА	
		До лікування (1-ша доба)	Після лікування (10-та доба)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,445 $\pm$ 0,010	4,097 $\pm$ 0,133  p <sub>1</sub> <0,001	2,120 $\pm$ 0,040  p <sub>1</sub> <0,001  p <sub>2</sub> <0,001
ІЛ-2, пг/мл	0,074 $\pm$ 0,014	1,396 $\pm$ 0,107  p <sub>1</sub> < 0,001	0,123 $\pm$ 0,028  p <sub>1</sub> <0,05  p <sub>2</sub> <0,001
ІЛ-4, пг/мл	0,110 $\pm$ 0,023	0,071 $\pm$ 0,013  p <sub>1</sub> >0,05	0,314 $\pm$ 0,008  p <sub>1</sub> <0,001  p <sub>2</sub> <0,001
ІЛ-10, пг/мл	3,235 $\pm$ 0,224	5,174 $\pm$ 0,187  p <sub>1</sub> < 0,001	8,536 $\pm$ 0,151  p <sub>1</sub> <0,001

			$p_2 < 0,001$
СРБ, мг/л	$1,354 \pm 0,068$	$3,438 \pm 0,163$	$2,064 \pm 0,109$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,001$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем,  $p_2$  – порівняно з показником до лікування.

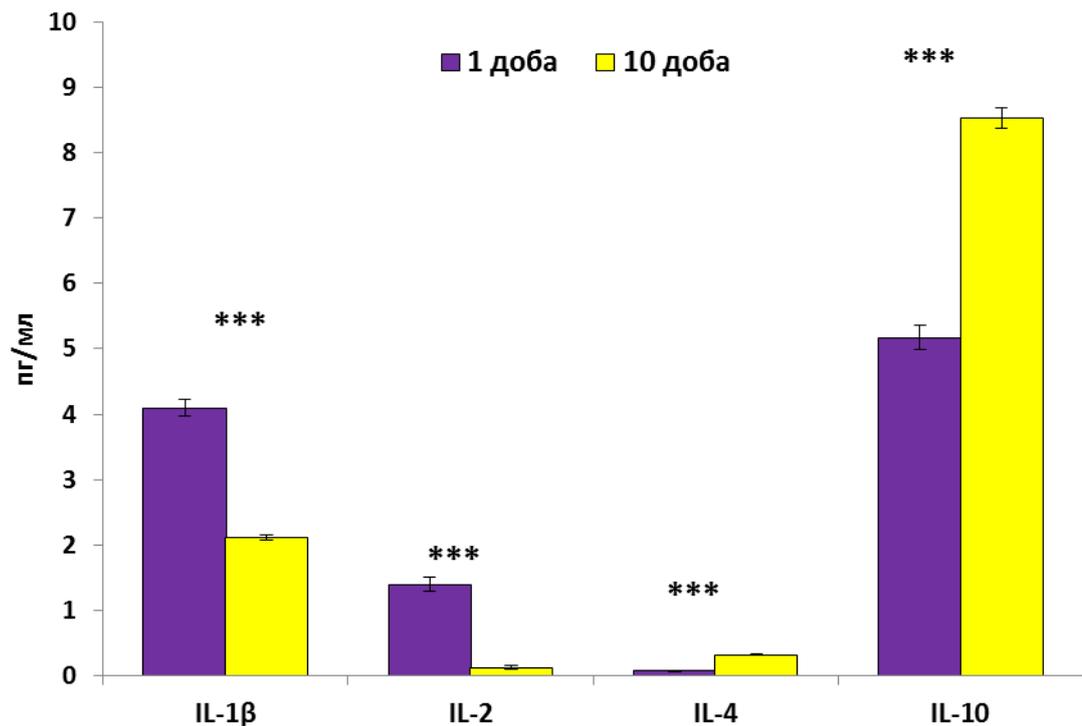


Рис. 3.19. Вміст інтерлейкінів у крові хворих з ТІА на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання.

Концентрація ІЛ-2 на 1-шу добу була багаторазово більшою, ніж в контролі, - у 18,86 разу. На 10-ту добу вона різко зменшувалася порівняно з першою добою – в 11,35 разу, але залишалася вірогідно більшою за контроль – в 1,66 разу.

Рівень ІЛ-4 до лікування достовірно не змінювався порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ), а після лікування був вірогідно більший, ніж в контролі (в 2,85 разу) та до лікування (в 4,42 разу).

Продукція ІЛ-10 на 1-шу добу була достовірно більшою, ніж в контролі, - в 1,6 разу, а на 10-ту добу зростала ще більше, так що була вищою за контроль в 2,64 разу, а порівняно з першою добою – в 1,65 разу.

Концентрація СРБ в крові на 1-шу добу була вірогідно вищою, ніж в контролі, - в 2,54 разу, а на 10-ту добу достовірно знижувалася порівняно з першою добою – в 1,67 разу, але залишалася більшою за контроль – в 1,52 разу.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками встановлено, що на 1-шу добу мається близький до помірного негативний зв'язок між концентраціями ІЛ-4 і СРБ ( $r = -0,389$ ), на підставі чого створена регресійна модель для прогнозування концентрації СРБ у крові пацієнтів з ТІА на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-4 у їх крові на цей час (табл. 3.31, рис. 3.20).

*Таблиця 3.31*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника СРБ  
у хворих з ТІА на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-4  
у їх крові на цей час**

<b>Предиктори</b>	<b>Коефіцієнт В</b>	<b>Р</b>	<b>Показник R<sup>2</sup></b>
ІЛ-4 (1 доба)	-5,014	0,055	0,151
Константа	3,795	< 0,001	

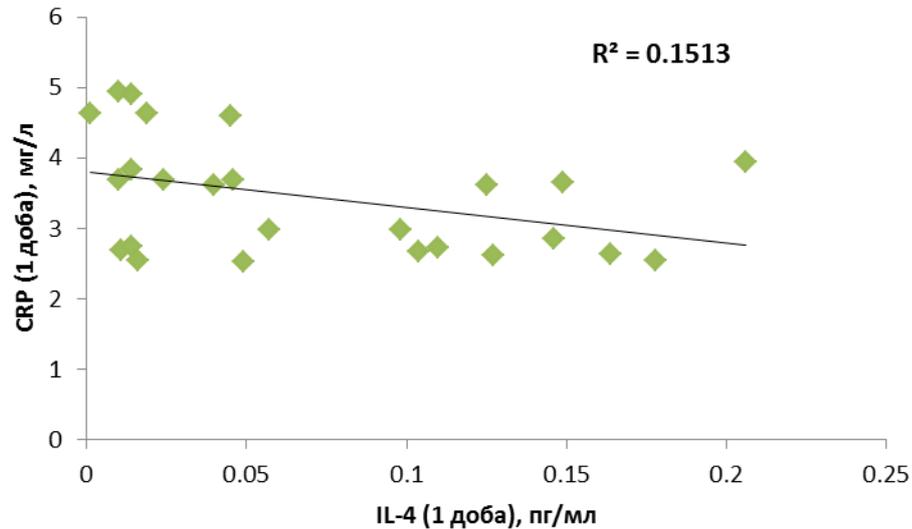


Рис. 3.20. Залежність показника СРБ у хворих з ТІА на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-4 у їх крові на цей час.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між концентраціями цитокінів у крові хворих з ТІА на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання встановлено значний зв'язок у парі ІЛ-4 (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба) –  $r = 0,502$ ,  $p = 0,011$ . Це дозволило побудувати регресійну модель для прогнозування вмісту ІЛ-10 в крові у пацієнтів з ТІА на 10-ту добу від початку захворювання залежно від концентрації ІЛ-4 у їх крові на 1-шу добу (табл. 3.32, рис. 3.21).

Таблиця 3.32

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих на ТІА на 10-ту добу від початку захворювання залежно від значення показника ІЛ-4 на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-4 (1-ша доба)	6,009	0,011	0,252
Константа	8,109	<0,001	

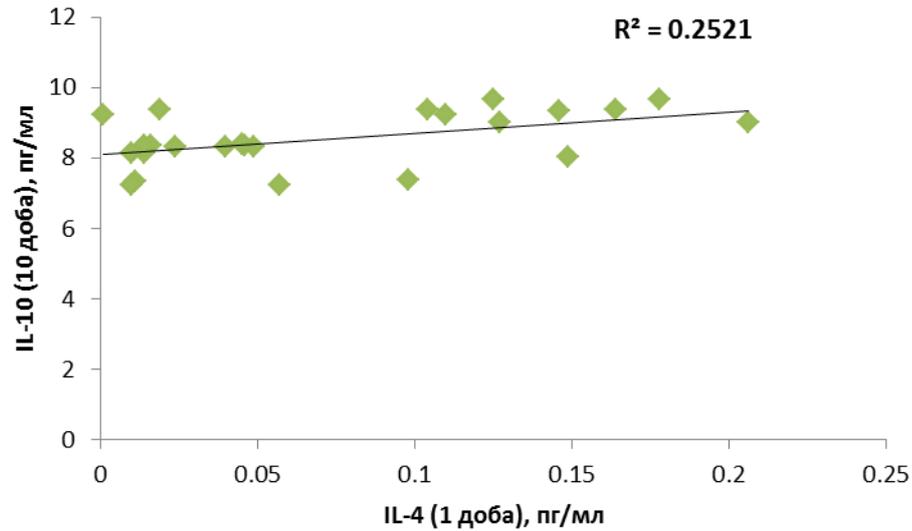


Рис. 3.21. Залежність показника ІЛ-10 у пацієнтів з ТІА на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-4 у їх крові на 1-шу добу.

### Висновки

1. При ТІА до лікування (на 1-шу добу) вміст у крові інтерлейкінів  $1\beta$ , 2 і 10 та СРБ значно збільшується. Переважно зростає рівень ІЛ- $1\beta$  та ІЛ-2. Найбільше підвищується концентрація ІЛ-2.

2. Після лікування (на 10-ту добу) концентрації інтерлейкінів  $1\beta$  і 2 та СРБ знижуються порівняно з першою добою, але залишаються більшими за контроль. Рівень ІЛ-10 продовжує зростати, вміст ІЛ-4 теж збільшується.

3. На 1-шу добу мається негативна кореляція між вмістом ІЛ-4 та СРБ. Також має місце позитивний зв'язок між рівнями ІЛ-4 на 1-шу добу та ІЛ-10 на 10-ту добу. Створені регресійні моделі для прогнозування концентрації СРБ у крові пацієнтів з ТІА на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-4 у їх крові на цей час та для прогнозування рівня ІЛ-10 в крові на 10-ту добу від початку захворювання залежно від концентрації ІЛ-4 у крові на 1-шу добу.

Наведені в цьому підрозділі результати дослідження опубліковані в працях: [23, 25, 42].

### 3.3. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при хронічному порушенні мозкового кровообігу

В результаті досліджень встановлено, що на 1-шу добу госпіталізації вміст ІЛ-1 $\beta$  у крові пацієнтів з ХПМК був значно вищий, ніж в контрольній групі, – в 2,55 разу. Після лікування (на 10-ту добу) він вірогідно знизився – в 1,32 разу – порівняно з першою добою, але залишився достовірно більшим за контроль – в 1,93 разу (табл. 3.33, рис. 3.22).

Таблиця 3.33

#### Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХПМК до та після лікування

Показник	Контроль	ХПМК	
		До лікування (1-ша доба)	Після лікування (10-та доба)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,445 $\pm$ 0,010	3,688 $\pm$ 0,180 $p_1 < 0,001$	2,793 $\pm$ 0,141 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-2, пг/мл	0,074 $\pm$ 0,014	0,819 $\pm$ 0,078 $p_1 < 0,001$	0,179 $\pm$ 0,027 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-4, пг/мл	0,110 $\pm$ 0,023	0,182 $\pm$ 0,011 $p_1 < 0,01$	0,461 $\pm$ 0,028 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	3,235 $\pm$ 0,224	6,653 $\pm$ 0,271 $p_1 < 0,001$	7,619 $\pm$ 0,268 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СРБ, мг/л	1,354 $\pm$ 0,068	3,579 $\pm$ 0,154 $p_1 < 0,001$	2,752 $\pm$ 0,100 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем,  $p_2$  – порівняно з показником до лікування.

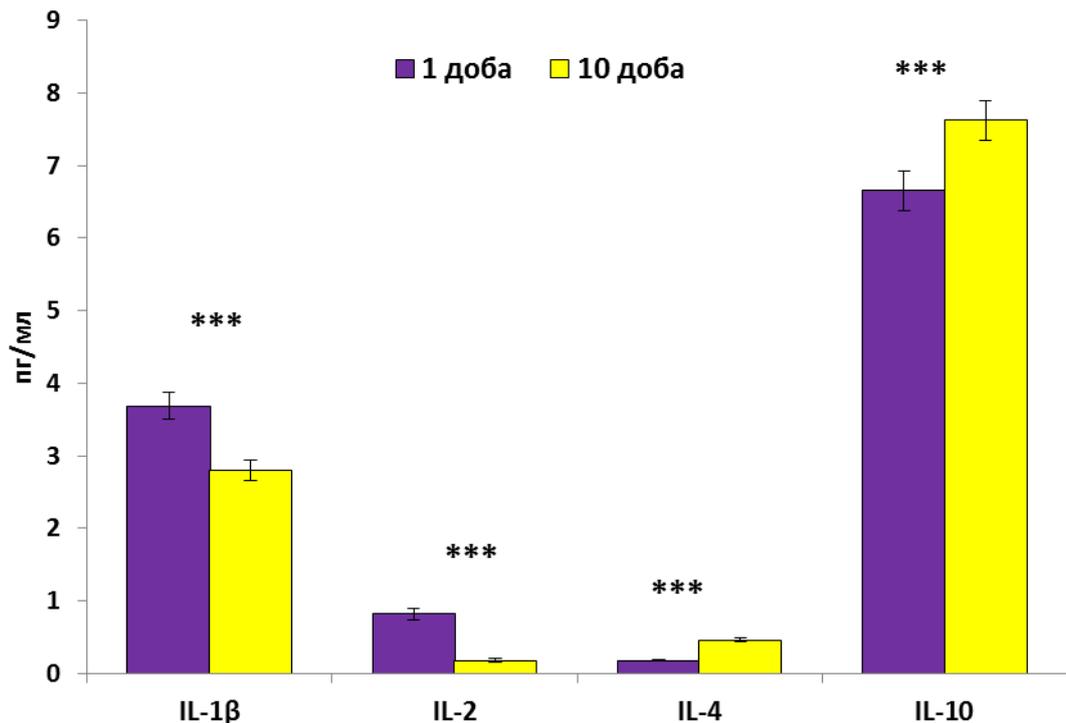


Рис. 3.22. Вміст інтерлейкінів у хворих з ХПМК на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання.

Рівень IL-2 на 1-шу добу був багаторазово вищий, ніж в контрольній групі, – в 11,07 разу. Після лікування він значно знизився в порівнянні з першою добою – в 4,58 разу, але залишився набагато більшим за контроль – в 2,42 разу.

Концентрація IL-4 на 1-шу добу була вірогідно вищою, ніж в контрольній групі, – в 1,65 разу. Після лікування вона зросла ще більше і стала в 4,19 разу вищою за контроль та 2,53 разу – порівняно з першою добою.

Кількість IL-10 на 1-шу добу була достовірно вищою за контроль – в 2,06 разу, а після лікування зросла ще більше і стала в 2,36 разу вищою, ніж в контрольній групі, та в 1,15 разу ( $p < 0,001$ ) – в порівнянні з першою добою.

Концентрація СРБ в крові на 1-шу добу була вірогідно вищою в порівнянні з контрольною групою – в 2,66 разу. Після лікування вона достовірно знизилася порівняно з першою добою – в 1,3 разу, але залишилася вірогідно більшою за контроль – в 2,03 разу.

При дослідженні вмісту цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХПМК в залежності від ступеня тяжкості захворювання виявлено, що на 1-шу добу рівень ІЛ-1 $\beta$  був значно вищий порівняно з контролем при всіх трьох ступенях тяжкості ХПМК – легкому, середньому, тяжкому – відповідно в 1,99, 2,62 та 3,11 разу. При середньому ступені він був вірогідно більший, ніж при легкому, а при тяжкому ступені – вищий, ніж при легкому, та статистично не перевищував середній (табл. 3.34).

Таблиця 3.34

**Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХПМК до лікування (на 1-шу добу) в залежності від ступеня тяжкості**

Показник	Ступінь тяжкості ХПМК		
	легкий	середній	тяжкий
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,881 $\pm$ 0,125 $p_1 < 0,001$	3,793 $\pm$ 0,253 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	4,492 $\pm$ 0,257 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	0,778 $\pm$ 0,117 $p_1 < 0,001$	1,027 $\pm$ 0,085 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,656 $\pm$ 0,173 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05 < 0,1$
ІЛ-4, пг/мл	0,191 $\pm$ 0,011 $p_1 < 0,05$	0,156 $\pm$ 0,023 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,198 $\pm$ 0,019 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	5,844 $\pm$ 0,254 $p_1 < 0,001$	6,161 $\pm$ 0,418 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	8,054 $\pm$ 0,334 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
СРБ, мг/л	2,876 $\pm$ 0,126	3,675 $\pm$ 0,227	4,275 $\pm$ 0,182

	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05 < 0,1$
--	---------------	-------------------------------	--

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем (див. табл. 3.33),  $p_2$  – порівняно з легким ступенем,  $p_3$  – порівняно з середнім ступенем.

Концентрація IL-2 була багаторазово підвищена при всіх ступенях тяжкості – відповідно в 10,51, 13,88 та 8,86 разу – і між ступенями статистично не відрізнялася. Вміст IL-4 був вірогідно збільшений при легкому та важкому ступенях – відповідно в 1,74 та 1,8 разу, а при середньому вірогідно не відрізнявся від контролю. Також він достовірно не відрізнявся між ступенями. Рівень IL-10 був вірогідно підвищений при всіх ступенях тяжкості – відповідно в 1,81, 1,9 та 2,49 разу. При середньому ступені він достовірно не відрізнявся від легкого, а при важкому – був більший за середній та легкий. Концентрація СРБ була значно збільшена при всіх ступенях тяжкості – відповідно в 2,12, 2,71 та 3,16 разу. При середньому ступені вона була вища за легкий, а при важкому – більша, ніж при легкому ступені, та статистично не відрізнялася від середнього.

При дослідженні вмісту цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХПМК в залежності від ступеня тяжкості захворювання на 10-ту добу (після лікування) з'ясовано, що рівень IL-1 $\beta$  був значно більший за контроль при всіх ступенях тяжкості ХПМК – легкому, середньому, важкому – відповідно в 1,51, 2,05 та 2,29 разу. При середньому ступені він був вищий, ніж при легкому, а при важкому – більший, ніж при легкому, та вірогідно не відрізнявся від середнього (табл. 3.35).

Таблиця 3.35

**Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХПМК після лікування (на 10-ту добу) в залежності від ступеня тяжкості**

Показник	Ступінь тяжкості ХПМК		
	легкий	середній	тяжкий
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,178 $\pm$ 0,111 $p_1 < 0,001$	2,971 $\pm$ 0,234 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3,309 $\pm$ 0,201 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	0,116 $\pm$ 0,038 $p_1 > 0,05$	0,284 $\pm$ 0,041 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	0,144 $\pm$ 0,047 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	0,457 $\pm$ 0,040 $p_1 < 0,001$	0,469 $\pm$ 0,048 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,458 $\pm$ 0,064 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	7,047 $\pm$ 0,271 $p_1 < 0,001$	6,796 $\pm$ 0,324 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	9,087 $\pm$ 0,337 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
СРБ, мг/л	2,484 $\pm$ 0,146 $p_1 < 0,001$	3,030 $\pm$ 0,179 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	2,776 $\pm$ 0,155 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з контролем (див. табл. 3.33),  $p_2$  – порівняно з легким ступенем,  $p_3$  – порівняно з середнім ступенем.

Концентрація ІЛ-2 при легкому та важкому ступенях статистично не відрізнялася від контролю, а при середньому ступені була значно більшою за контроль – в 3,84 разу. При середньому ступені вона була вірогідно вищою, ніж при легкому, а при важкому – достовірно зменшувалася порівняно з середнім ступенем, так що не відрізнялася від легкого ступеня та контролю. Кількість ІЛ-4 була значно більша при всіх ступенях, ніж в контролі, – відповідно в 4,15, 4,26 та 4,16 разу, та не відрізнялася між ступенями. Вміст ІЛ-10 був значно більший за контроль при всіх ступенях – відповідно в 2,18, 2,10 та 2,81 разу. При середньому ступені він не відрізнявся від легкого, а при важкому – був вірогідно вищий, ніж при легкому та середньому. Рівень СРБ був значно вищий за контроль при всіх ступенях – відповідно в 1,83, 2,24 та 2,05 разу. При середньому ступені він був вірогідно більший, ніж при легкому, а при важкому – статистично не відрізнявся від легкого та середнього.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками встановлено, що на 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 ( $r=0,471$ ,  $p=0,017$ ) та ІЛ-10 і СРБ ( $r=0,537$ ,  $p=0,006$ ); на 10-у добу – між вмістом ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 ( $r=0,489$ ,  $p=0,013$ ).

*Таблиця 3.36*

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба)	0,709	0,017	0,222
Константа	4,039	0,001	

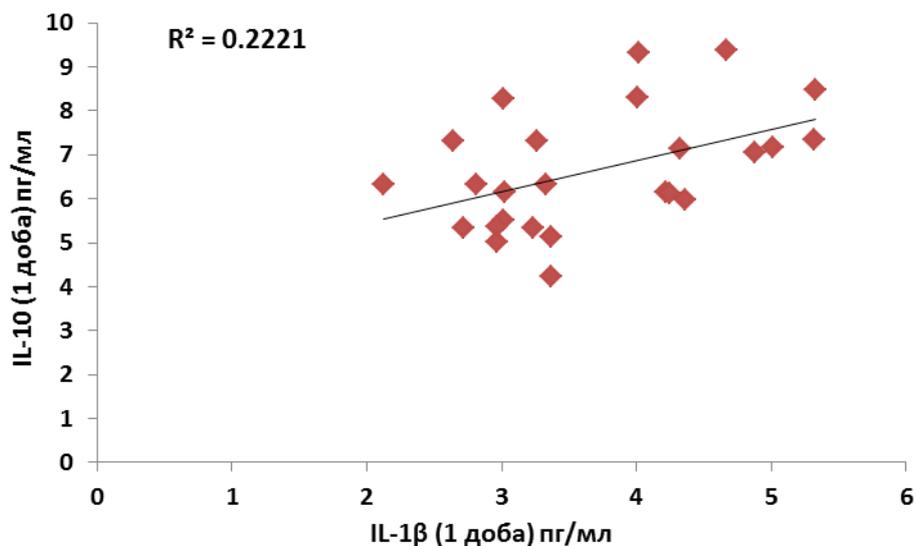


Рис. 3.23. Залежність показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

Таблиця 3.37

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
СРБ (1 доба)	0,943	0,006	0,288
Константа	3,278	0,008	

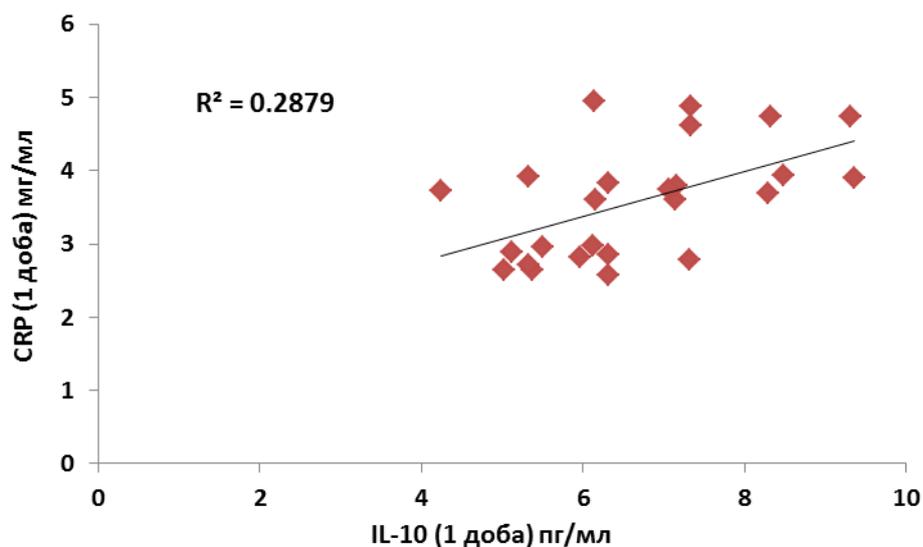


Рис. 3.24. Залежність показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 1-шу добу захворювання від вмісту СРБ у їх крові на цей час.

Таблиця 3.38

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  та СРБ у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
CRP (1 доба)	0,748	0,026	0,382
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба)	0,491	0,080	
Константа	2,163	0,094	

Таблиця 3.39

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,926	0,013	0,239
Константа	5,032	< 0,001	

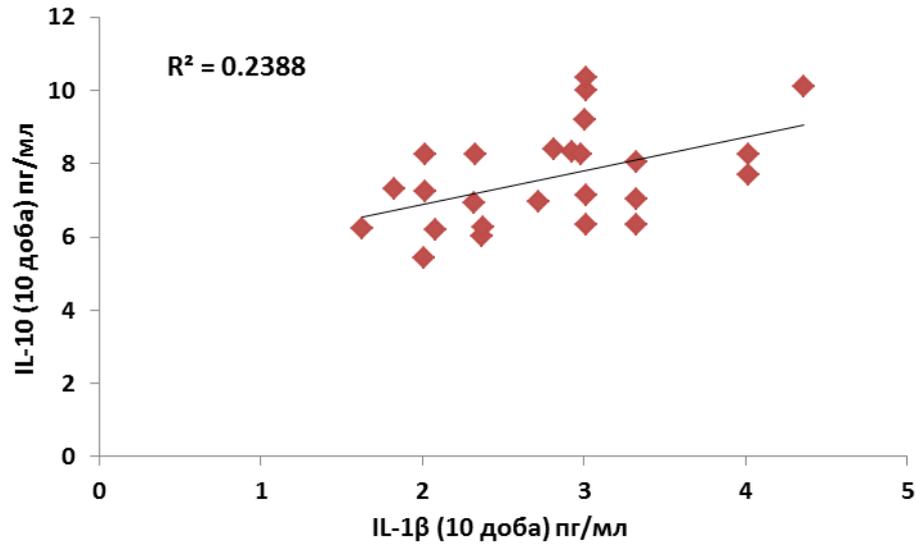


Рис. 3.25. Залежність показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на цей час.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками на 1-шу та 10-ту добу ХПМК встановлена наступна помірна позитивна кореляція (табл. 3.40).

Таблиця 3.40

**Кореляційні зв'язки між концентрацією цитокінів у крові хворих з ХПМК на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання**

Пара змінних	Коефіцієнт Пірсона <b>r</b>	<b>P</b>
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	0,502	0,011
ІЛ-10 (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,641	0,001
СРБ (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,579	0,002
СРБ (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	0,424	0,035

Ці дані дозволили побудувати регресійні моделі для прогнозування величин досліджуваних показників у пацієнтів з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання у залежності від вмісту інших речовин у їх крові на 1-шу добу (табл. 3.41-3.46, рис. 3.26-3.29).

Таблиця 3.41

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-10 та СРБ у їх крові на 1-шу добу**

<b>Предиктори</b>	<b>Коефіцієнт В</b>	<b>Р</b>	<b>Показник R<sup>2</sup></b>
СРБ (1 доба)	0,302	0,081	0,488
ІЛ-10 (1 доба)	0,242	0,018	
Константа	0,102	0,867	

Таблиця 3.42

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  та СРБ у їх крові на 1-шу добу**

<b>Предиктори</b>	<b>Коефіцієнт В</b>	<b>Р</b>	<b>Показник R<sup>2</sup></b>
СРБ (1 доба)	0,498	0,138	0,325
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба)	0,602	0,041	
Константа	3,617	0,010	

Таблиця 3.43

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту ІЛ-1 $\beta$  у їх крові на 1-шу добу**

<b>Коефіцієнт В</b>	<b>Р</b>	<b>Показник R<sup>2</sup></b>
0,746	0,011	0,252
4,867	< 0,001	

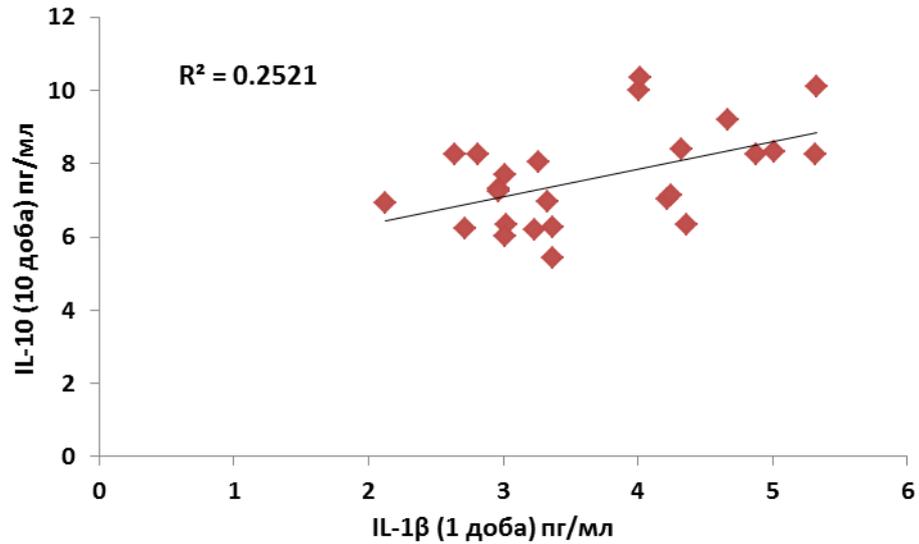


Рис. 3.26. Залежність показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-1β у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.44

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
CRP (1 доба)	0,737	0,035	0,180
Константа	4,982	< 0,001	

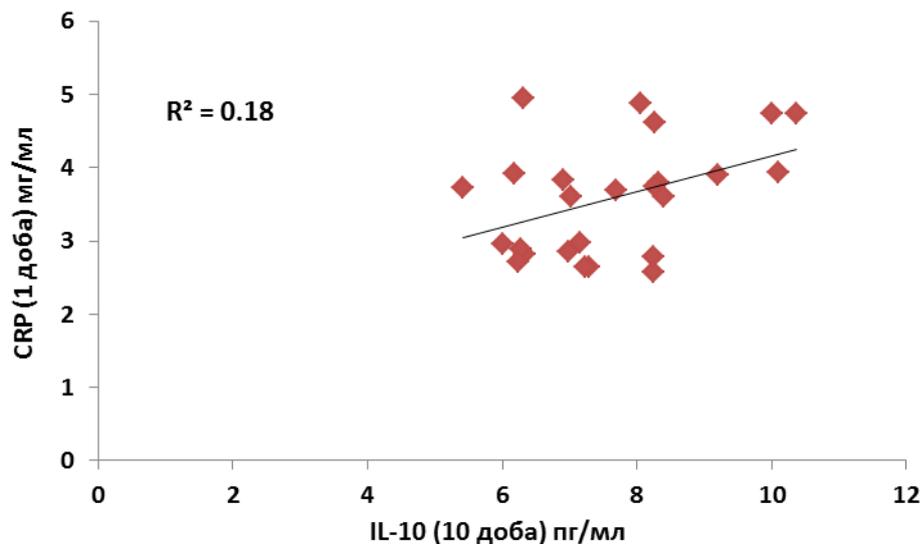


Рис. 3.27. Залежність показника IL-10 у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.45

**Регресійна модель для прогнозування величини показника IL-1 $\beta$  у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту IL-10 у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
IL-10 (1 доба)	0,334	0,001	0,411
Константа	0,570	0,325	

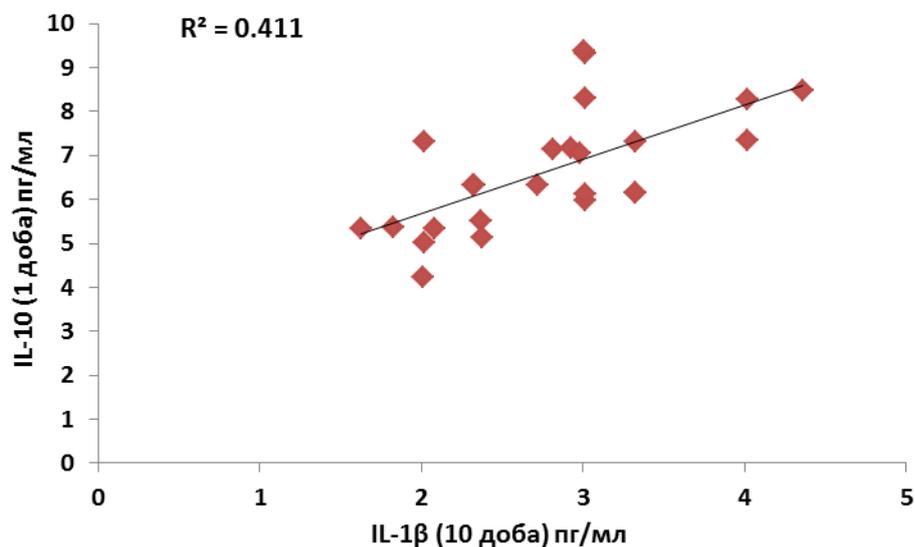


Рис. 3.28. Залежність показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту ІЛ-10 у їх крові на 1-шу добу.

Таблиця 3.46

**Регресійна модель для прогнозування величини показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання залежно від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу**

Предиктори	Коефіцієнт В	Р	Показник R <sup>2</sup>
СРБ (1 доба)	0,531	0,002	0,335
Константа	0,895	0,130	

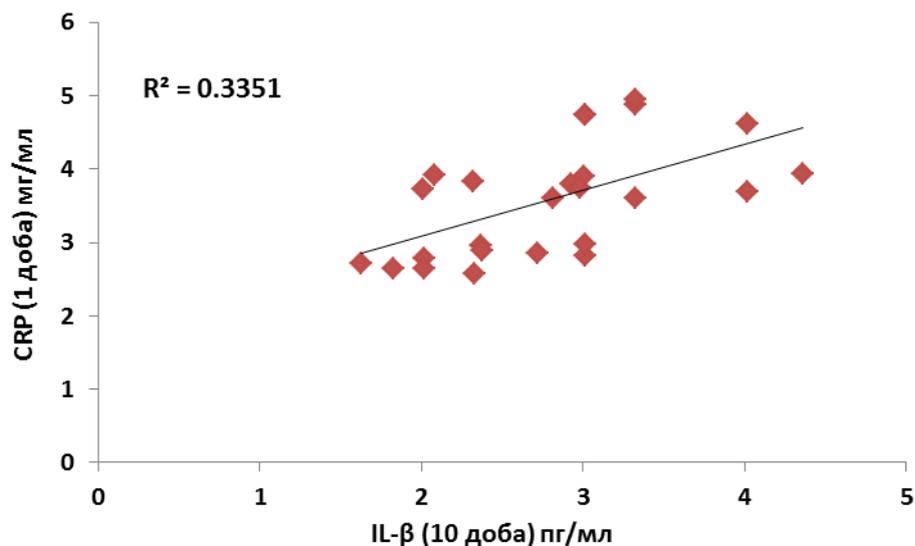


Рис. 3.29. Залежність показника ІЛ-1 $\beta$  у хворих з ХПМК на 10-ту добу від початку захворювання від вмісту СРБ у їх крові на 1-шу добу.

### Висновки

1. У пацієнтів з ХПМК на першу добу госпіталізації (до лікування) спостерігається достовірне підвищення вмісту всіх досліджуваних інтерлейкінів та СРБ у крові порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність запальної реакції. Особливо зростає рівень прозапальних цитокінів – ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, а з них – ІЛ-2, що вказує на провідну роль вродженого та

клітинного адаптивного імунітету, особливо останнього, серед імунних механізмів у патогенезі ХПМК.

2. На десяту добу відзначалося зниження рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та СРБ у порівнянні з першою добою, який, однак, залишався вищим за контроль, та подальше підвищення вмісту протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 щодо контролю. Це свідчить про те, що після лікування запальний процес зменшується, але ще має місце.

3. На першу добу вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10 та СРБ зростає зі збільшенням тяжкості захворювання. Продукція ІЛ-2 підвищується при всіх ступенях тяжкості ХПМК та статистично не відрізняється між ними; концентрація ІЛ-4 зростає при легкому та тяжкому ступенях та достовірно не змінюється зі збільшенням тяжкості захворювання.

4. На десяту добу вміст ІЛ-1 $\beta$  зростає зі збільшенням тяжкості ХПМК. Рівень ІЛ-2 підвищується при середньому ступені, а при тяжкому – зменшується порівняно з середнім. Кількість ІЛ-4 зростає при всіх ступенях та вірогідно не відрізняється між ними. Концентрація ІЛ-10 однаково збільшується при легкому та середньому ступенях, та особливо – при тяжкому. Рівень СРБ при легкому та середньому ступенях наростає, а при тяжкому – не відрізняється від цих ступенів.

5. На 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 та ІЛ-10 і СРБ; на 10-у добу – між вмістом ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10. Також мають місце помірні позитивні кореляції між рівнями досліджуваних речовин відповідно на 1-шу та 10-ту добу захворювання: ІЛ-1 $\beta$  – ІЛ-10, ІЛ-10 – ІЛ-1 $\beta$ , СРБ – ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10. Це дало змогу побудувати відповідні регресійні моделі.

Наведені в цьому підрозділі результати дослідження опубліковані в працях: [23, 24, 42, 43].

### 3.4. Порівняння продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при ішемічному інсульті, транзиторній ішемічній атаці та хронічному порушенні мозкового кровообігу

Значний теоретичний та практичний інтерес становить статистичне порівняння продукції цитокінів між досліджуваними цереброваскулярними захворюваннями.

При проведенні такого аналізу встановлено, що до лікування (на 1-шу добу) вміст ІЛ-1 $\beta$  в крові найвищий при ІІ; при ТІА він набагато нижчий – в 3,15 разу, а при ХПМК – ще менший – в 3,5 разу нижчий, ніж при ІІ, та в 1,11 разу ( $p < 0,001$ ) – ніж при ТІА (табл. 3.47).

Таблиця 3.47

#### Порівняння вмісту цитокінів в осіб з різними судинними захворюваннями головного мозку до лікування (на 1-шу добу)

Показник	ІІ (n = 25)	ТІА (n = 25)	ХПМК (n = 25)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	12,917 $\pm$ 0,453	4,097 $\pm$ 0,133 $p_1 < 0,001$	3,688 $\pm$ 0,180 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-2, пг/мл	1,964 $\pm$ 0,138	1,396 $\pm$ 0,107 $p_1 < 0,001$	0,819 $\pm$ 0,078 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-4, пг/мл	0,167 $\pm$ 0,010	0,071 $\pm$ 0,013 $p_1 < 0,001$	0,182 $\pm$ 0,011 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	4,851 $\pm$ 0,150	5,174 $\pm$ 0,187 $p_1 < 0,001$	6,653 $\pm$ 0,271 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СРБ, мг/л	5,081 $\pm$ 0,176	3,438 $\pm$ 0,163 $p_1 < 0,001$	3,579 $\pm$ 0,154 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з ішемічним інсультом,  $p_2$  – порівняно з ТІА.

Концентрація ІЛ-2 теж найбільша при ІІ; при ТІА вона менша в 1,41 разу, а при ХПМК – найменша – в 2,4 разу нижча порівняно з ІІ та в 1,7 разу – порівняно з ТІА.

Навпаки, рівень ІЛ-4 найвищий при ХПМК; при ІІ він вірогідно нижчий – в 1,1 разу ( $p < 0,001$ ), а при ТІА – найнижчий – в 2,56 разу менший, ніж при ХПМК та в 2,35 разу – ніж при ІІ.

Вміст ІЛ-10 теж найбільший при ХПМК; при ТІА він вірогідно менший – в 1,29 разу, а при ІІ – найменший – в 1,37 разу нижчий порівняно з ХПМК та в 1,1 разу ( $p < 0,001$ ) – порівняно з ТІА.

Концентрація СРБ найбільша при ІІ; при ХПМК вона менша в 1,42 разу, а при ТІА – найменша – в 1,48 разу нижча, ніж при ІІ, та в 1,04 разу ( $p < 0,05$ ) – ніж при ХПМК.

Таким чином, рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при ХПМК. Найбільші вони при ІІ. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. При цьому вміст ІЛ-4 найменший при ТІА, а ІЛ-10 – при ІІ. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший і дуже близький при ХПМК та ТІА.

При порівнянні рівнів цитокінів при досліджуваних цереброваскулярних захворюваннях після лікування (на 10-ту добу) з'ясовано, що вміст ІЛ-1 $\beta$  у крові найбільший при ІІ. При ХПМК він менший в 1,36 разу, а при ТІА – найменший – в 1,79 разу нижчий, ніж при ІІ, та в 1,32 разу – ніж при ХПМК (табл. 3.48).

*Таблиця 3.48*

**Порівняння вмісту цитокінів в осіб з різними судинними захворюваннями головного мозку після лікування (на 10-ту добу)**

Показник	ІІ (n = 25)	ТІА (n = 25)	ХПМК (n = 25)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,797 $\pm$ 0,433	2,120 $\pm$ 0,040 $p_1 < 0,001$	2,793 $\pm$ 0,141 $p_1 < 0,001$

			$p_2 < 0,001$
IL-2, пг/мл	$0,266 \pm 0,065$	$0,123 \pm 0,028$ $p_1 < 0,001$	$0,179 \pm 0,027$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
IL-4, пг/мл	$0,357 \pm 0,023$	$0,314 \pm 0,008$ $p_1 < 0,001$	$0,461 \pm 0,028$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
IL-10, пг/мл	$16,459 \pm 0,517$	$8,536 \pm 0,151$ $p_1 < 0,001$	$7,619 \pm 0,268$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СРБ, мг/л	$4,363 \pm 0,142$	$2,064 \pm 0,109$ $p_1 < 0,001$	$2,752 \pm 0,100$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з ішемічним інсультом,  $p_2$  – порівняно з ТІА.

Рівень IL-2 теж найвищий при II; при ХПМК він нижчий в 1,49 разу, а при ТІА – найнижчий – в 2,16 разу менший порівняно з II та в 1,46 разу – ніж при ХПМК.

Навпаки, концентрація IL-4 найбільша при ХПМК; при II вона менша в 1,29 разу, а при ТІА – найменша – в 1,47 разу нижча, ніж при ХПМК, та 1.14 разу ( $p < 0,001$ ) – ніж при II.

Навпаки, вміст IL-10 найвищий при II; при ТІА він нижчий в 1,93 разу, а при ХПМК – найнижчий – в 2,16 разу менший порівняно з II та в 1,12 разу ( $p < 0,001$ ) – порівняно з ТІА.

Концентрація СРБ найбільша при II; при ХПМК вона менша в 1,59 разу, а при ТІА – найменша – в 2,11 разу нижча, ніж при II, та в 1,33 разу – ніж при ХПМК.

Отже, після лікування концентрації прозапальних цитокінів є найбільшими при II, як і до лікування, але, на відміну від першої доби, стають

проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА. Рівень протизапального ІЛ-4 залишається найвищим при ХПМК та найнижчим – при ТІА. Вміст ІЛ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА.

Ці дані підтверджуються порівнянням кількості та сили кореляцій між досліджуваними показниками при різних ПМК. Найбільше вірогідних кореляцій і більшої сили спостерігається при ІІ. До лікування тут мається позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та СРБ, та негативний – між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-10 (табл. 3.49).

Таблиця 3.49

**Кореляційні зв'язки між концентраціями цитокінів та СРБ у крові при різних ПМК до та після лікування**

<b>Пара змінних</b>	<b>Коефіцієнт Пірсона r</b>	<b>P</b>
<b>ІІ (1-ша доба)</b>		
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-2	0,613	<0,001
ІЛ-1 $\beta$ – СРБ	0,643	<0,001
ІЛ-2 – ІЛ-10	-0,611	<0,001
<b>ІІ (10-та доба)</b>		
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-2	0,667	<0,001
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-4	0,463	0,020
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-10	-0,408	0,043
ІЛ-4 – ІЛ-10	-0,687	<0,001
<b>ХПМК (1-ша доба)</b>		
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-10	0,471	0,017
ІЛ-10 – СРБ	0,537	0,006
<b>ХПМК (10-та доба)</b>		
ІЛ-1 $\beta$ – ІЛ-10	0,489	0,013
<b>ТІА (1-ша доба)</b>		

IL-4 – СРБ	-0,389	0,055
------------	--------	-------

Після лікування виявляється позитивний зв'язок між рівнями IL-1 $\beta$  та IL-2, IL-1 $\beta$  та IL-4, та негативний – між концентраціями IL-1 $\beta$  та IL-10, IL-4 та IL-10. Менше кореляцій і меншої сили спостерігається при ХПМК. Тут на 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями IL-1 $\beta$  і IL-10 та IL-10 і СРБ; на 10-у добу – між вмістом IL-1 $\beta$  і IL-10. І лише одна близька до помірної кореляція виявляється при ГІА – негативна між концентраціями IL-4 та СРБ на 1-шу добу.

Те ж саме стосується кореляцій між досліджуваними показниками до та після лікування. Найбільша кількість кореляцій і найбільшої сили спостерігається при II. Так, вміст IL-1 $\beta$  на 1-шу добу корелює з концентраціями IL-4, IL-10 та СРБ на 10-ту добу; відповідно, кількість IL-2 – з рівнями IL-1 $\beta$ , IL-4 та IL-10; вміст IL-10 – з концентрацією IL-4; рівень СРБ – з кількостями IL-1 $\beta$ , IL-2 та IL-4 (табл. 3.50).

Таблиця 3.50

**Кореляційні зв'язки між концентраціями цитокінів та СРБ у крові при різних ПМК на 1-шу та 10-ту добу захворювання**

Пара змінних	Коефіцієнт Пірсона r	P
<b>II</b>		
IL-1 $\beta$ (1 доба) – IL-4 (10 доба)	0,630	0,001
IL-1 $\beta$ (1 доба) – IL-10 (10 доба)	-0,454	0,023
IL-1 $\beta$ (1 доба) – СРБ (10 доба)	0,416	0,039
IL-2 (1 доба) – IL-1 $\beta$ (10 доба)	0,678	< 0,001
IL-2 (1 доба) – IL-4 (10 доба)	0,695	< 0,001
IL-2 (1 доба) – IL-10 (10 доба)	-0,515	0,008
IL-10 (1 доба) – IL-4 (10 доба)	-0,600	0,002
СРБ (1 доба) – IL-1 $\beta$ (10 доба)	0,653	< 0,001

СРБ (1 доба) – ІЛ-2 (10 доба)	0,671	< 0,001
СРБ (1 доба) – ІЛ-4 (10 доба)	0,514	0,009
<b>ХПМК</b>		
ІЛ-1 $\beta$ (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	0,502	0,011
ІЛ-10 (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,641	0,001
СРБ (1 доба) – ІЛ-1 $\beta$ (10 доба)	0,579	0,002
СРБ (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	0,424	0,035
<b>ТІА</b>		
ІЛ-4 (1 доба) – ІЛ-10 (10 доба)	0,502	0,011

Менше кореляцій і меншої сили виявляється при ХПМК. Тут кількість ІЛ-1 $\beta$  на 1-шу добу корелює з концентрацією ІЛ-10 на 10-ту добу; відповідно, вміст ІЛ-10 – з рівнем ІЛ-1 $\beta$ ; концентрація СРБ – з кількостями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10. І лише одна кореляція спостерігається при ТІА, де вміст ІЛ-4 у крові на 1-шу добу корелює з рівнем ІЛ-10 на 10-ту добу.

### **Висновки**

1. До лікування рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при ХПМК, і найбільші вони при ІІ. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший і практично однаковий при ХПМК та ТІА.

2. Після лікування концентрації прозапальних цитокінів зменшуються, але, як і до лікування, є найбільшими при ІІ; при цьому, на відміну від першої доби, вони стають проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА. Рівень ІЛ-4 залишається найвищим при ХПМК та найнижчим – при ТІА; вміст ІЛ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА.

3. Найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили між досліджуваними показниками до лікування, після лікування та між 1-ю та 10-ю добою спостерігається при ІІ, менше та меншої сили – при ХПМК та найменше – при ТІА.

Наведені в цьому підрозділі результати дослідження опубліковані в працях: [22, 23, 24, 25, 26, 42, 43, 44, 285].

## РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз літератури показав, що ІПМК є важливою медико-соціальною проблемою. Вони становлять 13-15% серед усіх причин смертності; інвалідизація при цих хворобах – 20%. Гострі та хронічні ІПМК призводять до грубого неврологічного дефіциту, що позначається на якості життя [130, 131]. Надалі, згідно з висновком експертів ВООЗ, кількість пацієнтів із цією патологією буде збільшуватися, оскільки останнім часом спостерігається тенденція до поширення у популяції причин, що призводять до ІПМК, а саме, артеріальної гіпертензії, ожиріння, атеросклерозу, цукрового діабету, метаболічного синдрому тощо [294].

На цей час великого значення в патогенезі ІПМК надається запально-нейроімунним процесам [121]. Насамперед, вищеперераховані захворювання – причини ІПМК, а також доінсультні гіпоксичні ушкодження головного мозку, що виникають на їх тлі, та ХПМК характеризуються наявністю LGI [211, 245].

При розвитку гострих порушень мозкового кровообігу – ІІ або ТІА, як і будь-якого іншого гострого пошкодження тканини, виникає гостре запалення, яке серед інших проявів СЗВ також проявляється підвищенням рівня цитокінів у крові [278]. Таким чином, запалення при ІІ та ТІА уявляється комбінацією доінсультного LGI та постінсультного гострого запалення.

Метою дослідження стало з'ясування закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин запалення та імунної відповіді – моноцитів-макрофагів, Th1 та Th2 – прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів, а також загальноприйнятого маркера запалення – СРБ – при гострих – ІІ, ТІА – та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового кровообігу в динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу) – в залежності від тяжкості захворювання.

У дослідженні взяли участь 89 осіб обох статей, віком від 41 до 73 років – по 25 пацієнтів з ІІ, ТІА та ХПМК, а також 14 осіб контрольної групи. Групи були співставні за статтю та віком. Використано імуноферментні, клінічні,

клініко-лабораторні, клініко-інструментальні та статистичні методи досліджень.

Підбір досліджуваних цитокінів визначався тим, що ІЛ-1 $\beta$  вважається основним прозапальним цитокіном. Він продукується в основному макрофагами, тобто є маркером зазначених клітин та вродженого (неспецифічного) клітинного імунітету. Будучи одним із перших медіаторів запалення, зокрема, у зоні ішемії, він також стимулює синтез інших цитокінів, у тому числі ІЛ-2 [113].

ІЛ-2 продукується в основному Th1, є маркером Th1 та адаптивного (специфічного) клітинного імунітету, відіграє ключову роль у розвитку швидкої імунної відповіді, індукує проліферацію Т-лімфоцитів і активує цитотоксичні Т-лімфоцити, і також відноситься до прозапальних цитокінів [321].

ІЛ-4 продукується в основному Th2, тобто, є маркером Th2 та адаптивного гуморального імунітету, регулює зростання та диференціювання В-лімфоцитів, біосинтез та секрецію антитіл [347].

ІЛ-10 теж продукується в основному Th2 та моноцитами, збільшує виживання В-лімфоцитів, їх проліферацію та продукцію антитіл [157].

ІЛ-4 та ІЛ-10 є протизапальними цитокінами, що контролюють силу та форму імунної відповіді та запалення. ІЛ-4 перешкоджає диференціюванню Th1, пригнічує більшість функцій макрофагів; ІЛ-10 пригнічує презентацію макрофагами антигенів та активацію Th1; обидва вони пригнічують продукцію прозапальних цитокінів Th1-клітинами і макрофагами [157].

Метою першого етапу досліджень стало визначення закономірностей продукції ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10, а також СРБ у пацієнтів з П до та після лікування (на перший і десятий день захворювання) в залежності від тяжкості захворювання.

Встановлено, що в контролі у крові значно переважають ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, як продукти моноцитів-макрофагів, медіатори вродженого імунітету, над продуктами лімфоцитів, медіаторами адаптивного імунітету ІЛ-2 та ІЛ-4, а поміж ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 – протизапальний ІЛ-10 над прозапальним ІЛ-1 $\beta$  (табл. 3.1,

рис. 3.1). Це, певно, пояснюється тим, що у нормі адаптивний імунітет ще не задіяний, а запалення відсутнє.

При II вміст у крові усіх досліджуваних цитокінів значно збільшується. Найбільше зростає вміст IL-2, що вказує на переважну активацію Th1, тобто адаптивного клітинного імунітету, а також IL-1 $\beta$  – маркера макрофагів та вродженого клітинного імунітету. Меншою мірою залучаються Th2, тобто адаптивний гуморальний імунітет (табл. 3.1, рис. 3.1).

Збільшення продукції цитокінів також свідчить про розвиток запалення. При цьому підвищується синтез не лише прозапальних, а й протизапальних цитокінів, які виконують регуляторну функцію, попереджаючи вихід запалення з-під контролю. Розвиток запалення підтверджується значним підвищенням вмісту СРБ у крові.

На 10-ту добу лікування продукція прозапальних цитокінів вже істотно зменшується порівняно з такою до лікування, але ще не повертається до контролю, а продукція протизапальних цитокінів продовжує наростати. Ці дані свідчать про те, що на 10-ту добу лікування при II запальний процес значно стихає, але є ще досить виразним. Сказане підтверджується тим, що вміст СРБ у крові на 10-ту добу лікування, хоча і достовірно знижується порівняно з таким до лікування, але залишається значно більшим за контроль.

При визначенні продукції досліджуваних речовин в залежності від тяжкості захворювання, встановлено, що на 1-шу добу зі збільшенням тяжкості II підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів та зменшується вміст протизапальних. Очевидно, це пов'язано зі збільшенням виразності запального процесу, про що свідчать зміни продукції СРБ (табл. 3.2).

На 10-ту добу лікування зі збільшенням тяжкості II рівень IL-1 $\beta$  та IL-4 дещо збільшується, IL-2 – достовірно не змінюється, а IL-10 – спочатку підвищується, а потім знижується, але залишається значно вищим за контроль. Порівняно з першою добою II спостерігається менш виразне щодо контролю збільшення продукції прозапальних цитокінів і зменшення – протизапальних.

Очевидно, це пов'язано зі зниженням виразності запального процесу, що підтверджується змінами продукції СРБ (табл. 3.3).

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками на 1-шу добу виявлено помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та СРБ, і негативний – між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-10, на 10-ту добу – помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 і негативний – між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, ІЛ-4 та ІЛ-10.

Позитивний зв'язок між вмістом ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-2 підтверджує сказане вище про те, що ІЛ-1 $\beta$  стимулюють синтез ІЛ-2. Ширше – має місце синергізм між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, макрофагами та лімфоцитами у патогенезі запалення: вони стимулюють продукцію чи активність одне одного [217]. Негативна кореляція між рівнями ІЛ-2 та ІЛ-10 і ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 підтверджує зазначене вище про антагонізм між про- та протизапальними медіаторами. Позитивний зв'язок між ІЛ-1 $\beta$  та СРБ свідчить про те, що прозапальні цитокіни можуть бути, поряд з білками гострої фази, маркерами запалення [234]. Зменшення сили негативного зв'язку між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 після лікування, поява позитивної кореляції між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 і негативної між ІЛ-4 та ІЛ-10 вказують на те, при лікуванні кореляційні зв'язки між показниками змінюються на протилежні, зменшується сила негативних та з'являються позитивні зв'язки між про- та протизапальними цитокінами, виникають негативні зв'язки між протизапальними цитокінами.

Таким чином, концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та СРБ, ІЛ-2 та ІЛ-10 у крові на 1-шу добу ІІ можуть бути предикторами вмісту тут одне одного на цей час; на 10-ту добу – концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, ІЛ-4 та ІЛ-10.

Виявлені також численні кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками на 1-шу та 10-ту добу ІІ (табл. 3.13). Відповідно, концентрація ІЛ-1 $\beta$  в крові хворих на ІІ на 1-шу добу може бути предиктором вмісту ІЛ-4, ІЛ-10 та СРБ у їх крові на 10-ту добу; рівень ІЛ-2 – концентрацій ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-10; вміст ІЛ-10 – рівня ІЛ-4; концентрація СРБ – вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та ІЛ-4.

Це дає змогу прогнозувати рівні досліджуваних речовин за концентраціями інших та оптимізувати спектр досліджуваних речовин. Побудована низка відповідних регресійних моделей (табл. 3.4-3.12, 3.14-3.29, рис. 3.2-3.18).

Аналізуючи механізми отриманих результатів, слід зазначити, що при II патологічний процес насамперед залучаються нейрони та клітини нейроглії – астроцити. У перші хвилини після перенесеного гіпоксичного ушкодження нейроцитів розвивається їх цитотоксичний набряк, який виникає внаслідок зупинки роботи калій-натрієвого насоса, що призводить до затримки натрію. Виникла гіперосмолярність сприяє надходженню води в клітини головного мозку та викликає їхню осмотичну загибель. Гіпоксія також сприяє пригніченню мітохондріального окиснення, що призводить до прогресуючого дефіциту АТФ. Ця нестача частково компенсується гліколізом, проте його активація викликає швидкий розвиток ацидозу. Внаслідок порушення функції мембрани при енергетичному дефіциті виникає накопичення  $\text{Ca}^{2+}$  у клітині. Це призводить до включення захисних механізмів, які полягають у захопленні  $\text{Ca}^{2+}$  енергетичними станціями клітини. Мітохондріям, які в умовах гіпоксії відчують дефіцит АТФ, доводиться активно працювати для підтримки сталості внутрішньомітохондріального заряду, що ще більше порушує енергетичний обмін [149]. Паралельно з цитотоксичним набряком відбувається іонний набряк, де спостерігається потік  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  з судинного русла, за якими йде вода. Погіршує патологічний процес розвиток вазогенного набряку. У цій стадії міжклітинні простори збільшуються за рахунок контракції клітин ендотелію, але ще не пропускають формені елементи крові. Причиною контракції ендотеліоцитів, мабуть, є дія біологічно активних речовин-медіаторів, що утворюються і вивільняються в підвищених кількостях, як це має місце при запаленні, - гістаміну, брадикініну, похідних арахідонової кислоти, вільних радикалів, тромбіну тощо [122]. Наступна фаза у патогенезі набряку головного мозку спостерігається при прогресуванні ендотеліальної дисфункції. Тут відбувається некроз ендотеліоцитів, повне руйнування

контактів між ними, що сприяє проходженню формених елементів крові, насамперед еритроцитів, та розвитку діapedезу. Геморагічне перетворення призводить до тяжкого порушення гомеостазу, і, як наслідок, розвивається некроз нейронів [199].

Усі перераховані чинники призводять до розвитку запалення. У нервовій системі захисні функції має мікроглія, представлена резидентними макрофагами [191]. Крім мікроглії, у процесі запалення активну участь беруть астроцити, що регулюють функціональну активність нейронів і проникність гематоенцефалічного бар'єру. Вони мають про- та протизапальні ефекти, продукуючи гліотрансмітери та цитокіни [166].

Як відомо, мозок є «забар'єрним» органом, тобто. клітини крові не здатні проникати через гематоенцефалічний, гематолікворний та гематолептоменінгеальний бар'єри [123]. Однак сучасні методи візуалізації дозволили виявити міграцію моноцитів із циркулюючої крові до центральної нервової системи через ці бар'єри при патології [151, 192]. Це, у свою чергу, призводить до накопичення в осередку запалення імунокомпетентних клітин крові, які поряд з резидентними макрофагами можуть вивільняти та ініціювати утворення медіаторів запалення. Таким чином, поява інтерлейкінів не лише в спинномозковій рідині, а й у периферичній крові є результатом активації як місцевих клітин, так і тих, що емігрували з крові. Варто також мати на увазі, що підвищення вмісту медіаторів у крові відбувається не лише за рахунок надходження їх з вогнища запалення, а й унаслідок активації лейкоцитів крові [58].

Отримані результати узгоджуються з низкою літературних даних про те, що при II спостерігається підвищення рівня циркулюючого IL-1 $\beta$  [183, 212, 241]. В експерименті показано, що при гіпоксії головного мозку в крові визначається наростання концентрації IL-1 $\beta$ , і, при його тривалій наявності у підвищених дозах у плазмі та спинномозковій рідині, спостерігається більш виражена неврологічна симптоматика [322].

Водночас, літературні дані щодо продукування та ролі ІЛ-2 при ішемічному інсульті є неоднозначними та суперечливими [213]. Крім того, літературні дані загалом вказують переважно на дефіцит протизапальних цитокінів – ІЛ4 та ІЛ10 – при ішемічному інсульті [141, 227].

Наступним етапом роботи стало з'ясування продукції досліджуваних речовин при ТІА.

Встановлено, що до лікування (на 1-шу добу) у пацієнтів з ТІА відзначається значне збільшення вмісту в крові інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2 і 10 та СРБ, що свідчить про наявність запального процесу (табл. 3.30, рис. 3.19). При цьому зростає вміст як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, оскільки останні виконують контрольну функцію, однак переважно збільшуються рівні прозапальних інтерлейкінів. Все це говорить також про активацію вродженого клітинного імунітету (макрофагів) та адаптивної клітинної та гуморальної імунної відповіді (Th1- та Th2-лімфоцитів). Особливо зростає вміст ІЛ-2, що вказує на переважну активацію клітинного адаптивного імунітету, Th1-клітин.

Після лікування (на 10-ту добу) концентрації прозапальних речовин – інтерлейкінів 1 $\beta$  і 2 та СРБ – знижуються порівняно з першою добою захворювання, але залишаються більшими за контроль. Навпаки, рівень протизапального ІЛ-10 продовжує зростати, вміст ІЛ-4 теж збільшується (табл. 3.30, рис. 3.19). Все це свідчить про зменшення активності прозапальних механізмів та збільшення і переважання – протизапальних, позитивну динаміку захворювання, ефективність терапії. Водночас запалення, хоча і зменшується, але ще продовжується. Варто взяти до уваги, що при ТІА, окрім гострого запалення в осередку ішемічного пошкодження, може мати місце хронічне запалення, зокрема LGI, пов'язане з ХПМК та запальним старінням («inflammaging») [15, 316].

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками на 1-шу та 10-ту добу від початку захворювання виявлена залежність концентрації СРБ у хворих з ТІА на 1-шу добу захворювання від вмісту ІЛ-4 у

їх крові на цей час. Це показує, що рівень ІЛ-4 може бути предиктором концентрації СРБ.

Кореляція між рівнями ІЛ-4 і СРБ у широкому аспекті відображає зв'язок між продукцією цитокінів загалом та СРБ, а також показує, що цитокіни теж можуть використовуватися як маркери запальної реакції.

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між концентраціями цитокінів на 1-шу та 10-ту добу встановлена залежність концентрації ІЛ-10 на 10-ту добу від вмісту ІЛ-4 на 1-шу добу. Таким чином, рівень протизапального ІЛ-4 у крові на 1-шу добу ТІА може бути предиктором виразності протизапальних механізмів на 10-ту добу, тобто динаміки запалення, ефективності лікування та виходу захворювання.

Створено відповідні регресійні моделі для прогнозування величини показника СРБ на 1-шу добу в залежності від вмісту ІЛ-4 на цей час, а також рівня ІЛ-10 на 10-ту добу – від кількості ІЛ-4 на 1-шу добу (табл. 3.31, 3.32, рис. 3.20, 3.21).

Обговорюючи результати досліджень, варто зазначити, що ТІА – гостре порушення мозкового кровообігу, яке виникає внаслідок короткочасної блокади кровопостачання ділянки головного мозку і характеризується тимчасовою вогнищевою ішемією тканини, неврологічним дефіцитом, що триває менше 24-х годин, з симптомами, схожими з проявами інсульту (тому ТІА часто називають «міні-інсультом», «мікроінсультом») [64].

В США захворюваність на ТІА становить близько 1,1 на 1000 населення, біля 500 тис. осіб на рік, а орієнтовна загальна поширеність ТІА серед дорослих складає приблизно 2% [259]. В Україні точних епідеміологічних даних наразі немає; поширеність ТІА серед дорослого населення у 2010 році становила 160,3 випадків на 100 тис. населення (60 429 осіб) [349].

ТІА є серйозною проблемою в усьому світі, як предиктор ішемічного інсульту, відсоток якого може перевищувати 17% протягом двох днів після нападу. Враховуючи складність діагностики, у зв'язку з минулим характером симптомів, ТІА може послужити в подальшому інвалідизації пацієнта [67]. З

іншого боку, ТІА, за умови негайного адекватного лікування, є шансом запобігти інсульту.

Ключовими регуляторними процесами у патогенезі ішемічних транзиторних цереброваскулярних захворювань є запалення та окислювальний стрес, які можуть сприяти подальшому ризику рецидивуючих судинних подій [333].

Запальний процес, що виникає при ТІА, включає активацію резидентних клітин мозку (мікроглії, астроцитів), а також лейкоцитів та ендотеліальних клітин судин [64]. Вони забезпечують підвищену продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів. Також нейрозапалення характеризується інфільтрацією периферичних імунних клітин у ЦНС. При ішемії мозку все це відбувається у відповідь на різні патофізіологічні механізми, такі як біоенергетичний дисбаланс, ексайтотоксичність, мітохондріальна дисфункція та окислювальний стрес, що викликають стрес або пошкодження нейронів, гліальних та судинних ендотеліальних клітин. Прозапальні речовини, такі як ІЛ-1 $\beta$  та СРБ, поширюють запалення, що призводить до деградації тканинного матриксу та різних форм загибелі клітин [159, 296]. Молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням, які вивільняються у позаклітинне середовище, здатні ініціювати як локальне запалення, так і СЗВ. Дослідження на тваринних моделях показують, що при різних ушкодженнях головного мозку може виникати як гостре, так і хронічне нейрозапалення, яке ушкоджує мієлінову оболонку, гематоенцефалічний бар'єр та сіру речовину за рахунок втрати олігодендроцитів, дисфункції ендотеліальних клітин та апоптотичної та некротичної загибелі клітин нейроваскулярної одиниці [159].

Таким чином, існує інтерес до дослідження запалення, зокрема до виявлення специфічних запальних медіаторів, при ТІА для забезпечення потенційно перспективних терапевтичних цілей.

Аналізуючи механізми отриманих результатів, варто відзначити, що відразу після оклюзії судини із позбавленням головного мозку поживних речовин та кисню виникає іонний дисбаланс нейронної мембрани, що

призводить до її деполяризації, збільшення внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , активації кальцій-залежних протеаз та загибелі нейронів. Додаткові механізми пошкодження нейронів включають активацію продукції активних форм кисню (АФК) цитозольними ферментами, викликаючи окислювальний стрес [188, 89, 296].

Імунна система головного мозку представлена резидентними макрофагами – мікроглією, яка активується при ішемічних станах та набуває фенотипів M1 та M2 під впливом цитокінів, що виділяються ендотеліальними клітинами [214]. Фенотип M1 забезпечує чи стимулює вироблення прозапальних цитокінів, таких як IL-1 $\beta$  та IL-2, а фенотип M2 – протизапальних – IL-4 та IL-10 [218]. АФК також викликають експресію генів, що кодують цитокіни IL-1 $\beta$ , IL-10 тощо [218].

Активація інфламасоми NLRP3 клітин M1 призводить до активації каспази-1, яка, у свою чергу, процесує та активує цитокін IL-1 $\beta$ , який є провідним прозапальним цитокіном. Зокрема, він зумовлює СЗВ [214]. Показано, що при ТІА рівень IL-1 $\beta$  у крові зростає [97].

Прозапальний IL-2 в головному мозку при ішемії в основному продукується Т-хелперами (CD4 $^{+}$ ), стимулюючи проліферацію та активацію переважно Т-лімфоцитів і меншою мірою макрофагів, В-клітин і природних кілерів [176], а також сприяє виживаності та функціональній активності регуляторних Т-клітин [138]. IL-2 бере участь у запальних процесах при транзиторній ішемії мозку. При цьому спостерігається підвищення його концентрації у перші години ішемії з подальшим її зниженням у перші 12 годин ішемічної атаки [177].

IL-4 – протизапальний цитокін, який може сприяти відновленню структур головного мозку, регулюючи функції мікроглії/макрофагів. Показано, що дефіцит IL-4 при ішемії мозку поглиблював порушення когнітивних функцій внаслідок втрати нейронної тканини у гострій фазі, а також посилював експресію маркерів мікроглії/макрофагів M1 та порушував експресію маркерів

M2 через 5 та 14 днів після травми. Введення ІЛ-4 в ішемізований мозок сприяло довгостроковому відновленню функцій [226].

Інтерлейкін ІЛ-10 був ідентифікований як протизапальний цитокін, який може пригнічувати вироблення різних прозапальних молекул, включаючи ІЛ-1 $\beta$ . ІЛ-10 запобігає ремоделюванню судин та запальному пошкодженню, а системне його введення захищає тканини мозку, що піддаються різним режимам ішемії-реперфузії. Дефіцит ІЛ-10 посилює запальну реакцію мозку на ішемію [221].

В цілому, прозапальні цитокіни викликають і підтримують запальну реакцію, що при ТІА може призводити до відстроченої загибелі нейронів у зоні ішемії/запалення, гіршого клінічного перебігу та результату захворювання. Протизапальні цитокіни, навпаки, пригнічують експресію прозапальних цитокінів, обмежують запалення, можуть зменшувати зону ішемії, сприяти відновленню функції нейронів і, отже, - кращому перебігу порушень мозкового кровообігу.

Наступним етапом досліджень стало з'ясування продукції досліджуваних речовин при ХПМК.

Показано, що до лікування в крові був значно збільшений вміст всіх досліджуваних цитокінів (табл. 3.33, рис. 3.22). Це свідчить про активацію імунозапальних клітин – моноцитів-макрофігів, Th 1 та 2, тобто вродженого і клітинного та гуморального адаптивного імунітету, наявність запалення. Останнє підтверджується значним зростанням рівня СРБ у крові. Найбільш підвищений був вміст ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2, що вказує на переважну активацію вродженого та клітинного адаптивного імунітету над адаптивним гуморальним, продукцію прозапальних цитокінів над протизапальними. Активація вродженого імунітету при ХПМК уявляється природною, оскільки він є першою лінією захисту за будь-якої патології. Також моноцити-макрофаги, які є джерелом ІЛ-1 $\beta$ , є головними ефекторами хронічного запалення, взаємопов'язаного з ХПМК. Найбільша активація клітинного адаптивного імунітету свідчить про його провідну роль серед імунних механізмів в

патогенезі ХПМК. Переважання продукції прозапальних цитокінів над прозапальними теж є зрозумілим, оскільки йдеться про наявність запалення. При цьому протизапальні механізми теж активуються, як контрольні.

В процесі лікування значно зменшується активація вродженого та клітинного адаптивного імунітету, вміст прозапальних цитокінів у крові, що свідчить про зниження виразності ХПМК та взаємопов'язаного з ними хронічного запалення. Це підтверджується зменшенням концентрації СРБ у крові. При цьому рівень прозапальних цитокінів та СРБ залишається вірогідно підвищеним порівняно як з контролем, так і першою добою. Це зрозуміло, оскільки ХПМК повністю не зникають, захворювання триває, хронічний запальний процес продовжується. Водночас активація гуморального адаптивного імунітету, продукція протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 продовжує наростати, що вказує на пригнічення, під впливом лікування, прозапальних механізмів та подальшу активацію і переважання протизапальних, тобто на зменшення патологічних та збільшення захисно-приспосувальних явищ при ХНМК, покращення становища, позитивний ефект терапії (табл. 3.33, рис. 3.22).

Що стосується залежності продукції цитокінів та СРБ від тяжкості захворювання, то на 1-шу добу вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10 та СРБ зростає зі збільшенням тяжкості ХПМК. Продукція ІЛ-2 підвищується при всіх ступенях тяжкості ХПМК та статистично не відрізняється між ступенями. Однак у кількісному вираженні вона є найбільшою відносно контролю при всіх ступенях. Концентрація ІЛ-4 зростає при легкому та тяжкому ступенях та достовірно не змінюється зі збільшенням тяжкості захворювання. На 10-ту добу закономірності змін, характерні для першої доби, в основному зберігаються, але зрозуміло, що внаслідок лікування вони відбуваються на тлі менших рівнів прозапальних та більших показників протизапальних маркерів, ніж на першу добу. Вміст ІЛ-1 $\beta$  зростає зі збільшенням тяжкості ХПМК. Рівень ІЛ-2 значно підвищується при середньому ступені, а при тяжкому – достовірно зменшується порівняно з середнім. Кількість ІЛ-4 збільшується при всіх

ступенях та не відрізняється між ними. Концентрація ІЛ-10 однаково збільшується при легкому та середньому ступенях, та особливо – при тяжкому, коли стає вірогідно більшою за ці ступені. Рівень СРБ при легкому та середньому ступенях наростає, а при тяжкому – статистично не відрізняється від цих ступенів. Ці дані показують, що тяжкість перебігу ХПМК взаємопов'язана зі змінами вродженого та адаптивного клітинного імунітету (продукції ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2), а також адаптивного гуморального, зокрема продукції ІЛ-10 як сильного протизапального та нейропротекторного цитокіна. Це узгоджується з тим, що макрофаги та лімфоцити є основними клітинами-ефекторами хронічного запалення, які взаємно регулюють функціональну активність одні одних за допомогою цитокінів. Монокіни, особливо ІЛ-1, зумовлюють системну запальну відповідь (systemic inflammatory response – SIR), одним з проявів якої є посилений синтез гепатоцитами білків гострої фази, зокрема СРБ (табл. 3.34-3.35).

При з'ясуванні кореляційних зв'язків встановлено, що при ХПМК на 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 та ІЛ-10 і СРБ; на 10-у добу – між вмістом ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10.

Позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 на 1-шу та 10-у добу, очевидно, пов'язаний з тим, що при запаленні активуються як прозапальні, так і протизапальні, контрольні, механізми. Також він може пояснюватися тим, що ІЛ-1 $\beta$  продукується при ХПМК в основному мікроглією (макрофагами-резидентами центральної нервової системи), а ІЛ-10 – зокрема, астроцитами (субтип гліальних клітин). На периферії джерелом ІЛ-1 $\beta$  є моноцити-макрофаги, ІЛ-10 – зокрема, теж моноцити. Позитивний кореляційний зв'язок між кількістю ІЛ-10 і СРБ на 1-шу добу може бути зумовлений тим, що, як показано, продукція усіх цитокінів та СРБ до лікування збільшена. На 10-у добу такого зв'язку немає, оскільки вміст ІЛ-10 продовжує наростати, як протизапального цитокіна, а СРБ – зменшується, як маркера виразності запалення, після лікування.

Вказані кореляційні зв'язки показують, що при ХПМК на 1-шу та 10-ту добу вміст ІЛ-1 $\beta$  у периферичній крові може бути предиктором концентрації там ІЛ-10, а рівень ІЛ-10 на 1-шу добу – предиктором кількості СРБ на цей час.

Також показано, що при ХПМК мають місце помірні позитивні кореляції між рівнями досліджуваних речовин відповідно на 1-шу та 10-ту добу захворювання: ІЛ-1 $\beta$  – ІЛ-10, ІЛ-10 – ІЛ-1 $\beta$ , СРБ – ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10. Це показує, що рівень ІЛ-1 $\beta$  на 1-шу добу може бути предиктором вмісту ІЛ-10 на 10-ту добу; навпаки, концентрація ІЛ-10 на 1-шу добу – предиктором кількості ІЛ-1 $\beta$  на 10-ту добу; відповідно, вміст СРБ – рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10.

Наведені дані дали змогу побудувати відповідні регресійні моделі для прогнозування величини показників одних досліджуваних речовин в залежності від концентрацій інших речовин у крові – на 1-шу, 10-ту добу та між цими термінами (табл. 3.36-3.46, рис. 3.23-3.29).

Обговорюючи отримані результати, варто відзначити, що ХПМК є однією з основних проблем суспільної охорони здоров'я. Головні симптоми при цій патології – когнітивні порушення, які значно знижують якість життя. Також у пацієнтів з ХПМК зростає ймовірність виникнення транзиторної ішемічної атаки, ішемічного та геморагічного інсульту, що при несприятливих наслідках може призвести до інвалідизації. У 2018 році у світі налічувалося 50 мільйонів пацієнтів з ХПМК, і прогнозують, що до 2050 року це число потроїться [109].

У патогенезі ХПМК основну роль відіграють запально-нейроімунні процеси. При хронічній гіпоксії спостерігаються множинні осередки ураження головного мозку, де після загибелі нейронів запускається вторинна імунна відповідь з активацією глії, периферичних імунних клітин та вивільненням цитокінів і хемокінів, тобто розвитком LGI [163, 283, 291]. Показано, що після мозкового інсульту, включаючи гострий ішемічний інсульт і внутрішньомозковий крововилив, крім гострого запалення, локалізованого в пошкодженій ділянці мозку, в патофізіологічний процес включається глобальне менш інтенсивне запалення головного мозку, що призводить до нейродегенерації [299]. Враховуючи вік досліджуваних пацієнтів, слід мати на

увазі, що вони також мають запальне старіння, що характеризується підвищеним рівнем циркулюючих цитокінів та прозапальних маркерів [316]. Стійке підвищення продукції периферичних медіаторів запалення – IL-1 $\beta$  та IL-10, а також СРБ протягом 12 років дає підстави прогнозувати наявність порушення пам'яті в майбутньому [76].

Таким чином, ХПМК – складне патологічне явище, яке може включати осередкове гіпоксичне та інсультне пошкодження, гіпоксичне хронічне дифузне низькоінтенсивне запалення, постінсультне гостре запалення, постінсультне глобальне низькоінтенсивне запалення, що посилюється запальним старінням.

Інтерлейкіни відіграють велику роль у нейрозапаленні при гіпоксичних пошкодженнях головного мозку (ГПГМ). Передаючи інформацію імунним клітинам, вони сприяють активації, регуляції, розмноженню та диференціюванню Т-і В-лімфоцитів. Але існують перехресні перешкоди між різними інтерлейкінами у різних імунних клітинах, які визначають результат ГПГМ [233].

ХПМК проявляються різноманітними порушеннями периферичного кровообігу і мікроциркуляції, такими як ішемія, венозна гіперемія, стаз, мікротромбоз, у різних ділянках мозкового судинного русла, що закономірно призводить до гіпоксії та нейрозапалення у тканинах головного мозку. Цитокіни є ключовими медіаторами-модуляторами запалення. Вони регулюють вивільнення, утворення та активність інших медіаторів, особливо медіаторів пошкодження (активних форм кисню та азоту, лізосомальних ферментів, катіонних білків, C5b-C9), які безпосередньо забезпечують елімінацію флогогена, вторинну альтерацію та ранове очищення вогнища запалення. Також цитокіни є важливими чинниками репарації на місці запалення. IL-1 $\beta$  є провідним прозапальним інтерлейкіном. Він сприяє поширенню та підтримці запалення, призводячи до деградації тканинного матриксу та інфільтрації периферичних імунних клітин, та викликаючи різні форми клітинної загибелі. IL-1 $\beta$  може викликати як гостре, так і хронічне запалення, що пошкоджує мієлінову оболонку, гематоенцефалічний бар'єр та сіру речовину [267]. IL-2

відіграє ключову роль у розвитку швидкої імунної відповіді, індукує проліферацію Т-лімфоцитів та активує цитотоксичні Т-лімфоцити. Цитотоксичні CD8+Т-клітини, вивільняючи гранули, спричиняють пошкодження головного мозку при гіпоксії [332]. Експериментально доведено, що зниження кількості ІЛ-2 сприяло відновленню структур головного мозку після ішемії та знижувало неврологічний дефіцит [300]. ІЛ-4 відіграє роль у розвитку адаптивного гуморального імунітету, регулює зростання та неспецифічну трансформацію В-лімфоцитів, біосинтез та секрецію антитіл. При фізіологічних станах він необхідний для навчання та пам'яті у нормальному мозку. З віком кількість ІЛ-4 знижується, що суттєво позначається на когнітивних функціях [300]. Продемонстровано роль ІЛ-4 при гіпоксії головного мозку: дефіцит даного цитокіну призводив до вираженого пошкодження головного мозку з неврологічною дисфункцією [104]. Поляризуючи клітини мікроглії, ІЛ-4 здатний зменшити вогнище запалення та сприяти ангіогенезу [314]. ІЛ-10 збільшує виживання В-лімфоцитів, їх проліферацію та продукцію антитіл і разом з ІЛ-4 інгібує продукцію прозапальних цитокінів Th1-клітинами та макрофагами. В ішемізованому мозку ІЛ-10 визначається в мікроглії, сприяючи зменшенню запалення та обмеженню апоптозу, та забезпечує нейропротекцію [106].

При порівнянні продукції досліджуваних речовин між захворюваннями встановлено, що рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при ХПМК. Найбільші вони при ІІ (табл. 3.47). Це, ймовірно, пов'язано з тим, що при гострих порушеннях спостерігається гостре запалення та більша продукція цитокінів. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. При цьому вміст ІЛ-4 найменший при ТІА, а ІЛ-10 – при ІІ. Це, очевидно, пояснюється тим, що прозапальні цитокіни пригнічують продукцію протизапальних, і навпаки. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший при ТІА та ХПМК. Отже, запалення найбільш виразне при ІІ та менш виражене при ТІА та ХПМК. У свою чергу, це, певно, зумовлене тим, що при ІІ пошкодження

найбільше, при ХПМК менше, але перманентне, тривале, а при ТІА – короткочасне. Відповідно, вроджений клітинний та адаптивний клітинний імунітет найбільш виразні при ІІ та найменш – при ХПМК, а адаптивний гуморальний – навпаки.

Після лікування концентрації прозапальних цитокінів є найбільшими при ІІ, як і до лікування, але, на відміну від першої доби, стають проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА (табл. 3.48). Рівень протизапального ІІ-4 залишається найвищим при ХПМК та найнижчим – при ТІА. Вміст ІІ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА. Отже, запалення залишається найбільшим при ІІ, як і до лікування, але стає найменшим при ТІА. Той факт, що після лікування запалення при ХПМК переважає над таким при ТІА, очевидно, пояснюється тим, що хронічне запалення при ХПМК продовжується і під час ремісії, а гострий процес при ТІА стихає. Відповідно, вроджений клітинний та адаптивний клітинний імунітет найбільш виразні при ІІ та найменш – при ТІА. Адаптивний гуморальний імунітет за продукцією ІІ-4 найвищий при ХПМК та найнижчий при ТІА. Навпаки, за продукцією ІІ-10 він найбільш виразний при ІІ та найменш – при ХПМК. При цьому варто мати на увазі, що вказані зміни відбуваються на тлі менших рівнів прозапальних та більших концентрацій протизапальних цитокінів на 10-ту добу порівняно з першою добою при всіх досліджуваних захворюваннях, що є показником позитивного перебігу захворювань, ефективності лікування. Варто також підкреслити, що рівні прозапальних цитокінів, знижуючись на 10-ту добу порівняно з першою добою, все ж залишаються вірогідно вищими за контроль [285], що свідчить про те, що запальний процес хоча і зменшується, але ще продовжується. В цілому, дані, отримані на 10-й день і в порівнянні з першим днем, є результатом динаміки захворювань та ефективності лікування.

Ці дані підтверджуються порівнянням кількості та сили кореляцій між досліджуваними показниками при різних ПМК (табл. 3.49, 3.50). Найбільше

кореляційних зв'язків та найбільшої сили до лікування, після лікування та між 1-ю та 10-ю добою спостерігається при ІІ, менше та меншої сили – при ХПМК та найменше – при ТІА. Це, певно, зумовлене тим, що при ІІ запальний процес найбільш виразний, гострий, на тлі значного пошкодження, при ХПМК менш виражений, бо хронічний, але загалом пошкодження більше, ніж при ТІА, при якій пошкодження хоч і гостре, але найменше із-за короткочасності ішемії.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про роль досліджуваних цитокінів у патогенезі ПМК, зокрема їх про- та протизапальних ефектів щодо судин та тканини мозку. ІІ-1 $\beta$ , головний прозапальний цитокін, загострює цереброваскулярні захворювання, сприяючи атеросклерозу, запаленню судин та пошкодженню нейронів. Стимулюючи вивільнення інших медіаторів запалення, він сприяє утворенню бляшок та посиленню оклюзії кровоносних судин. В пацієнтів з ІІ рівень ІІ-1 $\beta$  підвищений і може бути мішенню для протизапальної терапії, спрямованої на зменшення серцево-судинних подій [93].

ІІ-2 відіграє дуалістичну роль у патогенезі цереброваскулярних захворювань. З одного боку, він діє як руйнівний агент, що пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), активуючи ендотеліальні клітини та сприяючи запаленню. З іншого боку, він може бути терапевтичним агентом, що посилює активність регуляторних Т-клітин (Treg), зменшуючи запалення та захищаючи від ІІ. Ці ефекти залежать від концентрації ІІ-2. Високі рівні ІІ-2 можуть призвести до підвищеної проникності ГЕБ через активацію NF $\kappa$ B та фосфорилування VE-кадгерину. Навпаки, контрольована доставка ІІ-2 може підвищити кількість та функціональну активність Treg, що пригнічує запалення та покращує результати лікування ІІ [340, 342].

ІІ-4 теж відіграє дуалістичну роль у механізмах цереброваскулярних захворювань, діючи, з одного боку, як прозапальний чинник при атеросклерозі шляхом підвищення регуляції молекул адгезії та індукції апоптозу ендотеліальних клітин, а з іншого боку, - як нейропротекторний фактор після ІІ за рахунок стимулювання фенотипу мікроглії M2, що сприяє очищенню від

детриту та репарації тканини. Вважають, що такий двоспрямований вплив ІЛ-4 залежить від захворювання: при атеросклерозі він посилює запалення, але при інсульті захищає від надмірного пошкодження та покращує функціональне відновлення [200].

ІЛ-10 відіграє вирішальну нейропротекторну роль у цереброваскулярних захворюваннях, головним чином шляхом послаблення запалення, зниження оксидативного стресу, сприяння покращенню функціонального стану ендотелію та пригнічення апоптозу нейронів. При II низькі рівні ІЛ-10 корелюють з гіршими результатами, тоді як його введення може обмежити розмір інфаркту та сприяти одужанню шляхом розв'язання запалення та захисту цілісності судин [141, 261].

Отримані результати розширюють існуючі уявлення про механізми ІПМК та можуть бути використані для розробки методів діагностики, прогнозу та лікування цих порушень. Дослідження ролі запалення в патогенезі ІПМК дозволить обґрунтувати доцільність включення в їх патогенетичну терапію протизапальних препаратів, а визначення продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу захворювання та ефективності лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин запалення та імунної відповіді – моноцитів-макрофагів, Th1 та Th2 – прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів, а також загальноприйнятого маркера запалення – СРБ – при гострих – І, ТІА – та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового кровообігу у динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу) – в залежності від тяжкості захворювання.

1. Як при гострих, так і при хронічному порушенні мозкового кровообігу до лікування концентрації досліджуваних цитокінів та СРБ в периферичній крові значно зростають, що свідчить про наявність запалення. Збільшується продукція як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, переважно перших, особливо IL-2. Активується вроджений клітинний, адаптивний клітинний та гуморальний імунітет, найбільше адаптивний клітинний. Після лікування рівні прозапальних цитокінів та СРБ вірогідно зменшуються порівняно з такими до лікування, але залишаються достовірно більшими за контроль, а концентрації протизапальних цитокінів продовжують наростати, що вказує на те, що запалення зменшується, але ще продовжується.

2. Продукція цитокінів залежить від тяжкості захворювання. До лікування зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів і СРБ та зменшується вміст протизапальних цитокінів. Після лікування зі збільшенням тяжкості захворювання, порівняно з першою добою спостерігається менш виразне щодо контролю підвищення продукції прозапальних цитокінів та СРБ і зниження – протизапальних цитокінів.

3. Мають місце кореляції вмісту в крові досліджуваних цитокінів між собою та з СРБ. При І до лікування мається позитивний кореляційний зв'язок між концентраціями IL-1 $\beta$  та IL-2, IL-1 $\beta$  та СРБ, та негативний – між вмістом

IL-2 та IL-10. Після лікування виявляється позитивний зв'язок між рівнями IL-1 $\beta$  та IL-2, IL-1 $\beta$  та IL-4, та негативний – між концентраціями IL-1 $\beta$  та IL-10, IL-4 та IL-10. При ТІА на 1-шу добу мається негативна кореляція між концентраціями IL-4 та СРБ. При ХПМК на 1-шу добу мається помірний позитивний зв'язок між концентраціями IL-1 $\beta$  і IL-10 та IL-10 і СРБ; на 10-у добу – між вмістом IL-1 $\beta$  і IL-10.

4. Одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час. Зокрема, рівні про- та протизапальних цитокінів у крові до лікування можуть бути предикторами концентрації СРБ у крові на цей час. Так, при ІІ предиктором вмісту СРБ у крові на 1-шу добу може бути концентрація IL-1 $\beta$ , при ТІА – вміст IL-4, при ХПМК – рівень IL-10. Це показує, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ.

5. Концентрації досліджуваних речовин у крові до лікування можуть бути предикторами їх рівнів після проведеного лікування. Так, при ІІ вміст IL-1 $\beta$  на 1-шу добу може бути предиктором концентрацій IL-4, IL-10 та СРБ на 10-ту добу; відповідно, кількість IL-2 – рівнів IL-1 $\beta$ , IL-4 та IL-10; вміст IL-10 – концентрації IL-4; рівень СРБ – кількостей IL-1 $\beta$ , IL-2 та IL-4. При ТІА вміст IL-4 у крові на 1-шу добу може бути предиктором рівня IL-10 на 10-ту добу. При ХПМК кількість IL-1 $\beta$  на 1-шу добу може бути предиктором концентрації IL-10 на 10-добу; відповідно, вміст IL-10 – рівня IL-1 $\beta$ ; концентрація СРБ – кількостей IL-1 $\beta$  та IL-10. Ці дані мають значення для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації спектру досліджуваних речовин, використовуюваного з діагностичною метою.

6. До лікування рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при ХПМК, і найбільші вони при ІІ. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший при ТІА та ХПМК. Після лікування концентрації прозапальних цитокінів є найбільшими при ІІ; при цьому, на відміну від першої доби, вони стають проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА. Рівень IL-4 залишається найвищим при

ХПМК та найнижчим – при ТІА; вміст ІЛ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА. Найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили до лікування, після лікування та між 1-ю та 10-ю добою спостерігається при ІІ, менше та меншої сили – при ХПМК та найменше – при ТІА.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е видання. Київ: МІЦ «Медінформ», 2018. 579 с.
2. Брошура шкал і тестів для оцінки стану пацієнта. Основні шкали клінічної оцінки – від гострого інсульту до нейрореабілітації. Ever Pharma. 132 с.  
Режим доступу:  
[https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf)
3. Вікаренко МС. Когнітивні порушення у хворих з хворобою дрібних судин головного мозку. Вісник морської медицини. 2025;2(107):103-109.
4. Вікаренко МС. Оцінка церебральної перфузії при хворобі малих судин. Тези доповідей. XXVI Всеукраїнська науково-практична конференція «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2023: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти». Миколаїв, 6–10 листопада 2023 р. С. 75-76.
5. Вікаренко МС, Храмцов ДМ, Стоянов ОМ, Міщенко ВМ. Нейровізуалізаційні аспекти діагностики хвороби дрібних судин головного мозку. Український вісник психоневрології. 2025;33(4[125]):16-22.
6. Вікаренко МС. Церебральна амілоїдна ангіопатія як варіант хвороби малих судин. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;4(78):61-67.
7. Ворохта ЮМ. Порушення ходи у хворих на деменцію. Тези доповідей XXVI Всеукраїнської науково-практичної конференція «МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2023: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти». Миколаїв, 6–10 листопада 2023 р. С. 76.
8. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS). Режим доступу:  
<https://mozok.ua/depressiya/testy/item/2711-gosptalna-shkala-trivogi--depress-HADS>

9. Дельва М, Заєць В, Чекаліна Н, Дельва І. Превентивно-терапевтична корекція постінсультних когнітивних розладів у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Міжнародний неврологічний журнал. 2025;21(4):282-288.
10. Демченко АВ. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування). Дис. д.мед.н. 14.01.15 – нервові хвороби. К., 2017. 401 с.
11. Дуве ХВ. Дослідження асоціацій між поліморфізмом G308A гена TNF $\alpha$  та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку. Медична та клінічна хімія. 2023; 25(3):113-122.
12. Загальна та спеціальна неврологія. ТМ Муратова, ОМ Стоянов, ВВ Добровольський, ЮІ Горанський [та ін.]. Одеса: ВМВ, 2017. 337 с.
13. Закон України № 123/96-ВР. Про лікарські засоби. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
14. Зміни ока при загальних захворюваннях організму: навч.- метод. посіб. для лікарів-інтернів зі спеціальності «Офтальмологія». НГ Завгородня, ЛЕ Саржевська, ОМ Івахненко [та ін.]. Запоріжжя, 2020. 83 с.
15. Зозуля ІС, Бредихін ОВ, Бредихіна НО. До питання про синдром церебральної венозної дисциркуляції. Український неврологічний журнал. 2025;1:41-43.
16. Зозуля ІС, Волосовець АО, Бойко АВ. Цільовий рівень артеріального тиску у пацієнтів в до- та післяінсультний період: особливості антигіпертензивної терапії залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (огляд літератури). Міжнародний неврологічний журнал. 2023;19(6):181-183. doi: 10.22141/2224-0713.19.6.2023.1019.
17. Зозуля ІС, Волосовець АО, Пархоменко БЛ. Щодо деяких захворювань та станів, які можуть бути причиною гострого порушення мозкового кровообігу. Укр. мед. часопис. 2023;2(154):71-73.
18. Зозуля ІС, Зозуля АІ. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Укр. мед. часопис. 2011;5(85):38-41.

19. Карімулін РФ. Порівняльна характеристика ефективності застосування різних комбінацій нейропротекторів при гострій церебральній ішемії (експериментальне та клінічне дослідження). Дис. доктора філософії 222 «Медицина» 22 «Охорона здоров'я». Вінниця, 2023. 198 с.
20. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022;3(69):7-19.
21. Клименко МО, Зюзін ВО, Усов ВЯ. Цереброкардіальний континуум у постінсультних хворих. Art of Medicine. 2023;4(28):209-215.
22. Клименко МО, Сарафанюк НЛ. Активність клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при ішемічному інсульті. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19 : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р). Терноп. нац. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39-40.
23. Клименко МО, Сарафанюк НЛ. Виразність запалення при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Могилянські читання – 2025 : досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні : глобальний, національний та регіональний аспекти. Охорона здоров'я та соціальне забезпечення : XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. 10–14 листоп. 2025 р., м. Миколаїв : тези / М-во освіти і науки України ; ЧНУ ім. Петра Могили. Миколаїв : Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2025. С. 117-118.
24. Клименко МО, Сарафанюк НЛ. Імунозапальні механізми при хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 жовтня 2025 р. Х. : НФаУ, 2025. С. 127.
25. Клименко МО, Сарафанюк НЛ. Продукція маркерних цитокінів клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при транзиторній ішемічній атаці. Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та

- клінічних дослідженнях : III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю. Одеса, 24 жовтня 2025 р.
- 26.Клименко МО, Сарафанюк НЛ, Буцукіна ТС. Цитокінові імунозапальні механізми при ішемічному інсульті. Матер. XII Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяч. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II. 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 52-53.
- 27.Коваленко О, Гаврищук Б. Хронічні цереброваскулярні розлади у осіб молодого віку: клініко-діагностичні, етіопатогенетичні та лікувально-профілактичні аспекти. Clin. and prev. med. [інтернет]. 20, Грудень 2020 [цит. за 4, Вересень 2025];(4):97-104. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/135>
- 28.Копчак ОО. Оборотний церебральний вазоконстрикторний синдром: клініка, діагностика та лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2022; 6(92):77-83. doi:10.22141/2224-0713.6.92.2017.111591.
- 29.Костріков СО, Смотрицька ТВ, Московко СП. Нейровізуалізаційні особливості головного мозку пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на фоні лакунарного ураження головного мозку та атрофії мозкової тканини. Взаємодія різних ознак патології мілких судин головного мозку між собою. Biomedical and biosocial anthropology. 2016;26:124-129. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba\\_2016\\_26\\_35](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2016_26_35)
- 30.Латогуз С, Марковська О, Каук О, Білецька О, Федоренко Н. Особливості фізичної реабілітації хворих на гіпотонічну хворобу. Act. Probl. of the Modern Med. [інтернет]. 29, Травень 2025 [цит. за 13, Вересень 2025];25(2):128-35. Режим доступу: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/1222>
- 31.Литвин ОВ. Клінічно-неврологічні особливості перебігу дисциркуляторної енцефалопатії у пацієнтів з гіпотиреозом за даними проспективного

- дослідження. Clin. and prev. med. 2024;(6):51-57. Режим доступу: <http://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/456>
32. Лук'янова ЄМ. Роль ендотеліальної дисфункції в механізмах розвитку скополамін- та нітрит-індукованої деменції альцгеймерівського типу у щурів. Дис. доктора філософії 222 «Медицина» 22 «Охорона здоров'я». Харків, 2022. 218 с.
33. Людкевич ГП, Сухань ДС, Лисицька ЄВ, Соловей ОС. Значення та роль ендотеліальної синтази оксиду азоту у фізіології та різних патологіях. IV Міжнародна науково-практична конференція «Perspectives of world science and education». Осака, Японія, 25-27 грудня, 2019 р. С. 536-541.
34. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії : монографія. ГО Ушакова, ЯВ Бабець, СВ Кириченко; за ред. проф. ГО Ушакової. Дніпро : ДНУ імені Олеся Гончара, 2017. 203 с.
35. Мороховець ГЮ, Лисанець ЮВ, Сілкова ОВ, Островська ЛІЙ, Пурденко ТІЙ. Доказова медицина як сучасна методологія в галузі охорони здоров'я. Вісник проблем біології і медицини : український науково-практичний журнал. 2018;1(4[146]):160-166.
36. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
37. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2012 № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». Київ; 2012. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0602282-12#Text>
38. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.06.2024 № 1070 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Ішемічний Інсульт». Київ; 2024. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid->

[20-06-2024-1070-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-  
ishemichnij-insult](https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/142)

39. Ніколов М, Залісна Ю, Новікова Т, Макеєв С, Дученко А. Можливості ОФЕКТ головного мозку з перфузійними радіофармпрепаратами для кількісної оцінки когнітивних змін пацієнтів із гіпертензивною енцефалопатією. УРОЖ [інтернет]. 29, Березень 2022 [цит. за 4, Вересень 2025];30(1):42-6. Режим доступу: <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/142>
40. Пінчук ВА, Дельва МЮ, Гринь КВ, Білько ВВ, Дельва ІІ, Пурденко ТЙ, Таряник КА. Нирково-мозкова вісь та нейропсихологічні розлади: аналіз взаємозв'язку. Міжнародний неврологічний журнал. 2025;3(21):218-225.
41. Садляк О В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні. Медична та клінічна хімія. 2015;17(4):107-112.
42. Сарафанюк НЛ, Клименко МО. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77.
43. Сарафанюк НЛ, Клименко МО. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4, 10 та С-реактивного білка при хронічній ішемії мозку. Одеський медичний журнал. 2025;5(196):46-51. DOI: 10.32782/2226-2008-2025-5-7.
44. Сарафанюк НЛ, Клименко МО. Продукція цитокінів та С-реактивного білка в залежності від тяжкості перебігу ішемічного інсульту. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : тези доп. VIII Нац. конгр. патофізіологів України з міжнарод. участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2020. Т.1. С. 179-181.
45. Супрун ЄВ, Чекман ІС, Беленічев ІФ, Горчакова НА, Свінціцький АС, Загородний МІ, Бурлака БС. Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень. Рациональна фармакотерапія. 2017;(1[42]):19-30.

46. Галаєва ТВ. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі артеріальної гіпертензії: нові методи діагностики. Журнал Національної академії медичних наук України. 2023;29(1-2):73-85.
47. Терешкевич ГТ. Основи біоетики та біобезпеки: підручник. Тернопіль: ТДМУ, 2018. 400 с.
48. Говажнянська О, Лебединець П. Вміст фактору росту нервів у крові хворих на ішемічний інсульт в залежності від тяжкості захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025;25(3):39-43.
49. Філіпець НД. Локальні ренін-ангіотензинові системи в цереброренальному континуумі (огляд). Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019;1(55):40-47.
50. Храмцов ДМ, Вікаренко МС. Роль ультразвукового скринінгу у діагностиці хвороби дрібних судин. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:60-63.
51. Храмцов ДМ, Зак МЮ. Реабілітаційний потенціал хворих після перенесеного ішемічного інсульту. ОЛЬВІЙСЬКИЙ ФОРУМ – 2023: Стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі. Актуальні проблеми педіатрії, хірургії та соціальної медицини. Актуальні проблеми медико-біологічних наук. Актуальні проблеми внутрішньої медицини та фармації. Актуальні проблеми морфології. Тези доп. XVII міжн. наукової конференції. Миколаїв, 2023. С. 44-46.
52. Храмцов ДМ, Квасневська НФ. Біомаркери прогнозу у реабілітації постінсультних хворих. МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2023: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. Тези доп. XXVI Всеукраїнської науково-практичної конференції. Миколаїв, 2023. С. 95.
53. Храмцов ДМ, Стоянов ОМ. Клінічний моніторинг реабілітаційного процесу у хворих, що перенесли мозковий інсульт. МОГИЛЯНСЬКІ ЧИТАННЯ – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. Актуальні питання медицини та

- фармації. Тези доп. XXV Всеукраїнської науково-практичної конференції. Миколаїв, 2022. С. 38-39.
- 54.Храмцов ДМ, Стоянов ОМ, Пшеченко КМ, Вікаренко МС, Калашніков ВЙ. Метаболом цереброваскулярної хвороби. Методи дослідження та перспективи клінічного застосування. med [інтернет]. 16, Травень 2024 [цит. за 24, Вересень 2025];(1(69):150-5. Режим доступу: <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/307>
- 55.Черній Т, Черній В, Світлицька Д. Хронічна ішемія головного мозку. Сучасний погляд на проблему. Clin. and prev. med. [інтернет]. 04, Серпень 2023 [цит. за 13, Вересень 2025];(3):100-12. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/282>
- 56.Чупашко ОІ, Ковальчук СМ, Ванівський ММ. Роль глімфатичної системи у підтриманні церебрального гомеостазу за умов норми та нейропатології. Вісник проблем біології і медицини. 2023;3 (170):134-144.
- 57.Aaramaa HK, Mars N, Helminen M, Kerola AM, Palomäki A, Eklund KK, et al. Risk of cardiovascular comorbidities before and after the onset of rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. 2024 Apr;65:152382. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152382.
- 58.Abdulkhalek LA, Assi MA, Abdullah R, et al. The crucial role of inflammatory mediators in inflammation: a review. Veterinary World.2018;11(5):627-35. doi: 10.14202/vetworld.2018.627-635.
- 59.Afridi R, Rahman MH, Suk K. Implications of glial metabolic dysregulation in the pathophysiology of neurodegenerative diseases. Neurobiol Dis. 2022 Nov;174:105874. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105874.
- 60.Ahmed N. Clinical Biochemistry. Oxford: Oxford University Press; 2017. 768 p.
- 61.Albano D, Rizzo A, Guarneri A, Leccisotti L, Rodella C, Treglia G. Emerging PET-radiotracers in cardiovascular, neuro-inflammation, lung and rheumatological diseases: a narrative review. EJNMMI Rep. 2025 Aug 11;9(1):28. doi: 10.1186/s41824-025-00263-7.

62. Al-Khishman NU, Qi Q, Roseborough AD, Levit A, Allman BL, Anazodo UC, et al. TSPO PET detects acute neuroinflammation but not diffuse chronically activated MHCII microglia in the rat. *EJNMMI Res.* 2020 Sep 29;10(1):113. doi: 10.1186/s13550-020-00699-x.
63. Allison EY, Al-Khazraji BK. Cerebrovascular adaptations to habitual resistance exercise with aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024 Mar 1;326(3):H772-H785. doi: 10.1152/ajpheart.00625.2023.
64. Alsbrook DL, DiNapoli M, Bhatia K, et al. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):407-431. doi: 10.1007/s11910-023-01282-2.
65. Alwily D, Srouf S, Nordkin I, Honig A, Wieger KB, Leker RR, Simaan N. The importance of timing in performing a Holter ECG in patients diagnosed with an embolic stroke of undetermined source. *Biomedicines.* 2025;13(4):771. doi: [10.3390/biomedicines13040771](https://doi.org/10.3390/biomedicines13040771).
66. American Heart Association. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke.* 2024; Oct 21. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000475>
67. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, et al. American Heart Association Emergency Neurovascular Care Committee of the Stroke Council and Council on Peripheral Vascular Disease. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2023;54(3):e109-e121. doi: 10.1161/STR.0000000000000418.
68. Andere A, Jindal G, Molino J, Collins S, Merck D, Burton T, et al. Volumetric White Matter Hyperintensity Ranges Correspond to Fazekas Scores on Brain MRI. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022 Apr;31(4):106333. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106333.
69. Andjelkovic AV, Keep RF, Wang MM. Molecular Mechanisms of Cerebrovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;28;23(13):7161. doi: 10.3390/ijms23137161.

70. Arajyan G, Navoyan Q, Pahutyanyan N, Hunanyan H, Pogosyan A, Gasparyan H. Comprehensive study of antioxidant activity of oxalic acid diamide derivatives and their effect on the concentration of malonic dialdehyde in the brain and liver tissues of white rats. *Georgian Med News*. 2024 Jul-Aug;(352-353):18-23. PMID: 39441264.
71. Aristieta A, Parker JE, Gao YE, Rubin JE, Gittis AH. Dopamine depletion weakens direct pathway modulation of SNr neurons. *Neurobiol Dis*. 2024 Jun 15;196:106512. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106512.
72. Auffret V, Guillen M, Vannier S. TAVR-Related Cerebrovascular Events: Brand New Classification, Same Old Impact. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Aug 12;17(15):1808-1810. doi: 10.1016/j.jcin.2024.07.001.
73. Austin SA, Katusic ZS. Partial loss of endothelial nitric oxide leads to increased cerebrovascular beta amyloid. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Feb;40(2):392-403. doi: 10.1177/0271678X18822474.
74. AWMF. S3-Leitlinie Schlaganfall [Stroke S3 Guideline]. AWMF-Register-Nr. 030/047. [cited 2025 Dec 16]. Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Allgemeinmedizin\\_und\\_Familienmedizin/053-011ke\\_S3\\_Schlaganfall\\_Stroke\\_2025-03-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053_D_Ges_fuer_Allgemeinmedizin_und_Familienmedizin/053-011ke_S3_Schlaganfall_Stroke_2025-03-abgelaufen.pdf)
75. Bang OY, Chung JW, Ryoo S, Moon GJ, Kim GM, Chung CS, Lee KH. Brain microangiopathy and macroangiopathy share common risk factors and biomarkers. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:71-77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.040.
76. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020;42:545-557. doi: 10.1007/s00281-020-00806-z.
77. Barbosa GSB, Câmara NOS, Ledesma FL, Duarte Neto AN, Dias CB. Vascular injury in glomerulopathies: the role of the endothelium. *Front Nephrol*. 2024 Dec 23;4:1396588. doi: 10.3389/fneph.2024.1396588.
78. Barzkar F, Myint PK, Kwok CS, Metcalf AK, Potter JF, Baradaran HR. Prevalence of orthostatic hypertension and its association with cerebrovascular

- diagnoses in patients with suspected TIA and minor stroke. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Apr 9;22(1):161. doi: 10.1186/s12872-022-02600-1.
79. Bauer AM, Bain MD, Rasmussen PA. Chronic Cerebral Ischemia: Where "Evidence-Based Medicine" Fails Patients. *World Neurosurg.* 2015 Sep;84(3):714-8. doi: 10.1016/j.wneu.2015.04.049.
80. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology.* 2019;65(2):106-119. doi: 10.1159/000490349.
81. Bhol NK, Bhanjadeo MM, Singh AK, Dash UC, Ojha RR, Majhi S, et al. The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomed Pharmacother.* 2024;178:117177. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117177.
82. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II. Clinical Science.* Ed. JR Harris, VI Korolchuk. Singapore : Springer, 2019. 499 p. (Subcellular Biochemistry). doi: [10.1007/978-981-13-3681-2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2).
83. Biose IJ, Chastain WH, Solch-Ottaiano RJ, Grayson VS, Wang H, Banerjee S, Bix GJ. The Effects of Physical Activity on Experimental Models of Vascular Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Neurosci.* 2024 Jul;31(3):204-224. doi: 10.1177/09727531231192759.
84. Boraschi D. What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin-1 Across Evolution. *Front Immunol.* 2022 Apr 6;13:872155. doi: 10.3389/fimmu.2022.872155.
85. Bradley CP, Berry C. Microvascular arterial disease of the brain and the heart: a shared pathogenesis. *QJM.* 2023 Oct 23;116(10):829-834. doi: 10.1093/qjmed/hcad158.
86. Bradley CP, Orchard V, Sykes RA, McKinley G, McConnachie A, Donnelly P, et al. Heart-brain microvascular MRI study: protocol for a multicentre, observational, cohort study in the UK assessing associations between small vessel disease of the heart and brain. *BMJ Open.* 2024 Dec 20;14(12):e088372. doi: 10.1136/bmjopen-2024-088372.

87. Braun M, Iliff JJ. The impact of neurovascular, blood-brain barrier, and glymphatic dysfunction in neurodegenerative and metabolic diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2020;154:413-436. doi: 10.1016/bs.irn.2020.02.006.
88. Brezzo G, Simpson J, Ameen-Ali KE, Berwick J, Martin C. Acute effects of systemic inflammation upon the neuro-glial-vascular unit and cerebrovascular function. *Brain Behav Immun Health.* 2020 May;5:100074. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100074.
89. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2017 Dec 1;248:382-388. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.106.
90. Bushnell C, Kernan WN, Sharrief AZ, Chaturvedi S, Cole JW, Cornwell III WK, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* [2024;55:e344–e424](#). doi: 10.1161/STR.0000000000000475.
91. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke.* 2022 May;53(5):1473-1486. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.036946.
92. Castellanos-Molina A, Bretheau F, Boisvert A, Bélanger D, Lacroix S. Constitutive DAMPs in CNS injury: From preclinical insights to clinical perspectives. *Brain Behav Immun.* 2024 Nov;122:583-595. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.047.
93. Catană MG, Popențiu IA, Văleanu M, Roman-Filip C, Mihăilă RG. IL-1 Beta-A Biomarker for Ischemic Stroke Prognosis and Atherosclerotic Lesions of the Internal Carotid Artery. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 8;59(10):1790. doi: 10.3390/medicina59101790.
94. Cechetti F, Worm PV, Pereira LO, Siqueira IR, A Netto C. The modified 2VO ischemia protocol causes cognitive impairment similar to that induced by the standard method, but with a better survival rate. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Dec;43(12):1178-83. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500124.

95. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018 May;15:490-503. doi: 10.1016/j.redox.2018.01.008.
96. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) [Internet]. 1999 December 1 [cited 2025 March 8]. Available from: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treatynum=164>
97. Coveney S, Murphy S, Belton O, et al. Inflammatory cytokines, high-sensitivity C-reactive protein, and risk of one-year vascular events, death, and poor functional outcome after stroke and transient ischemic attack. *Int J Stroke.* 2022;17(2):163-171. doi: 10.1177/1747493021995595.
98. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35. doi: 10.1159/000521288.
99. Chaturvedi S, Malik MY, Rashid M, Singh S, Tiwari V, Gupta P, et al. Mechanistic exploration of quercetin against metronidazole induced neurotoxicity in rats: Possible role of nitric oxide isoforms and inflammatory cytokines. *Neurotoxicology.* 2020 Jul;79:1-10. doi: 10.1016/j.neuro.2020.03.002.
100. Chelluboina B, Klopfenstein JD, Pinson DM, Wang DZ, Vemuganti R, Veeravalli KK. Matrix Metalloproteinase-12 Induces Blood-Brain Barrier Damage After Focal Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2015 Dec;46(12):3523-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011031.
101. Chen W, Zhang HT, Qin SC. Neuroprotective Effects of Molecular Hydrogen: A Critical Review. *Neurosci Bull.* 2021 Mar;37(3):389-404. doi: 10.1007/s12264-020-00597-1.
102. Chen X, Kang R, Tang D. Ferroptosis by Lipid Peroxidation: The Tip of the Iceberg? *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 25;9:646890. doi: 10.3389/fcell.2021.646890.

- 103.Chen X, Pang X, Yeo AJ, Xie S, Xiang M, Shi B, Yu G, Li C. The Molecular Mechanisms of Ferroptosis and Its Role in Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Front Cell Neurosci.* 2022 May 19;16:889765. doi: 10.3389/fncel.2022.889765.
- 104.Chen X, Zhang J, Song Y, et al. Deficiency of anti-inflammatory cytokine IL-4 leads to neural hyperexcitability and aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(9):1634-1645. doi: 10.1016/j.apsb.2020.05.002.
- 105.Cheng X, Potenza DM, Brenna A, Ajalbert G, Yang Z, Ming XF. Aging Increases Hypoxia-Induced Endothelial Permeability and Blood-Brain Barrier Dysfunction by Upregulating Arginase-II. *Aging Dis.* 2024 Jan 17;15(6):2710-5415. doi: 10.14336/AD.2023.1225.
- 106.Chi CH, Huang YY, Ye SZ, et al. Interleukin-10 level is associated with post-stroke depression in acute ischaemic stroke patients. *J Affect Disord.* 2021;293:254-260. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.037.
- 107.Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. *Adv Clin Exp Med.* 2021 Mar;30(3):349-356. doi: 10.17219/acem/131216.
- 108.Christie IN, Theparambil SM, Braga A, Doronin M, Hosford PS, Brazhe A, et al. Astrocytes produce nitric oxide via nitrite reduction in mitochondria to regulate cerebral blood flow during brain hypoxia. *Cell Rep.* 2023 Dec 26;42(12):113514. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113514.
- 109.Custodero C, Ciavarella A, Panza F, et al. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *GeroScience.* 2022;44(3):1373-1392. doi: 10.1007/s11357-022-00556-w.
110. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):I-II. doi: 10.1177/23969873221100032.

111. De Andrade FPPV, de Freitas SMSF, Giangardi VF, Banjai RM, Alouche SR. Aiming Movement After Stroke: Do Time-Since-Injury and Impairment Severity Influence Ipsilateral Performance? *Percept Mot Skills*. 2023 Oct;130(5):2069-2086. doi: 10.1177/00315125231189339.
112. De Picker LJ, Morrens M, Branchi I, Haarman BCM, Terada T, Kang MS, et al. TSPO PET brain inflammation imaging: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies. *Brain Behav Immun*. 2023 Oct;113:415-431. doi: 10.1016/j.bbi.2023.07.023.
113. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi: 10.1111/imr.12621.
114. Di Giovanni G, Grandi LC, Fedele E, Orban G, Salvadè A, Song W, et al. Acute and Chronic Dopaminergic Depletion Differently Affect Motor Thalamic Function. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 15;21(8):2734. doi: 10.3390/ijms21082734.
115. Di Nicolantonio JJ, O'Keefe J. Low-grade metabolic acidosis as a driver of chronic disease: a 21st century public health crisis. *Open Heart*. 2021 Oct;8(2):e001730. doi: 10.1136/openhrt-2021-001730.
116. Directive of the European Parliament and of the Council 2001/20/EC. On the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use [Internet]. 2001 April 4 [cited 2025 March 8]. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj>
117. Dithmer S, Blasig IE, Fraser PA, Qin Z, Haseloff RF. The Basic Requirement of Tight Junction Proteins in Blood-Brain Barrier Function and Their Role in Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2024 May 21;25(11):5601. doi: 10.3390/ijms25115601.
118. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):602-618. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X.

119. Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries. *J Clin Invest*. 2024 May 15;134(10):e172841. doi: 10.1172/JCI172841.
120. Dutta S, Singhal AK, Suryan V, Chandra NC. Obesity: An Impact with Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2024 Apr;39(2):168-178. doi: 10.1007/s12291-023-01157-w.
121. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(5):523-31. doi:10.1586/14737175.2015.1035712.
122. Easton AS. Regulation of permeability across the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol*. 2012;763:1-19. doi: 10.1007/978-1-4614-4711-5\_1.
123. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune axes of the blood-brainbarriers and blood-brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):278-314. doi: 10.1124/pr.117.014647.
124. Esposito G, Kaku Y, Sebök M, Regli L, Tsukahara T. (eds). Trends in the Treatment of Cerebrovascular Diseases. *EJCVC 2022. Acta Neurochirurgica Supplement*, vol 136. Springer, Cham. doi: [10.1007/978-3-031-89844-0\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-031-89844-0_15).
125. European Stroke Organisation (ESO) and European Academy of Neurology (EAN) Joint Stroke Guidelines Committee. ESO-EAN guidelines for the management of acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021 Apr;28(4):1193-1247.
126. Evans LE, Taylor JL, Smith CJ, Pritchard HAT, Greenstein AS, Allan SM. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22;117(13):2575-2588. doi: 10.1093/cvr/cvab284.
127. Farrer TJ, Bigler ED, Tsui-Caldwell YHW, Abildskov TJ, Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA. Scheltens ratings, clinical white matter hyperintensities and executive functioning in the Cache County Memory Study. *Appl Neuropsychol Adult*. 2025 Sep-Oct;32(5):1462-1468. doi: 10.1080/23279095.2023.2287140.

- 128.Fatar M, Stroick M, Griebe M, Hennerici M. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(3):141-51. doi: 10.1159/000087197.
- 129.Federau C. Clinical Interpretation of Intravoxel Incoherent Motion Perfusion Imaging in the Brain. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2024 Feb;32(1):85-92. doi: 10.1016/j.mric.2023.07.002.
- 130.Feigin VL, Abadzhobir AA, Abate KKh, et al. Global, regional and national burdens of neurological disorders 1990–2015: a systematic analysis to study the 2015 Global Burden of Disease. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- 131.Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke.* 2025;20(2):132-144. doi: 10.1177/17474930241308142.
- 132.Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
- 133.Fringuello A, Tatman PD, Wroblewski T, Thompson JA, Yu X, Lillehei KO, Kowalski RG, Graner MW. Cytokine-Laden Extracellular Vesicles Predict Patient Prognosis after Cerebrovascular Accident. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 22;22(15):7847. doi: 10.3390/ijms22157847.
- 134.Fu X, Lu H, Gao M, Li P, He Y, He Y, et al. Nitric oxide in the cardio-cerebrovascular system: Source, regulation and application. *Nitric Oxide.* 2024 Nov 1;152:48-57. doi: 10.1016/j.niox.2024.09.005. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39299647.
- 135.Gaebel W, Riesbeck M, Zielasek J, Kerst A, Meisenzahl-Lechner E, Köllner V, et al. Internetbasierte Untersuchungen zur diagnostischen Klassifikation und Kodierung psychischer Störungen im Vergleich von ICD-11 und ICD-10 [Web-based field studies on diagnostic classification and code assignment of mental

- disorders: comparison of ICD-11 and ICD-10]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 Mar;86(3):163-171. German. doi: 10.1055/s-0044-100508.
136. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1655-62. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71527-5.
137. Galea J, Brough D. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. *J Inflamm Res*. 2013 Aug 20;6:121-8. doi: 10.2147/JIR.S35629.
138. Galvez-Cancino F, Navarrete M, Beattie G, Puccio S, Conde-Gallastegi E, Foster K, et al. Regulatory T cell depletion promotes myeloid cell activation and glioblastoma response to anti-PD1 and tumor-targeting antibodies. *Immunity*. 2025 May 13;58(5):1236-1253.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2025.03.021.
139. Gao Y, Li D, Lin J, Thomas AM, Miao J, Chen D, Li S, Chu C. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Aging Neurosci*. 2022 Aug 12;14:961661. doi: 10.3389/fnagi.2022.961661.
140. Gao Y, Liu K, Zhu J. Glymphatic system: an emerging therapeutic approach for neurological disorders. *Front Mol Neurosci*. 2023 Jul 6;16:1138769. doi: 10.3389/fnmol.2023.1138769.
141. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, et al. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries. *Front Neurol*. 2017;8:244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244.
142. Gianazza E, Brioschi M, Fernandez AM, Banfi C. Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox Biol*. 2019 May;23:101119. doi: 10.1016/j.redox.2019.101119.
143. Girard S, Murray KN, Rothwell NJ, Metz GA, Allan SM. Long-term functional recovery and compensation after cerebral ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 2014 Aug 15;270(100):18-28. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.008.
144. Glass Umfleet L, Pommy J, Cohen AD, Allen M, Obarski S, Mason L, et al. Decreased Cerebrovascular Reactivity in Mild Cognitive Impairment Phenotypes. *J Alzheimers Dis*. 2023;94(4):1503-1513. doi: 10.3233/JAD-221156.

145. Global Health Ethics [Internet]. [cited 2025 March 8]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/ethics-and-health>
146. Gonçalves JC, Rosa B, Cotter J. Small bowel vasculitis? what a gastroenterologist should know – from diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2025 May 1;41(3):132-138. doi: 10.1097/MOG.0000000000001087.
147. Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol.* 2023 Jul 7;14:1213448. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213448.
148. Good Clinical Practice [Internet]. [cited 2025 March 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice>
149. Gouriou Y, Alam MR, Harhous Z, et al. ANT2-mediated import of ATP into mitochondria protects against hypoxia lethal injury. *Cells.* 2020;9(12):2542. doi: 10.3390/cells9122542.
150. Grajauskas LA, Guo H, D'Arcy RCN, Song X. Toward MRI-based whole-brain health assessment: The brain atrophy and lesion index (BALI). *Aging Med (Milton).* 2018 Apr 26;1(1):55-63. doi: 10.1002/agm2.12014.
151. Greenwood J, Heasman SJ, Alvarez J, et al. Leukocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011;37(1):24-39. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01140.x.
152. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract.* 2020 Jun 16;2:17. doi: 10.1186/s42466-020-00060-6.
153. Grobe-Einsler M, Amin AT, Faber J, Völkel H, Synofzik M, Klockgether T. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA): Development of a Training Tool and Certification Program. *Cerebellum.* 2024 Jun;23(3):877-880. doi: 10.1007/s12311-023-01543-3.

154. Groff H, Yousfani S, Pantoja-Ruiz C, Douiri A, Bhalla A, Wolfe C, Marshall IJ. A systematic review of the incidence and outcomes of ICD-11 defined stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024 Aug;33(8):107784. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107784.
155. Gu Y, Gutierrez J, Meier IB, Guzman VA, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, Mayeux R. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Nov 14;6(1):e521. doi: 10.1212/NXI.0000000000000521.
156. Guła Z, Łosińska K, Kuzmiersz P, Strach M, Nowakowski J, Biedroń G, et al. A comparison of comorbidities and their risk factors prevalence across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis with focus on cardiovascular diseases: data from a single center real-world cohort. *Rheumatol Int.* 2024 Dec;44(12):2817-2828. doi: 10.1007/s00296-024-05740-z.
157. Gulati K., Guhatakurta S., Joshi J. et al. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview. *MOJ Immunol.* 2016;4(2):00121. doi:10.15406/moji.2016.04.00121.
158. Gunda ST, Yip JH, Ng VT, Chen Z, Han X, Chen X, Pang MY, Ying MT. The Diagnostic Accuracy of Transcranial Color-Coded Doppler Ultrasound Technique in Stratifying Intracranial Cerebral Artery Stenoses in Cerebrovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024 Mar 5;13(5):1507. doi: 10.3390/jcm13051507.
159. Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418774254. doi: 10.1177/1756286418774254.
160. Gychka SG, Shults NV, Nikolaienko SI, Marcocci L, Sariipek NE, Rybka V, et al. Vasa Vasorum Lumen Narrowing in Brain Vascular Hyalinosis in Systemic Hypertension Patients Who Died of Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9611. doi: 10.3390/ijms21249611.
161. Hakim AM. Small Vessel Disease. *Front Neurol.* 2019 Sep 24;10:1020. doi: 10.3389/fneur.2019.01020.

- 162.Hanna RM, Ferrey A, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Renal-Cerebral Pathophysiology: The Interplay Between Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Sep;30(9):105461. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105461.
- 163.Hambali A, Kumar J, Hashim NFM, et al. Hypoxia-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Potential Neuroprotective Effects of *Centella asiatica*. *Front Physiol.* 2021;12:712317. doi: 10.3389/fphys.2021.712317.
- 164.Hansra GK, Jayasena T, Hosoki S, Poljak A, Lam BCP, Rust R, et al. Fluid biomarkers of the neurovascular unit in cerebrovascular disease and vascular cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2024 Feb 23;6:100216. doi: 10.1016/j.cccb.2024.100216.
- 165.Haselbach D, Renggli A, Carda S, Croquelois A. Determinants of neurological functional recovery potential after stroke in young adults. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2014 Apr 17;4(1):77-83. doi: 10.1159/000360218.
- 166.Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun.* 2019;10:5816. doi: 10.1038/s41467-019-13812-z.
- 167.Hayden MR. Brain endothelial cell activation and dysfunction associate with and contribute to the development of enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Histol Histopathol.* 2024 Dec;39(12):1565-1586. doi: 10.14670/HH-18-792.
- 168.Heart and Stroke Foundation of Canada. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Stroke Management, 7th Edition Practice Guidelines Update, 2022. *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2022 Dec;51(1):1-94.
- 169.Heiss WD. PET imaging in ischemic cerebrovascular disease: current status and future directions. *Neurosci Bull.* 2014 Oct;30(5):713-32. doi: 10.1007/s12264-014-1463-y.

170. Hoiland RL, Caldwell HG, Howe CA, Nowak-Flück D, Stacey BS, Bailey DM, et al. Nitric oxide is fundamental to neurovascular coupling in humans. *J Physiol*. 2020 Nov;598(21):4927-4939. doi: 10.1113/JP280162.
171. Holm H, Gundersen V, Dietrichs E. Vascular parkinsonism. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2023 May 4;143(7). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.22.0539.
172. Hong H, Tozer DJ, Markus HS. Relationship of Perivascular Space Markers With Incident Dementia in Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2024 Apr;55(4):1032-1040. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045857.
173. Højstrup S, Hansen KW, Talleruphuus U, Marner L, Galatius S, Rauf M, et al. Coronary Microvascular Disease Assessed by 82-Rubidium Positron Emission Tomography Myocardial Perfusion Imaging Is Associated With Small Vessel Disease of the Kidney and Brain. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 20;12(12):e028767. doi: 10.1161/JAHA.122.028767.
174. Hu PW, Chen CK, Hsiao YH, Weng CY, Lee YC, Su KC, et al. Correlations between blood vessel distribution, lung function and structural change in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2024 Nov;29(11):962-968. doi: 10.1111/resp.14811.
175. Huang Y, Wang S, Cai C, Huang X, Chen Y, Wu X, et al. Retinal vascular density as a potential biomarker of diabetic cerebral small vessel disease. *Diabetes Obes Metab*. 2024 May;26(5):1789-1798. doi: 10.1111/dom.15492.
176. Hurst DA, Sohrabji F. Interleukin-2 Mediated Expansion of T-Regulatory Cells as an Ischemic Stroke Therapy. *Stroke*. 2024;55(6):e159-e160. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.047357341.
177. Hwang IK, Yoo KY, Kim DW, et al. Transient ischemia-induced changes of interleukin-2 and its receptor beta immunoreactivity and levels in the gerbil hippocampal CA1 region. *Brain Res*. 2006;1106(1):197-204. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.098.

178. ICD 10. Cerebrovascular disease. Available from: <https://www.icd10data.com%2FICD10CM%2FCodes%2FI00-I99%2FI60-I69&usg=AOvVaw2DORgQOTSXtWZrMEqhBUvI&opi=89978449>
179. ICD 11. Available from: <https://icd.who.int/en>
180. Ishikawa H, Shindo A, Mizutani A, Tomimoto H, Lo EH, Arai K. A brief overview of a mouse model of cerebral hypoperfusion by bilateral carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023 Nov;43(2\_suppl):18-36. doi: 10.1177/0271678X231154597.
181. Iyer SSR, Radhakrishnan NS, Roohipourmoallai R, Guerin CM, Maylath JS, Garson N. Chronic ocular small vessel disease: An overview of diabetic retinopathy and its relationship with cardiovascular health. *Am Heart J Plus.* 2023 Feb 9;29:100270. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100270.
182. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, Lindberg O, Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology.* 2018 Aug 28;91(9):e867-e877. doi: 10.1212/WNL.0000000000006082.
183. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):142. doi:10.1186/s12974-019-1516-2.
184. Jha MK, Park DH, Kook H, Lee IK, Lee WH, Suk K. Metabolic Control of Glia-Mediated Neuroinflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(4):387-402. doi: 10.2174/1567205013666151116124755.
185. Joaquim LS, Danielski LG, Bonfante S, Biehl E, Mathias K, Denicol T, et al. NLRP3 inflammasome activation increases brain oxidative stress after transient global cerebral ischemia in rats. *Int J Neurosci.* 2023 Apr;133(4):375-388. doi: 10.1080/00207454.2021.1922402.
186. Jose J, James J. An MRI Based Ischemic Stroke Classification – A Mechanism Oriented Approach. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Nov-Dec;25(6):1019-1028. doi: 10.4103/aian.aian\_365\_22.

187. Jové M, Pradas I, Dominguez-Gonzalez M, Ferrer I, Pamplona R. Lipids and lipoxidation in human brain aging. Mitochondrial ATP-synthase as a key lipoxidation target. *Redox Biol.* 2019 May;23:101082. doi: 10.1016/j.redox.2018.101082.
188. Jurcau A, Ardelean IA. Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke. *J. Integr. Neurosci.* 2021;20:727-744. doi: 10.31083/j.jin2003078.
189. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):14. doi: 10.3390/ijms23010014.
190. Juttukonda MR, Donahue MJ. Neuroimaging of vascular reserve in patients with cerebrovascular diseases. *Neuroimage.* 2019 Feb 15;187:192-208. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.015.
191. Kabba JA, Xu Y, Christian H, et al. Microglia: housekeeper of the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38:53-71. doi: 10.1007/s10571-017-0504-2.
192. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17:69. doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
193. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, et al. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regener.* 2019;39:12. doi: [10.1186/s41232-019-0101-5](https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5).
194. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.
195. Karpouzas GA, Husni ME. Cardiovascular Comorbidities in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Feb;49(1):xv-xvi. doi: 10.1016/j.rdc.2022.09.001. PMID: 36424031.
196. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Cerebrovascular Endothelial Dysfunction: Role of BACE1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 Aug;44(8):1737-1747. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320798.

197. Kelly MA, Singh J, Balabanov A, Wadina A, Dasovic B. Challenging Cases in Cerebrovascular Disease. *Semin Neurol*. 2022 Dec;42(6):758-766. doi: 10.1055/a-1985-7000.
198. Khalili N, Wang R, Garg T, Ahmed A, Hoseinyazdi M, Sair HI, et al. Clinical application of brain perfusion imaging in detecting stroke mimics: A review. *J Neuroimaging*. 2023 Jan;33(1):44-57. doi: 10.1111/jon.13061.
199. Khanna A, Kahle KT, Walcott BP, et al. Disruption of ionic homeostasis in the neuroglial vascular link underlies the pathogenesis of ischemic cerebral edema. *Translated by Stroke Res*. 2014;5(1):3-16. doi: 10.1007 /s12975-013-0307-9.
200. Kılıç AT, Bora R, Toprak B. IL-4 and IL-13 in Cardiovascular Disease: From Immune Modulation to Therapeutic Possibilities – A Narrative Review. *J Inflamm Res*. 2025;18:10669-10679. doi: 10.2147/JIR.S531346.
201. Kim SY, Cheon J. Senescence-associated microvascular endothelial dysfunction: A focus on the blood-brain and blood-retinal barriers. *Ageing Res Rev*. 2024 Sep;100:102446. doi: 10.1016/j.arr.2024.102446.
202. Kimura S, Iwata M, Takase H, Lo EH, Arai K. Oxidative stress and chronic cerebral hypoperfusion: An overview from preclinical rodent models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2025 Mar;45(3):381-395. doi: 10.1177/0271678X241305899.
203. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 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;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
204. Klymenko M. Progress and prospects in research on low-grade diffuse chronic inflammation: A literature review. *Ukr J Med Biol Sport*. 2025;10(1):16-29. doi: 10.63341/ujmbs/1.2025.16.
205. Kohagura K, Zamami R, Oshiro N, Shinzato Y, Uesugi N. Heterogeneous afferent arteriopathy: a key concept for understanding blood pressure-dependent renal damage. *Hypertens Res*. 2024 Dec;47(12):3383-3396. doi: 10.1038/s41440-024-01916-z.

- 206.Konsman JP. Cytokines in the Brain and Neuroinflammation: We Didn't Starve the Fire! *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Jan 25;15(2):140. doi: 10.3390/ph15020140.
- 207.Kövari E, Herrmann FR, Gold G, Hof PR, Charidimou A. Association of cortical microinfarcts and cerebral small vessel pathology in the ageing brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 Oct;43(6):505-513. doi: 10.1111/nan.12366.
- 208.Kumar A, Misra S, Yadav AK, Sagar R, Verma B, Grover A, Prasad K. Role of glial fibrillary acidic protein as a biomarker in differentiating intracerebral haemorrhage from ischaemic stroke and stroke mimics: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2020 Feb;25(1):1-8. doi: 10.1080/1354750X.2019.1691657.
- 209.Kumar V, Gill KD. *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide*. Singapore : Springer, 2018. 175 p. doi: [10.1007/978-981-10-8186-6](https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6).
- 210.Kumari S, Dhapola R, Sharma P, Nagar P, Medhi B, Hari Krishna Reddy D. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024 Aug;78:105-119. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.06.002.
- 211.Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, et al. The high costs of low-grade inflammation: persistent fatigue as a consequence of reduced cellular energy availability and non-adaptive energy expenditure. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:78.doi: 10.3389/fnbeh.2018.00078.
- 212.Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation –target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. 2019;137:693-714. doi:10.1007/s00401-018-1930-z.
- 213.Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2).doi: 10.26402/jpp.2019.2.04.
- 214.Lee CH, Sapkota A, Gaire BP, Choi JW. NLRP3 Inflammasome Activation Is Involved in LPA<sub>1</sub>-Mediated Brain Injury after Transient Focal Cerebral Ischemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8595. doi: 10.3390/ijms21228595.

215. Lei LY, Chew DS, Raj SR. Differential diagnosis of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2020 Nov;228:102713. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102713.
216. Lei Y, Zhang X, Ni W, Gao C, Li Y, Yang H, et al. Application of individual brain connectome in chronic ischemia: mapping symptoms before and after reperfusion. *Med Comm*. 2024 Jun 2;5(6):e585. doi: 10.1002/mco2.585.
217. Li B, Concepcion K, Meng X, et al. Brain-immune interactions in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Prog Neurobiol*. 2017;159:50-68. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.006.
218. Li L, Scott CA, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century. Population-based study and systematic review. *Stroke*. 2020;51:1372-1380. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028484.
219. Li S. Stroke Recovery Is a Journey: Prediction and Potentials of Motor Recovery after a Stroke from a Practical Perspective. *Life (Basel)*. 2023 Oct 15;13(10):2061. doi: 10.3390/life13102061.
220. Li Y, Wang L, Zhong J, Xu H, Han Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Zuo C, Jiang J. Impaired glymphatic function as a biomarker for subjective cognitive decline: An exploratory dual cohort study. *Alzheimers Dement*. 2024 Sep;20(9):6542-6555. doi: 10.1002/alz.14149.
221. Liang QJ, Jiang M, Wang XH, et al. Pre-existing interleukin 10 in cerebral arteries attenuates subsequent brain injury caused by ischemia/reperfusion. *IUBMB Life*. 2015;67(9):710-719. doi: 10.1002/iub.1429.
222. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol*. 2021 Mar 26;116(1):23. doi: 10.1007/s00395-021-00863-x.
223. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):583-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015.

- 224.Lin B, Leong YY, Mohamad M. DTI-ALPS index as a predictor of glymphatic system dysfunction in cerebral infarction. *Am J Transl Res*. 2025 Jun 15;17(6):4306-4314. doi: 10.62347/ANQP2661.
- 225.Lindbergh CA, Casaletto KB, Staffaroni AM, Elahi F, Walters SM, You M, et al. Systemic Tumor Necrosis Factor-Alpha Trajectories Relate to Brain Health in Typically Aging Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Jul 13;75(8):1558-1565. doi: 10.1093/gerona/glz209.
- 226.Liu X, Hao J, Yao E, Cao J, Zheng X, Yao D, et al. Polyunsaturated fatty acid supplement alleviates depression-incident cognitive dysfunction by protecting the cerebrovascular and glymphatic systems. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:357-370. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.022.
- 227.Liu X, Liu J, Zhao S, et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia. *Stroke*. 2016;47(2):498-504. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012079.
- 228.Liy PM, Puzi NNA, Jose S, Vidyadaran S. Nitric oxide modulation in neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021 Nov;246(22):2399-2406. doi: 10.1177/1535370221997052.
- 229.Lopez-Castejon G, Brow D. Understanding the mechanism of secretion of IL-1 $\beta$ . *Growth Factor Cytokine Rev*. 2011;22 (4):189-95. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.
- 230.Loyal MS, Numbers K, Reppermund S, Brodaty H, Sachdev PS, Mewton L, Jiang J, Lam BCP. Longitudinal associations between late-life depression, cerebrovascular disease and cognition. *J Affect Disord*. 2025 May 1;376:59-67. doi: 10.1016/j.jad.2025.01.147.
- 231.Maes M, Brinholi FF, Michelin AP, Matsumoto AK, de Oliveira Semeão L, Almulla AF, et al. In Mild and Moderate Acute Ischemic Stroke, Increased Lipid Peroxidation and Lowered Antioxidant Defenses Are Strongly Associated with Disabilities and Final Stroke Core Volume. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 12;12(1):188. doi: 10.3390/antiox12010188.

- 232.Magouni M, Astrakas LG, Elbach S, Tzika AA. Integrated neuroimaging and robotic rehabilitation in chronic stroke: Neural correlates and predictors of motor recovery. *Exp Ther Med*. 2025 Jul 28;30(4):182. doi: 10.3892/etm.2025.12932.
- 233.Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. doi: 10.3390/ijms21186454
- 234.Manani MS, Virzi GM, Clementi A, et al. Pro-inflammatory cytokines: a possible relationship with dialytic adequacy and serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):153. doi: 10.1093/ckj/sfv137.
- 235.Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020 Jun;27(6):909-927. doi: 10.1111/ene.14183.
- 236.Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis –Review Article. *J Med Life*. 2015 Jul-Sep;8(3):266-71. PMID: 26351525; PMCID: PMC4556904.
- 237.Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke*. 2023 Jan;18(1):4-14. doi: 10.1177/17474930221144911.
- 238.Markus HS, Joutel A. The pathogenesis of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment. *Physiol Rev*. 2025 Jul 1;105(3):1075-1171. doi: 10.1152/physrev.00028.2024.
- 239.Martínez-Miguel P, Albalade M, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, de Sequera P, Bouarich H, et al. Effective glutamate clearance from the systemic circulation by hemodialysis: Potential relevance for cerebral ischemia management. *Artif Organs*. 2021 Oct;45(10):1183-1188. doi: 10.1111/aor.13933.
- 240.McDermott MM, Kim-Shapiro DB, Allen JD. Nitric oxide based therapies for peripheral artery disease: Evidence and opportunities. *Nitric Oxide*. 2025 Oct;158:1-3. doi: 10.1016/j.niox.2025.05.002.

241. Meeker RB, Williams K, Killebrew DA, et al. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adhes Migr*. 2012; 6(5):390-6. doi: 10.4161/cam.21054.
242. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91:153712. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153712.
243. Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Aug 10;131(17):2257-2274. doi: 10.1042/CS20160381.
244. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci*. 2020 Jul;43(7):458-466. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.003.
245. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093.
246. Mitchell EJ, Dewar D, Maxwell DJ. Is Remodelling of Corticospinal Tract Terminations Originating in the Intact Hemisphere Associated with Recovery following Transient Ischaemic Stroke in the Rat? *PLoS One*. 2016 Mar 25;11(3):e0152176. doi: 10.1371/journal.pone.0152176.
247. Monteduro AG, Rizzato S, Caragnano G, Trapani A, Giannelli G, Maruccio G. Organs-on-chips technologies – A guide from disease models to opportunities for drug development. *Biosens Bioelectron*. 2023 Jul 1;231:115271. doi: 10.1016/j.bios.2023.115271.
248. Mun KT, Hinman JD. Inflammation and the Link to Vascular Brain Health: Timing Is Brain. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):427-436. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.032613.
249. Nakagawa T, Hasebe N. Pathophysiology of Cerebro-Cardio-Renal Continuum in Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;9(22):S157. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.07.035.
250. Nakaya M, Kamagata K, Takabayashi K, Andica C, Uchida W, Hagiwara A, et al. Magnetic resonance imaging indices for early Alzheimer's disease detection:

- Brain clearance markers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2025 Aug;45(8):1558-1568. doi: 10.1177/0271678X251321305.
251. Nash PS, Fandler-Höfler S, Ambler G, Zhang W, Ozkan H, Locatelli M, et al. Associations of Cerebral Small Vessel Disease and Chronic Kidney Disease in Patients With Acute Intracerebral Hemorrhage: A Cross-Sectional Study. *Neurology.* 2024 Jul 23;103(2):e209540. doi: 10.1212/WNL.0000000000209540.
252. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. NICE guideline NG128. Published: 01 May 2019. Last updated: 13 April 2022. Last reviewed: 26 March 2025. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128>
253. Naveed M, Zhou QG, Han F. Cerebrovascular inflammation: A critical trigger for neurovascular injury? *Neurochem Int.* 2019 Jun;126:165-177. doi: 10.1016/j.neuint.2019.03.011.
254. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020 Oct 2;370(6512):50-56. doi: 10.1126/science.abb8739.
255. Nemali A, Bernal J, Yakupov R, Singh D, Dyrba M, Incesoy EI, et al. SMAS: Structural MRI-based AD Score using Bayesian supervised VAE. *Comput Biol Med.* 2025 Sep;196(Pt C):110829. doi: 10.1016/j.compbimed.2025.110829.
256. Nitric Oxide: From Research to Therapeutics. Ed. Ray A, Gulati K. Springer, 2023. 470 p.
257. Olma M. C., Röther J., Grau A., Kurth T. et al. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2. S2k-Leitlinie : Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), 2022. 118 S. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinie/184>.
258. Panara V, Chiacchiaretta P, Rapino M, Maruotti V, Parenti M, Piccirilli E, Pizzi AD, Caulo M. Dynamic susceptibility MR perfusion imaging of the brain: not a question of contrast agent molarity. *Neuroradiology.* 2022 Apr;64(4):685-692. doi: 10.1007/s00234-021-02807-7.

- 259.Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459143/>
- 260.Paradise MB, Shepherd CE, Wen W, Sachdev PS. Neuroimaging and neuropathology indices of cerebrovascular disease burden: A systematic review. *Neurology*. 2018 Aug 14;91(7):310-320. doi: 10.1212/WNL.0000000000005997.
- 261.Patilas C, Varsamos I, Galanis A, Vavourakis M, Zachariou D, Marouglkianis V, et al. The Role of Interleukin-10 in the Pathogenesis and Treatment of a Spinal Cord Injury. *Diagnostics*. 2024;14(2):151. doi: 10.3390/diagnostics14020151.
- 262.Peet A, Lieberman MA. Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2022. 1136 p.
- 263.Pei G, Chen L, Wang Y, He C, Fu C, Wei Q. Role of miR-182 in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023 May 9;11:1181515. doi: 10.3389/fcell.2023.1181515.
- 264.Pekny M, Wilhelmsson U, Stokowska A, Tatlisumak T, Jood K, Pekna M. Neurofilament Light Chain (NfL) in Blood-A Biomarker Predicting Unfavourable Outcome in the Acute Phase and Improvement in the Late Phase after Stroke. *Cells*. 2021 Jun 18;10(6):1537. doi: 10.3390/cells10061537.
- 265.Petersen NH, Sheth KN, Jha RM. Precision Medicine in Neurocritical Care for Cerebrovascular Disease Cases. *Stroke*. 2023 May;54(5):1392-1402. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.036402.
- 266.Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116.
- 267.Poh L, Sim WL, Jo DG, et al.The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):4. doi: 10.1186/s13024-021-00506-8.
- 268.Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis UP, Becker K, et al. 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 Mar;50(3):e344–418.
- 269.Prajapat SK, Maharana KC, Singh S. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of endothelial dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 2024 Aug;479(8):1999-2016. doi: 10.1007/s11010-023-04835-8.
- 270.Primer on Cerebrovascular Diseases. Ed. by Caplan LR, Biller J, Leary MC, Lo EH, Thomas AJ. Elsevier, 2017. 968 p.
- 271.Rajeev V, Chai YL, Poh L, Selvaraji S, Fann DY, Jo DG, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023 Jun 12;11(1):93. doi: 10.1186/s40478-023-01590-1.
- 272.Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, DeSilva TM, Lai MKP, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics*. 2022 Jan 16;12(4):1639-1658. doi: 10.7150/thno.68304.
- 273.Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
- 274.Ratcliffe LN, Hale AC, McDonald T, Hewitt KC, Nguyen CM, Spencer RJ, Loring DW. The Montreal Cognitive Assessment: Norms and Reliable Change Indices for Standard and MoCA-22 Administrations. *Arch Clin Neuropsychol*. 2024 Aug 24;39(6):747-765. doi: 10.1093/arclin/acae013.
- 275.Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020 Nov 17;10(11):868. doi: 10.3390/brainsci10110868.
- 276.Renwick K. Cerebrovascular Disease as a Cause of Dizziness. *Am Fam Physician*. 2018 Jun 1;97(11):703. PMID: 30215944.
- 277.Rodrigues GD, Gurgel JL, Dos Santos Galdino I, da Nóbrega ACL, da Silva Soares PP. Respiratory pump contributions in cerebrovascular and postural control

- responses during orthostatic stress in older women. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Apr;275:103384. doi: 10.1016/j.resp.2020.103384.
- 278.Ronnback C, Hansson E. The importance and control of low-grade inflammation due to damage of cellular barrier systems that may lead to systemic inflammation. *Front. Neurol.* 2019;10:533. doi: 10.3389/fneur.2019.00533.
- 279.Saengjaroenatham C, Supornsilpchai W, Ji-Au W, Srikiatkachorn A, Maneesri-le Grand S. Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway. *Int J Neurosci.* 2015 Feb;125(2):130-139. doi: 10.3109/00207454.2014.908876.
- 280.Salman F, Ramesh A, Jochmann T, Prayer M, Adegbemigun A, Reeves JA, et al. Sensitivity of Quantitative Susceptibility Mapping for Clinical Research in Deep Gray Matter. *Hum Brain Mapp.* 2025 Apr 15;46(6):e70187. doi: 10.1002/hbm.70187.
- 281.Salvagno M, Sterchele ED, Zaccarelli M, Mrakic-Sposta S, Welsby IJ, Balestra C, Taccone FS. Oxidative Stress and Cerebral Vascular Tone: The Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 5;25(5):3007. doi: 10.3390/ijms25053007.
- 282.Santisteban MM, Ahn SJ, Lane D, Faraco G, Garcia-Bonilla L, Racchumi G, et al. Endothelium-Macrophage Crosstalk Mediates Blood-Brain Barrier Dysfunction in Hypertension. *Hypertension.* 2020 Sep;76(3):795-807. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15581.
- 283.Sapin E, Peyron C, Roche F, et al. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Chronic Low-Grade Neuroinflammation in the Dorsal Hippocampus of Mice. *Sleep.* 2015;38(10):1537-1546. doi: 10.5665/sleep.5042.
- 284.Sarabi MS, Ma SJ, Jann K, Ringman JM, Wang DJJ, Shi Y. Vessel density mapping of small cerebral vessels on 3D high resolution black blood MRI. *Neuroimage.* 2024 Feb 1;286:120504. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120504.
- 285.Sarafanyuk N, Klymenko M. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiad Lek.* 2022;75(3):598-604. doi: 10.36740/WLek202203106.

- 286.Sasannia S, Leigh R, Bastani PB, Shin HG, van Zijl P, Knutsson L, Nyquist P. Blood-brain barrier breakdown in brain ischemia: Insights from MRI perfusion imaging. *Neurotherapeutics*. 2025 Jan;22(1):e00516. doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00516.
- 287.Schulman JB, Uludağ K. Problems and solutions in quantifying cerebrovascular reactivity using BOLD-MRI. *Imaging Neurosci (Camb)*. 2025 May 2;3:imag\_a\_00556. doi: 10.1162/imag\_a\_00556.
- 288.Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management (National Clinical Guideline for Stroke, 2023 edition, partial update). 2023.
- 289.Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Stroke: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2023. (SIGN publication no. 166). Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/stroke/>
- 290.Scutelnic A, Auf der Maur SM, Branca M, Beyeler M, Horvath T, Bücke P, et al. Field-testing the explicit diagnostic criteria for transient ischemic attack: a diagnostic accuracy study. *J Neurol*. 2024 Dec 16;272(1):79. doi: 10.1007/s00415-024-12733-2.
- 291.Sekhon MS, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, et al. Neuroinflammation and the immune system in hypoxic ischaemic brain injury pathophysiology after cardiac arrest. *J Physiol*. 2024;602(21):5731-1544. doi: 10.1113/JP284588.
- 292.Senff J, Tack RWP, Mallick A, Gutierrez-Martinez L, Duskin J, Kimball TN, et al. Modifiable risk factors for stroke, dementia and late-life depression: a systematic review and DALY-weighted risk factors for a composite outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025 May 14;96(6):515-527. doi: 10.1136/jnnp-2024-334925.
- 293.Seo JW, Yang EJ, Yoo KH, Choi IH. Macrophage Differentiation from Monocytes Is Influenced by the Lipid Oxidation Degree of Low Density Lipoprotein. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:235797. doi: 10.1155/2015/235797.
- 294.Shekhar S, Cunningham MW, Pabbidi MR, et al. Targeting vascular inflammation in ischemic stroke: recent developments on novel

- immunomodulatory approaches. *Eur J Pharmacol.* 2018;833:531. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.028.
295. Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, et al. Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jul;151:113125. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113125.
296. Sheng N, Zheng H, Li M, et al. 4,5 caffeoylquinic acid and scutellarin, identified by integrated metabolomics and proteomics approach as the active ingredients of DengzhanShengmai, act against chronic cerebral hypoperfusion by regulating glutamatergic and GABAergic synapses. *Pharmacol Res.* 2020;152:104636. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104636.
297. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2014 May;54(3):151-60. doi: 10.3164/jcbn.14-10.
298. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1087-1095. doi: 10.1111/cts.12880.
299. Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1058-1066. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
300. Shi L, Sun Z, Su W, et al. Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke. *Immunity.* 2021;54(7):1527-1542. doi: 10.1016/j.immuni.2021.04.022.
301. Sič A, Atanasković M, Ahmed A, Petrović I, Simović F, Burnjaković B, et al. The Association of MicroRNA-21 with Carotid Artery Disease and Ischemic Stroke: From Pathophysiology to Clinical Implications and Potential Therapy. *Med Sci (Basel).* 2025 Sep 3;13(3):172. doi: 10.3390/medsci13030172.
302. Sleight E, Stringer MS, Mitchell I, Murphy M, Marshall I, Wardlaw JM, Thrippleton MJ. Cerebrovascular reactivity measurements using 3T BOLD MRI and a fixed inhaled CO<sub>2</sub> gas challenge: Repeatability and impact of processing

- strategy. *Front Physiol.* 2023 Feb 6;14:1070233. doi: 10.3389/fphys.2023.1070233.
- 303.Sollmann N, Hoffmann G, Schramm S, Reichert M, Hernandez-Petzsche M, Strobe IJ, et al. Arterial Spin Labeling (ASL) in Neuroradiological Diagnostics – Methodological Overview and Use Cases. *Rofo.* 2024 Jan;196(1):36-51. doi: 10.1055/a-2119-5574.
- 304.Sollmann N, Lei Y, Sughrue ME. Editorial: Advances in chronic ischemic cerebrovascular disease: diagnosis and management. *Front Neurol.* 2024 Nov 29;15:1440175. doi: 10.3389/fneur.2024.1440175.
- 305.Soni ND, Ramesh A, Roy D, Patel AB. Brain energy metabolism in intracerebroventricularly administered streptozotocin mouse model of Alzheimer's disease: A  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 Sep;41(9):2344-2355. doi: 10.1177/0271678X21996176.
- 306.Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain.* 2007 Jan;130(Pt 1):170-80. doi: 10.1093/brain/awl333.
- 307.Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, Tian Y, Wang AP. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 24;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061.
- 308.Sucharew H, Kleindorfer D, Khoury JC, Alwell K, Haverbusch M, Stanton R, et al. Deriving Place of Residence, Modified Rankin Scale, and EuroQol-5D Scores from the Medical Record for Stroke Survivors. *Cerebrovasc Dis.* 2021;50(5):567-573. doi: 10.1159/000516571.
- 309.Szymkowicz SM, Gerlach AR, Homiack D, Taylor WD. Biological factors influencing depression in later life: role of aging processes and treatment implications. *Transl Psychiatry.* 2023 May 10;13(1):160. doi: 10.1038/s41398-023-02464-9.
- 310.Tay J, Lisiecka-Ford DM, Hollocks MJ, Tuladhar AM, Barrick TR, Forster A, et al. Network neuroscience of apathy in cerebrovascular disease. *Prog Neurobiol.* 2020 May;188:101785. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101785.

- 311.The R Project for Statistical Computing. Available from: <https://www.r-project.org>
- 312.Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the Neurovascular Unit: Blood-Brain Barrier-microglia Interactions After Central Nervous System Disorders. *Neuroscience*. 2019 May 1;405:55-67. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.046.
- 313.Tian Y, Cai X, Zhou Y, Jin A, Wang S, Yang Y, et al. Impaired glymphatic system as evidenced by low diffusivity along perivascular spaces is associated with cerebral small vessel disease: a population-based study. *Stroke Vasc Neurol*. 2023 Oct;8(5):413-423. doi: 10.1136/svn-2022-002191.
- 314.Tian Y, Zhu P, Liu S, et al. IL-4-polarized BV2 microglia cells promote angiogenesis by secreting exosomes. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(4):421-430. doi: 10.17219/acem/91826.
- 315.TIBCO Software Inc. TIBCO Statistica® Quick Reference Guide. Version 14.0.1. Palo Alto (CA): TIBCO Software Inc.; 2022. 304 p. Available from: [https://docs.tibco.com/pub/stat-all-servers/14.0.1/doc/pdf/TIB\\_stat-all-servers\\_14.0.1\\_quick\\_ref.pdf?id=6](https://docs.tibco.com/pub/stat-all-servers/14.0.1/doc/pdf/TIB_stat-all-servers_14.0.1_quick_ref.pdf?id=6)
- 316.Uyar B, Palmer D, Kowald A, et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101156. doi: 10.1016/j.arr.2020.101156.
- 317.Vestergaard MB, Lindberg U, Knudsen MH, Urdanibia-Centelles O, Bakhtiari A, Mortensen EL, et al. Subclinical cognitive deficits are associated with reduced cerebrovascular response to visual stimulation in mid-sixties men. *Geroscience*. 2022 Aug;44(4):1905-1923. doi: 10.1007/s11357-022-00596-2.
- 318.Vikarenko M. Transcranial Doppler Ultrasonography of the Basilar Artery in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025 April 29;80:61911. doi: 10.12775/JEHS.2025.80.61911.
- 319.Voetsch B, Sehgal S. Acute Dizziness, Vertigo, and Unsteadiness. *Neurol Clin*. 2021 May;39(2):373-389. doi: 10.1016/j.ncl.2021.01.008.

320. Wagstaff H, Ledyard HK. Blood Pressure Management in Neurologic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2026 Feb;44(1):123-141. doi: 10.1016/j.emc.2025.08.008.
321. Wang T, Hu Y, Wangkahart E, et al. Interleukin (IL)-2 is a key regulator of T helper 1 and T helper 2 cytokine expression in fish: functional characterization of two divergent IL2 paralogs in salmonids. *Front Immunol.* 2018;26(9):1683. doi: 10.3389/fimmu.2018.01683.
322. Wang X, Guo W, Liu X, et al. Inhibition of the release of an inflammatory mediator from microglia can treat ischemic / hypoxic brain damage. *Neural Regen Res.* 2013;8(13):1157-68. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.13.001.
323. Wang XX, Zhang B, Xia R, Jia QY. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(18):9601-9614. doi: 10.26355/eurrev\_202009\_23048.
324. Wardlaw JM, Chabriat H, deLeeuw FE, Debette S, Dichgans M, Douba IF, et al. European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2024 Mar;9(1):5-68. doi: 10.1177/23969873231219416.
325. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):684-696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
326. Wen TC, Sindhurakar A, Ramirez VC, Park H, Gupta D, Carmel JB. Targeted Infarction of the Internal Capsule in the Rat Using Microstimulation Guidance. *Stroke.* 2019 Sep;50(9):2531-2538. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025646.
327. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
328. Wu LY, Chai YL, Cheah IK, Chia RSL, Hilal S, Arumugam TV, Chen CP, Lai MKP. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease. *Ageing Res Rev.* 2024 Mar;95:102247. doi: 10.1016/j.arr.2024.102247.

329. Wu M, Zhang X, Chen J, Zha M, Yuan K, Huang K, et al. A Score of Low-Grade Inflammation for Predicting Stroke Recurrence in Patients with Ischemic Stroke. *J Inflamm Res*. 2021;14:4605-4614. doi: 10.2147/JIR.S328383.
330. Wu Y, Xiong Y, Wang P, Liu R, Jia X, Kong Y, et al. Risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases in young and middle-aged adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 2;101(48):e32082. doi: 10.1097/MD.00000000000032082.
331. Xavier FE. Nitroergic perivascular innervation in health and diseases: Focus on vascular tone regulation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020 Sep;230(1):e13484. doi: 10.1111/apha.13484.
332. Xie L, Li W, Hersh J, Liu R, Yang SH. Experimental ischemic stroke induces long-term T cell activation in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(11):2268-2276. doi: 10.1177/0271678X18792372.
333. Xu Q, Liu Y, Tian X, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1, Inflammatory Biomarkers, and Prognosis of Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Findings From a Nationwide Registry Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;20;13(16):e035820. doi: 10.1161/JAHA.124.035820.
334. Yakubov E, Schmid S, Hammer A, Chen D, Dahlmanns JK, Mitrovic I, et al. Ferroptosis and PPAR-gamma in the limelight of brain tumors and edema. *Front Oncol*. 2023 Jul 24;13:1176038. doi: 10.3389/fonc.2023.1176038.
335. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia*. 2019 Jun;67(6):1017-1035. doi: 10.1002/glia.23571.
336. Yin J, Xu X, Guo Y, Sun C, Yang Y, Liu H, et al. Repair and regeneration: ferroptosis in the process of remodeling and fibrosis in impaired organs. *Cell Death Discov*. 2024 Oct 2;10(1):424. doi: 10.1038/s41420-024-02181-2.
337. Zhang CL, Hong CD, Wang HL, Chen AQ, Zhou YF, Wan Y, Li YN, Hu B. The role of semaphorins in small vessels of the eye and brain. *Pharmacol Res*. 2020 Oct;160:105044. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105044.

- 338.Zhang DD, Cao Y, Mu JY, Liu YM, Gao F, Han F, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Aug;7(4):302-309. doi: 10.1136/svn-2021-001102.
- 339.Zhang J, Wang H, Wei M, Zhang H, Xia B, Wang X, et al. Incidence of cerebrovascular disease as a comorbidity in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 23;12(23):23450-23463. doi: 10.18632/aging.104086.
- 340.Zhang S, Rao C, Wen M, Zhang X, Zha Z, Gu T, et al. Role of Peripheral Blood Regulatory T Cells and IL-2 in the Collateral Circulation of Acute Ischemic Stroke. *Int J Gen Med*. 2025;18:1075-1088. doi: 10.2147/IJGM.S504218.
- 341.Zhang W, Zhou Y, Wang J, Gong X, Chen Z, Zhang X, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease. *Neuroimage*. 2021 Sep;238:118257. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118257.
- 342.Zhang Y, Kong Q, Fan J, Zhao H. Interleukin-2 and its receptors: Implications and therapeutic prospects in immune-mediated disorders of central nervous system. *Pharmacol Res*. 2025;213:107658. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107658.
- 343.Zheng W, Liang Y, Fan D, He J. Editorial: Common pathogenic mechanism of cerebrovascular disease and degenerative diseases. *Front Neurosci*. 2023;17:1233204. doi: 10.3389/fnins.2023.12332043.
- 344.Zhou B, Zhao J, Li D. A new animal model of cardiorenal syndrome could be established by inducing heart failure through coronary artery ligation in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2024 Aug 12;14(1):18732. doi: 10.1038/s41598-024-69662-3.
- 345.Zhou Y, Xue R, Li Y, Ran W, Chen Y, Luo Z, et al. Impaired Meningeal Lymphatics and Glymphatic Pathway in Patients with White Matter Hyperintensity. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Jul;11(26):e2402059. doi: 10.1002/advs.202402059.
- 346.Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 26;22(9):4540. doi: 10.3390/ijms22094540.

347. Zhu J. Differentiation of T-helper cells 2 (Th2), development of congenital type 2 lymphoid cells (ILC2) and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14-24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
348. Zöllner JP, Misselwitz B, Kaps M, Stein M, Konczalla J, Roth C, et al. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases. *Sci Rep*. 2020 Mar 2;10(1):3779. doi: 10.1038/s41598-020-60628-9.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

3. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4, 10 та С-реактивного білка при хронічній ішемії мозку. *Одеський медичний журнал*. 2025;5(196):46-51. DOI: 10.32782/2226-2008-2025-5-7 *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Продукція цитокінів та С-реактивного білка в залежності від тяжкості перебігу ішемічного інсульту. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : тези доп. VIII Нац. конгр. патофізіологів України з міжнарод. участю (13-15 травня 2020 р.)*. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2020. Т.1. С. 179-181. *(Внесок дисертантки –*

*одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

5. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л., Буцукіна Т.С. Цитокинові імунозапальні механізми при ішемічному інсульті. Матер. XII Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяч. ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II. 29-30 жовтня 2020 року. Тернопіль, 2020. С. 52-53. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

6. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Активність клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при ішемічному інсульті. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19 : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р). Терноп. нац. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 39-40. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

7. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Імунозапальні механізми при хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 жовтня 2025 р. X. : НФаУ, 2025. С. 127. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

8. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Продукція маркерних цитокінів клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді при транзиторній ішемічній атаці. Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях : III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю. Одеса, 24 жовтня 2025 р. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

9. Клименко М.О., Сарафанюк Н.Л. Виразність запалення при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Могилянські читання – 2025 : досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні : глобальний, національний та регіональний аспекти. Охорона здоров'я та соціальне забезпечення : XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. 10–14 листоп. 2025 р., м. Миколаїв : тези / М-во освіти і науки України ; ЧНУ ім. Петра Могили. – Миколаїв : Вид-во ЧНУ ім. Петра Могили, 2025. – С. 117-118. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

**Додаток Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., публікація матеріалів).

2. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р., публікація матеріалів).

3. XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвячена ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ – 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. Галицькі читання II (Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р., публікація матеріалів).

4. VIII науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 20 жовтня 2025 р., публікація матеріалів).

5. III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання морфології та патофізіології в експериментальних та клінічних дослідженнях» (Одеса, 24 жовтня 2025 р., публікація матеріалів).

6. XXVIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Могилянські читання – 2025: досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти» (Миколаїв, 10-14 листопада 2025 р., усна доповідь).

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
 Чорноморського національного  
 університету імені Петра Могили,  
 д.і.н., професор  
 Юрій КОТЛЯР

«29»

2025 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу.

**2. Установа-розробник:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра медико-біологічних дисциплін, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003. Аспірантка Сарафанюк Наталя Леонідівна.

**3. Джерела інформації:**

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106.

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра медико-біологічних дисциплін, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003.

**5. Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темами «Запалення» та «Патофізіологія нервової системи».

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
 Зав. кафедри медико-біологічних дисциплін  
 Чорноморського національного  
 університету імені Петра Могили,  
 к.біол.н., доцент

Ольга КОРОЛЬОВА

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Ректор Одеського національного  
 медичного університету МОЗ України

Валерій ЗАПОРОЖАН

«19» \_\_\_\_\_ 2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Пропозиція для впровадження:** Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу.

**2. Установа-розробник:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили Мон України, кафедра медико-біологічних дисциплін, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003. Аспірантка Сарафанюк Наталя Леонідівна.

**3. Джерела інформації:**

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. Wiadomości Lekarskie. 2022; 75(3): 598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106.

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(3): 77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65000.

**5. Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темами «Запалення» та «Патофізіологія нервової системи».

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

**8. Затверджено** на засіданні кафедри фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики 14 листопада 2025 р., протокол № 2.

**Відповідальний за впровадження:**

професор кафедри фізіології, патологічної фізіології,  
 медичної фізики та інформатики Одеського національного  
 медичного університету МОЗ України  
 Заслужений діяч науки і техніки України  
 д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного  
університету, професор



Залентин ДВОРНИК

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу.

**2. Установа-розробник:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра меліко-біологічних дисциплін, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003. Аспірантка Сарафанюк Наталя Леонідівна.

**3. Джерела інформації:**

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106.

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000.

**5. Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темами «Запалення» та «Патофізіологія нервової системи».

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

**8. Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 8 від 9 грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я  
України

Заслужений діяч науки і техніки  
України, доктор біологічних наук,  
професор **Іван К. ПІЩ**  
« 26 » 12 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу.

**2. Установа-розробник:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра медико-біологічних дисциплін, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003. Аспірантка Сарафанюк Наталя Леонідівна.

**3. Джерела інформації:**

1. Natalya Sarafanyuk, Mykola Klymenko. Production of interleukins 1 $\beta$ , 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):598-604. DOI: 10.36740/WLek202203106.

2. Сарафанюк Н.Л., Клименко М.О. Порівняльний аналіз продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025;25(3):77-82. DOI: 10.31718/2077-1096.25.3.77.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я Горбачевського, кафедра патологічної фізіології, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.

**5. Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 р.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темами «Запалення» та «Патофізіологія нервової системи».

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології

Тернопільського національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України,

д.мед.н, професор



**Ольга ДЕНЕФІЛЬ**

## Додаток Г

ШКАЛА ІНСУЛЬТУ НАЦІОНАЛЬНОГО ІНСТИТУТУ ЗДОРОВ'Я США  
(NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE/SCORE –  
NIHSS)

- Оцінка за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS)

Шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США – National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Використовується для об'єктивізації стану пацієнта з інсультом при надходженні, в динаміці процесу і результату інсульту до 21 діб перебування в стаціонарі. Шкала відрізняється очевидною простотою, заповнення її вимагає не більше 5-10 хвилин, дисциплінує лікаря в плані необхідності всебічного дослідження неврологічного статусу, дозволяє реєструвати динаміку стану пацієнта в гострому періоді захворювання.

Оцінюйте всі розділи шкали інсульту в поданому порядку і відразу записуйте оцінку в кожному розділі. Не повертайтеся до попередніх розділів і не змінюйте оцінок. Дотримуйтеся вказівок щодо кожного огляду. Оцінки мають відображати те, що хворий насправді зробив, а не те, що, на вашу думку, він може зробити. Записуйте оцінки під час огляду та працюйте швидко. Окрім зазначених випадків, не навчайте хворого (зокрема не наполягайте, щоб він докладав якомога більше зусиль).

#### 1А. РІВЕНЬ СВІДОМОСТІ.

Якщо такі фізичні перешкоди, як інтубація трахеї, мовний бар'єр, пошкодження/пов'язка на обличчі чи трахеї унеможливають повне оцінювання, оцінюйте на власний розсуд. Оцінку «3» слід обирати тільки у випадку, коли хворий не реагує рухами (крім рефлексорних) на больові подразники. Шкала: її визначення (пояснення) 0: притомний, реагує швидко.

1: оглушення, сонливий але можливо опритомнити легкими подразниками, і тоді виконує накази, відповідає, реагує.

2: напівпритомний, реагує повільно, потребує повторної стимуляції до участі, оглушений і потрібні сильні чи больові подразники, щоб викликати рухи (не шаблонні).

3: непритомний (кома), реагує тільки рефлексорними рухами чи вегетативними проявами або зовсім не реагує, має низький тонус м'язів, рефлекси відсутні.

ОЦІНКА:

## 1Б. РІВЕНЬ СВІДОМОСТІ: ЗАПИТАННЯ.

Запитайте хворого, який зараз іде місяць та скільки йому років. Відповідь має бути точною – не давайте частину балів за приблизну відповідь. Хворі з афазією або значним порушенням свідомості, які не розуміють запитання, отримують оцінку «2». Хворі, які не можуть говорити через інтубацію трахеї, пошкодження/пов'язку на обличчі чи трахеї, тяжку дизартрію (з будь-якої причини), мовний бар'єр чи іншу проблему, яка не спричинена афазією, отримують «1». Важливо оцінювати тільки першу відповідь і не допомагати хворому будь-якими словами чи діями.

Шкала: її визначення

0: правильно відповів на обидва запитання.

1: правильно відповів на одне запитання.

2: не дав жодної правильної відповіді.

ОЦІНКА:

## 1В. РІВЕНЬ СВІДОМОСТІ: КОМАНДИ.

Попросіть хворого розплющити й заплющити очі та стиснути в кулак і розігнути пальці менш ураженої руки. Якщо пальці використати неможливо, віддайте інший наказ, що передбачає одну дію. Коли спроба була чіткою, але її не завершено через слабкість м'язів, бал за неї нараховується. Якщо хворий не розуміє словесний наказ, покажіть завдання (мовою жестів) і оцініть відповідь (не виконав жодної, виконав обидві чи одну з команд). Хворому з фізичними ушкодженнями, ампутацією руки чи іншими вадами віддайте інший простий одно-дійний наказ. Оцінюйте тільки першу спробу.

Шкала: її визначення

0: правильно виконав обидві команди.

1: правильно виконав одну команду.

2: не виконав жодної з команд.

ОЦІНКА:

## 2. РУХИ ОЧЕЙ.

Оцінюйте лише горизонтальні рухи очей. Виставляйте оцінку за довільні або рефлексорні (окулоцефальний рефлекс) рухи очей, без калоричних проб. Якщо очні яблука хворого парно відхилені вбік, але при довільних чи рефлексорних рухах їх положення змінюється, оцінка «1». Якщо у хворого периферичне ураження черепного нерва, який забезпечує рухи очного яблука (III, IV чи VI), оцінка «1». Оцінюйте рухи очей в усіх хворих з афазією. У хворого з травмами

ока, пов'язками, сліпотою та іншими порушеннями гостроти чи полів зору слід перевірити рефлекторні рухи – вибір залишається за клініцистом. Інколи рухи в один і в другий бік від хворого зі збереженням контакту між очима дозволяють виявити частковий параліч погляду.

Шкала: її визначення

0: норма.

1: парез погляду; рухи одного чи обох очей порушені але немає тонічного відведення очей чи повного паралічу погляду.

2: тонічне відведення очей або повний параліч погляду, які зберігаються під час перевірки окулоцефального рефлексу.

ОЦІНКА:

### 3. ПОЛЯ ЗОРУ.

Оцінюйте верхні та нижні квадранти полів зору за допомогою конфронтаційної проби (підрахунок пальців або, якщо це неможливо, «різкі» рухи в бік ока). Можете заохочувати хворого, але якщо хворий дивиться в бік пальця, що рухається, оцініть це як норму. Якщо одне око сліпе чи видалене, оцінюйте поля зору другого ока. Оцінка «1» ставиться тільки у разі чіткої асиметрії полів зору, включаючи квадрантанопсію. Якщо хворий сліпий (з будь якої причини), оцінка «3». Відразу зробіть одночасну подвійну стимуляцію. Якщо є вибірковий брак уваги, нарахуйте хворому 1 бал і врахуйте це в розділі 11.

Шкала: її визначення

0: поля зору збережені.

1: часткова геміанопсія.

2: повна геміанопсія.

3: двобічна геміанопсія (сліпота, включаючи кіркову сліпоту)

ОЦІНКА:

### 4. СЛАБКІСТЬ М'ЯЗІВ ОБЛИЧЧЯ.

Попросіть (або заохотьте жестами), щоб хворий показав зуби, підняв брови та міцно заплющив очі. У хворих з порушеною свідомістю або тих, хто не розуміє мови, оцінюйте симетричність гримас та реакцію на больові подразники. Якщо обличчя не видно (через пошкодження/пов'язку, інтубацію трахеї або інші причини), усуньте усі перешкоди наскільки це можливо.

Шкала: її визначення

0: нормальна симетрична міміка.

1: легкий парез (згладженість носо-губної складки, асиметрична посмішка). 2: помірний парез (повний чи майже повний параліч нижніх м'язів – центральний тип).

3: повний одно - чи двобічний параліч (без міміки у верхній та нижній частинах обличчя – периферичний тип)

ОЦІНКА:

## 5. СЛАБКІСТЬ РУК.

Оцінюйте кожну кінцівку по черзі, починаючи з менш ураженої. Надайте руці хворого початкове положення: випростайте руку хворого (долонею донизу) під кутом 90 градусів до тіла (якщо хворий сидить) або 45 градусів до тіла (якщо хворий лежить)– і попросіть щоб він так її утримував. Під опусканням розуміють рух руки донизу у перші 10 секунд. Хворого з афазією заохотьте владним голосом і жестами, але не завдавайте болю. Тільки у випадках ампутації чи анкілозу плечового суглоба зазначте, що цей розділ неможливо оцінити (Н/О), і надайте чітке письмове пояснення.

Шкала: її визначення

0: опускання немає, рука утримується у початковому положенні протягом 10 секунд.

1: опускання; рука спочатку утримується у початковому положенні (90 або 45 градусів), але починає рухатися донизу протягом перших 10 секунд, не торкаючись ліжка або іншої опори.

2: окремі спроби подолати силу тяжіння, хворий не може самостійно поставити руку у початкове положення або утримувати її в цьому положенні, і рука опускається на ліжку, але є певні зусилля проти сили тяжіння.

3: немає спроб подолати силу тяжіння, рука одразу падає.

4: відсутні будь-які рухи.

Неможливо Оцінити (Н/О) – поясніть: ампутація, анкілоз суглоба, інше

ОЦІНКА: 5а: ліва рука \_\_\_\_\_ 5б: права рука \_\_\_\_\_

## 6. СЛАБКІСТЬ НІГ.

Оцінюйте кожну кінцівку по черзі, починаючи з менш ураженої (завжди в положенні горілиць). Надайте нозі хворого початкове положення: під кутом 30 градусів до ліжка – і попросіть, щоб він її так утримував. Під опусканням розуміють рух ноги донизу в перші 5 секунд. Хворого з афазією заохотьте владним голосом і жестами, але не завдавайте болю. Тільки у випадках ампутації чи анкілозу кульшового суглоба зазначте, що цей розділ неможливо оцінити (Н/О), і надайте чітке письмове пояснення.

Шкала: її визначення

0: опускання немає, нога утримується під кутом 30 градусів протягом 5 секунд.

1: опускання, нога починає рухатись донизу впродовж перших 5 секунд, але не торкається ліжка.

2: окремі спроби подолати силу тяжіння, нога падає на ліжко протягом перших 5 секунд, але з певними зусиллями проти сили тяжіння.

3: немає спроб подолати силу тяжіння, нога одразу падає на ліжко.

4: відсутні будь-які рухи.

Неможливо Оцінити (Н/О) – поясніть: ампутація, анкілоз суглоба, інше

ОЦІНКА: ба: ліва нога \_\_\_\_\_ бб: права нога \_\_\_\_\_

## 7. АТАКСІЯ У КІНЦІВКАХ.

В цьому розділі виявляють ознаки однобічного ураження мозочку. Попросіть хворого, щоб під час огляду не заплющувати очі. У разі зорових порушень проводьте пробу у збереженому полі зору. Виконуйте проби «палець-ніс-палець» та «п'ята-коліно» з обох боків; нараховуйте бали за атаксію лише тоді, коли атаксія є більшою за слабкість. Якщо хворий не розуміє мови або є паралізованим, атаксії немає (оцінка 0). Тільки у випадках ампутації чи анкілозу суглоба зазначте, що цей розділ неможливо оцінити (Н/О), і запишіть чітке пояснення.

Шкала: її визначення

0: немає.

1: є в одній кінцівці.

2: є у двох кінцівках.

Неможливо Оцінити (Н/О) – поясніть: ампутація, анкілоз суглоба, інше

ОЦІНКА:

## 8. ЧУТЛИВІСТЬ.

Оцінюйте чутливість або гримаси хворого під час уколів одноразовою голкою чи ухилення від больових подразників (у разі значного порушення свідомості чи афазії). Враховуйте тільки втрати чутливості від інсульту. Перевіряйте пильно в різних ділянках тіла (руки, але не кисті, ноги, тулуб, обличчя), щоб надійно виключити гемігіпестезію. Оцінку 2 виставляйте тільки тоді, коли немає сумнівів, що у хворого є дуже значна або повна втрата чутливості. Тому хворому з порушенням свідомості або з афазією поставте оцінку 1 або 0. Хворому зі стовбуровим інсультом та двобічною втратою чутливості поставте оцінку 2. Якщо хворий не відповідає і має тетраплегію, визначте оцінку 2.

Хворому в комі (оцінка 3 в підрозділі 1А) в цьому розділі відразу поставте оцінку 2.

Шкала: її визначення

0: норма; втрати чутливості немає.

1: легка чи помірна втрата чутливості; на ураженому боці пацієнт відчуває дотик як менш гострий чи тупий; або хворий не відчуває болю, але відчуває, коли до нього доторкуються.

2: тяжка або повна втрата чутливості; хворий не відчуває дотиків на обличчі, руці та нозі.

ОЦІНКА:

## 9. МОВА.

Багато відомостей щодо розуміння мови ви вже отримали під час попередніх оглядів. Попросіть хворого описати, що зображено на запропонованому малюнку, назвати зображені речі та прочитати речення. Оцінюйте розуміння мови на підставі отриманих відповідей, а також виконання наказів під час загального неврологічного огляду. Якщо розлади зору заважають оглядові, попросіть хворого назвати речі, які кладуть йому у руку, повторювати фрази та говорити. У разі інтубації трахеї попросіть хворого написати. Хворий в комі (оцінка «3» в підрозділі 1А) в цьому розділі відразу отримує оцінку 3. Якщо у хворого порушена свідомість або хворий не може співпрацювати, оцініть хворого на власний розсуд, але 3 бали ставте тільки тоді, коли хворий є німим і не виконує жодного наказу.

Шкала: її визначення

0: афазії немає; норма.

1: легка чи помірна афазія; є деякі чіткі ознаки втрати плавності або розуміння мови, але без значних обмежень у висловлюванні думок. Порушення мовлення та/або розуміння мови ускладнюють або унеможливають розмову про те, що намальовано. Однак ви можете зрозуміти з відповідей хворого, що зображено на малюнку, і назви зображених предметів.

2: тяжка афазія; спілкування обмежується уламками фраз. Необхідно здогадуватись, що хворий має на увазі, та/або перепитувати. Обсяг інформації, якою можливо обмінятися, дуже обмежений; тягар спілкування лежить на слухачеві. З відповідей хворого ви не можете зрозуміти, що є на малюнку і назви зображених предметів.

3: німота, повна афазія; немає ані змістовного мовлення, ані розуміння мови. Пацієнти в комі автоматично отримують оцінку 3. При порушенні свідомості оцінку встановлює дослідник, але оцінка 3 ставиться тільки при аутизмі та повному ігноруванні простих команд.

ОЦІНКА:

#### 10. ДИЗАРТРІЯ.

Не інформуйте пацієнта, що ви збираєтесь оцінювати. При нормальній артикуляції пацієнт говорить розбірливо, у нього немає труднощів при вимовлянні складних звуків та словосполучень, скоромовок. При важкій афазії оцінюється вимовляння окремих звуків та фрагментів слів; при аутизмі ставиться оцінка 2. Якщо тест провести неможливо (інтубація трахеї, травма обличчя) даний розділ помічається Н/О (неможливо оцінити) та надається пояснення причин. Коли значних порушень немає, оцініть вимову хворого, попросивши його прочитати та повторити слова на долученій сторінці. Якщо у хворого наявна тяжка афазія, оцініть чіткість вимови та довільного мовлення. Тільки у разі інтубації або інших фізичних перешкод для мовлення, зазначте, що цей розділ неможливо оцінити (Н/О), і надайте чітке письмове пояснення. Не пояснюйте хворому, що саме ви оцінюєте.

Шкала: її визначення

0: норма.

1: легка чи помірна дизартрія; хворий «змазує» деякі слова й іноді буває складно його зрозуміти.

2: тяжка дизартрія; вимова настільки спотворена, що пацієнта неможливо зрозуміти (афазії немає або її ступінь значно поступається дизартрії), чи хворий зовсім не говорить (німота).

Неможливо Оцінити (Н/О) – поясніть: інтубація, фізична перешкода, інше

ОЦІНКА:

#### 11. ВИКЛЮЧЕННЯ АБО БРАК УВАГИ (інші можливі назви синдрому ГЕМІІГНОРУВАННЯ, НЕГЛЕКТ).

Під сенсорним геміігноруванням розуміють порушення сприймання на одній половині тіла (за звичай зліва) при нанесенні подразнень одночасно з обох сторін (при відсутності гемігіпестезії). Під візуальним геміігноруванням розуміють порушення сприймання об'єктів в лівій половині поля зору при відсутності лівосторонньої геміанопсії. Під час попередніх оглядів ви могли отримати досить інформації щодо браку уваги чи вибіркового сприйняття. Якщо одночасна подвійна стимуляція неможлива через значне звуження полів

зору (геміанопсію), а чутливість шкіри збережена, оберіть оцінку «0». Якщо хворий з афазією звертає увагу на подразники з обох боків, оцінка «0». Якщо є брак зорової уваги до частини простору або анозогнозія, це підтверджує порушення. Оскільки ці порушення оцінюються лише коли вони є, цей розділ ніколи не буває таким, що неможливо оцінити.

Шкала: її визначення

0: порушень немає.

1: брак уваги до зорових, дотикових, слухових, просторових чи тілесних подразників або виключення (вибіркове сприйняття) подразників однієї сенсорної модальності; при одночасному нанесенні подразників з обох боків вони сприймаються лише з одного боку.

2: тяжкий брак уваги або виключення (вибіркове сприйняття) подразників більш ніж однієї модальності (наприклад, не впізнає власну руку або орієнтується в просторі лише з одного боку).

ОЦІНКА:

Загальна кількість балів: \_\_\_\_\_

Визначення тяжкості інсульту за балами по NIHSS:

- До 5 балів - Легкий інсульт
- 6-13 балів - Інсульт середньої тяжкості
- 14-20 балів - Тяжкий інсульт
- Більше 20 балів - Дуже тяжкий інсульт