

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВО-НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КОГНИТИВНЫМ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера;

ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

**Резюме.** Изучается роль воспаления в развитии и течении инсульта и когнитивных нарушений. Показана значимость инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в развитии сердечно-сосудистой патологии и познавательного дефицита при старении. Исследований совокупного влияния данных факторов на когнитивный и функциональный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта не проводилось.

**Цель исследования:** оценка взаимосвязи цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта.

У 70 пациентов в остром периоде ишемического инсульта проводилось определение нейропсихологического и функционального статуса, а также концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-10 и IGF-1 в ликворе и сыворотке. В группу контроля вошли 20 индивидов без цереброваскулярной патологии.

Доминантность ИЛ-1 $\beta$  над IGF-1 была связана с большей тяжестью инсульта, низкими регуляторными функциями, вниманием и функциональным исходом при выписке. Схожие результаты отмечались при доминантности ИЛ-1 $\beta$  над ИЛ-1 $\beta$ -ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 над IGF-1. Низкие показатели глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций были ассоциированы с доминантностью ИЛ-1 $\beta$ -ИЛ-10 над ИЛ-1 $\beta$ . Доминантность ФНО $\alpha$  над ФНО $\alpha$ -IGF-1, кроме того, была сопряжена с низкими зрительно-пространственными функциями. Основным цитокином, доминантность которого связана с негативными нейропсихологическими и функциональными показателями, является ИЛ-1 $\beta$ , тогда как IGF-1 продемонстрировал позитивное влияние на изученные сферы. Регуляторно-динамические когнитивные нарушения были связаны с ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , тогда как доминантность ФНО $\alpha$  ассоциирована с лучшими показателями памяти и зрительно-пространственных функций.

Таким образом, особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, в ассоциации с нейротрофической и нейротрофной активностью, опосредованной IGF-1, являются важными детерминантами когнитивного и функционального статуса в остром периоде ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, нейровоспаление, цитокины, IGF-1, когнитивные нарушения

### Введение

Основным процессом, связывающим сердечно-сосудистые факторы риска с повреждением сосудов и нейронов, считается воспаление [1]. При этом не ясно, играет ли нейровоспаление однозначную положительную или отрицательную роль при инсульте [2]. Показано, что выраженность системного воспаления связана с тяжестью клинических проявлений инсульта и его исходом, а его подавление в экспериментальных моделях уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит [3]. С другой стороны, иммунный ответ оказывает положительное влияние на ишемизированный мозг путем устранения некротического дэбрита и стимуляции секреции нейротрофических факторов [4]. Мощным нейротрофическим фактором является инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), мультифункциональный пептидный гормон, схожий молекулярной структурой с инсулином [5]. В последнее десятилетие показана роль пептида в процессе старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой и онкологической патологии [6]. На животных моделях показано, что введение IGF-1 в ликвор при остром инфаркте мозга обладает выраженным подавляющим действием на индуцированный инсультом иммунный ответ в виде угнетения экспрессии как

про- так и противовоспалительных цитокинов [7]. Выявлено, что уровень IGF-1 в сыворотке при ишемическом инсульте снижен по сравнению с контролем и является независимым маркером функционального исхода через 3 месяца или смерти [8]. В популяционном исследовании показано, что низкий уровень гормона у лиц старше 65 лет связан с умеренными когнитивными нарушениями [9]. Гипотеза настоящего исследования заключается в том, что уровень экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в сочетании с концентрацией IGF-1 в остром периоде ишемического инсульта является связующим звеном между инфарктом мозга и постинсультными когнитивными нарушениями.

**Целью исследования** явилась оценка взаимосвязи цитокиново-нейротрофического профиля (ЦНП) с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта.

### Методы

В исследование были включены пациенты в остром периоде первого или повторного ишемического инсульта с верифицированным при помощи магнитно-резонансной томографии очагом. Критериями исключения явились наличие у пациента выраженных когнитивных нарушений до инсульта по данным анамнеза; выраженные речевые или эмоциональные нарушения, препятствующие проведению нейропсихологического тестирования; другие заболевания центральной нервной системы; соматические заболевания в стадии декомпенсации; любые заболевания, сопровождающиеся воспалением.

Пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование. Стандартизация оценки неврологического статуса выполнялась с помощью шкалы инсульта национального института здоровья (NIHSS). Оценка глобального когнитивного статуса проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) на 2-3-й неделях заболевания. Отдельные познавательные функции оценивались при помощи батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов (TRC), теста на семантическую вербальную беглость (СВБ), таблиц Шульце (ТШ) и теста пяти слов (ТПС). Функциональный статус изучался при помощи индекса мобильности Ривермид (ИМР) и модифицированной шкалы Ренкина (МШР) при выписке.

В сроки с 4 по 21 день от начала заболевания производился забор сыворотки и ликвора с определением концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$  и IGF-1 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем.

В группу сравнения по сывороточным концентрациям цитокинов вошли пациенты без инсультов и когнитивных нарушений в анамнезе. Забор ликвора в контрольной группе не проводился по этическим соображениям.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана.

### Результаты

Обследовано 70 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 33 до 86 лет (средний возраст 63,6 $\pm$ 9,6 года), из которых было 46 мужчин (66%) и 24 женщины (34%). 57 пациентов (81%) перенесли первый инсульт, 13 больных (19%) — по-

вторный инсульт. У 60 пациентов (86%) ишемический очаг располагался в каротидном бассейне, у 10 больных (14%) – в вертебробазилярном бассейне. У 48 пациентов (69%) диагностирован атеротромботический инсульт, у 14 больных (20%) – лакунарный и у 8 пациентов (11%) – кардиоэмболический инсульт. У 33 пациентов (47%) на момент обследования отмечался легкий неврологический дефицит (менее 5 баллов по NIHSS), у 23 больных (33%) – умеренный дефицит (от 5 до 15 баллов) и у 14 пациентов (20%) – тяжелый неврологический дефицит (более 15 баллов). По результатам MMSE у 28 пациентов (40%) когнитивных нарушений не выявлено, у 31 больного (44%) наблюдались умеренные когнитивные нарушения (от 25 до 27 баллов) и у 11 пациентов (16%) – выраженные познавательные нарушения (менее 25 баллов). По результатам МШР у 61 пациента (87%) наблюдался благоприятный функциональный исход при выписке (от 0 до 2 баллов), у 9 больных (13%) – выраженные ограничения функциональной активности (от 3 до 4 баллов).

Различия сывороточных и ликворных концентраций цитокинов и IGF-1 между основной и контрольной группами пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Различия сывороточных и ликворных концентраций цитокинов и IGF-1 между основной и контрольной группами пациентов.

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ИЛ-1β в ликворе (пг/мл)	13,93	17,43-31,71	-	-	-
ИЛ-1β в сыворотке (пг/мл)	7,45	9,19-16,84	6,65	-1,77-43,75	0,310
ИЛ-6 в ликворе (пг/мл)	32,99	30,26-44,62	-	-	-
ИЛ-6 в сыворотке (пг/мл)	23,02	17,38-31,22	18,00	23,76-176,47	0,560
ФНОα в ликворе (пг/мл)	12,26	13,42-16,70	-	-	-
ФНОα в сыворотке (пг/мл)	13,96	13,76-16,02	14,99	13,42-20,61	0,410
ИЛ-10 в ликворе (пг/мл)	22,84	18,21-28,02	-	-	-
ИЛ-10 в сыворотке (пг/мл)	9,36	12,86-19,51	4,34	3,81-7,47	0,001
IGF-1 в ликворе (пг/мл)	20,66	19,56-22,76	-	-	-
IGF-1 в сыворотке (пг/мл)	185,66	159,21-221,74	-	-	-

Как представлено в табл. 1, у пациентов, перенесших инсульт, отмечалась более высокая концентрация ИЛ-10 в сыворотке по сравнению с контрольной группой. Различий в сывороточном уровне других цитокинов между исследованными группами не выявлено. Отмечались положительные корреляционные зависимости между сывороточными и ликворными концентрациями всех цитокинов, причем, наиболее сильная зависимость выявлена для ИЛ-1β и ИЛ-10 ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ). Статистически значимых различий в концентрации цитокинов в ликворе и сыворотке в зависимости от периода забора пробы выявлено не было.

Для оценки влияния соотношения концентраций цитокинов и IGF-1 на нейропсихологические показатели были построены и проанализированы ЦНП. Для построения ЦНП была произведена разбивка исследуемых лабораторных показателей по парам и в каждой паре определено доминирующее вещество на основании построенных матриц, как показано в табл. 2. В случае, когда отмечалась высокая концентрация обоих веществ, устанавливалась их кодоминантность.

Таблица 2  
Пример матрицы для определения доминантности концентрации в парах цитокинов и IGF-1

	Квартили ИЛ-1β в ликворе			
	Q1 (2,27-5,22)	Q2 (5,23-13,93)	Q3 (13,94-30,01)	Q4 (30,02-165,67)
Квартили ИЛ-6 в ликворе	Q1 (1,96-19,36)	КД	ИЛ-1β-Д	ИЛ-1β-Д
	Q2 (19,37-32,99)	ИЛ-6-Д	КД	ИЛ-1β-Д
	Q3 (33,00-45,03)	ИЛ-6-Д	ИЛ-6-Д	КД
	Q4 (45,04-178,13)	ИЛ-6-Д	ИЛ-6-Д	ИЛ-6-Д

Д — доминантность, КД — кодоминантность

Далее определялись ЦНП, продемонстрировавшие значительное число различий нейропсихологических показателей. На следующем этапе были проанализированы различия показателей когнитивного статуса пациентов с «позитивными» и «негативными» ЦНП (табл. 3).

Таблица 3  
Различия клинических показателей пациентов с «позитивными» и «негативными» цитокиново-нейротрофическими профилями

Показатель	ЦНП, связанный с позитивным результатом показателя	ЦНП, связанный с негативным результатом показателя	p
Нейропсихологические показатели			
Глобальный когнитивный статус	ИЛ-1β (с)	ИЛ-1β-ИЛ-10 (с)	0,036
	ИЛ-1β-ФНОα (л)	ИЛ-1β (л)	0,018
	ФНОα-IGF-1 (л)	ФНОα (л)	0,007
	IGF-1 (с)	ИЛ-6 (с)	0,020
Регуляторные функции	ИЛ-1β (с)	ИЛ-1β-ИЛ-10 (с)	0,032
	ИЛ-1β-ФНОα (л)	ИЛ-1β (л)	0,027
	IGF-1 (с)	ИЛ-1β (с)	0,011
	ФНОα-IGF-1 (л)	ФНОα (л)	0,030
Внимание	ИЛ-1β (с)	ИЛ-1β-ИЛ-10 (с)	0,021
	ИЛ-1β-ФНОα (л)	ИЛ-1β (л)	0,005
	IGF-1 (с)	ИЛ-1β (с)	0,011
	ИЛ-1β-ИЛ-6 (л)	ИЛ-1β (л)	0,031
Память	ФНОα (с)	ИЛ-6 (с)	0,046
	ФНОα (с)	ИЛ-6-ФНОα (с)	0,0008
	ФНОα (с)	ИЛ-1β (с)	0,017
	ИЛ-10-IGF-1 (л)	ИЛ-10 (л)	0,008
ЗПФ	ФНОα (с)	ИЛ-6 (с)	0,039
	ФНОα (с)	ИЛ-6-ФНОα (с)	0,045
	ФНОα-IGF-1 (л)	ФНОα (л)	0,009
Характеристики инсульта			
NIHSS при поступлении	ИЛ-1β-ФНОα (с)	ИЛ-1β (с)	0,033
	IGF-1 (с)	ИЛ-1β (с)	0,040
Функциональный исход при выписке из стационара			
МШР	ИЛ-1β-ФНОα (с)	ИЛ-1β (с)	0,042
	IGF-1 (с)	ИЛ-1β (с)	0,012
	IGF-1 (с)	ИЛ-6 (с)	0,035

с — сыворотка, л — ликвор

Как представлено в табл. 3, доминантность ИЛ-1β над IGF-1 была связана с большей тяжестью инсульта, низкими регуляторными функциями, вниманием, и худшим функциональным исходом при выписке (рис. 1). Схожими нейропсихологическими и функциональными характеристиками отличались пациенты с доминантностью ИЛ-1β над ИЛ-1β-ФНОα. Кроме того у данных больных отмечался более низкий глобальный когнитивный статус. Доминантность ИЛ-6 над IGF-1 была связана с низким глобальным когнитивным статусом, регуляторными функциями и функциональным исходом (рис. 2). Более низкие показатели глобального когнитивного статуса и регуляторно-нейродинамических функций также были ассоциированы с доминантностью ИЛ-1β-ИЛ-10 над ИЛ-1β в сыворотке. Доминантность ФНОα над ФНОα-

IGF-1 была сопряжена с более низким глобальным когнитивным статусом, регуляторными и зрительно-пространственными функциями.

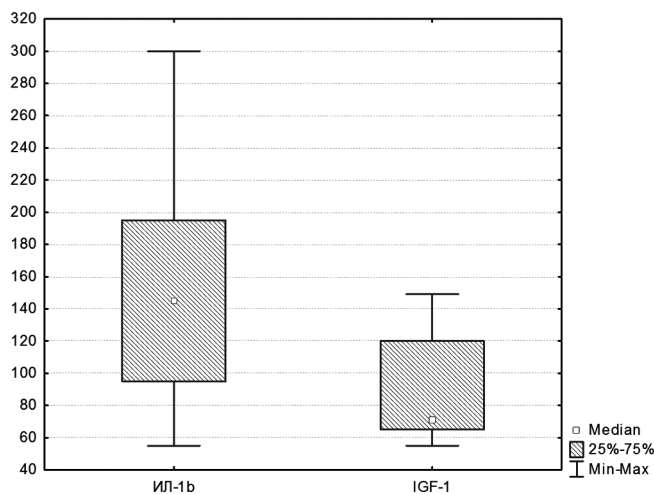


Рисунок 1. Результат таблиц Шультеу пациентов с ИЛ-1β-доминантностью и IGF-1-доминантностью в сыворотке. По оси ординат — результат таблиц Шультеу секунд.

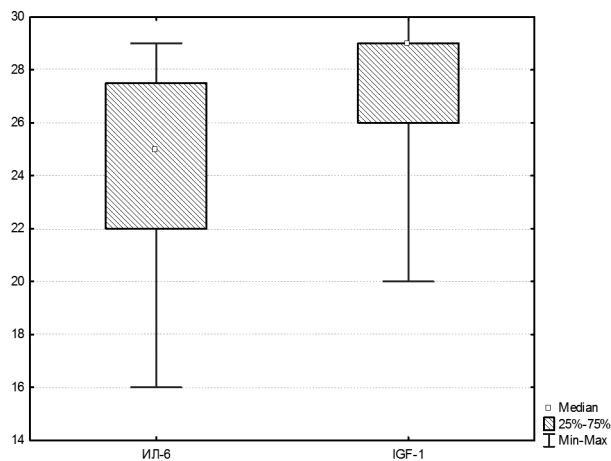


Рисунок 2. Результат MMSE у пациентов с ИЛ-6-доминантностью и IGF-1-доминантностью в сыворотке. По оси ординат — результат MMSE в баллах.

Состояние памяти и зрительно-пространственных функций также было связано с ЦНП, не ассоциированными с глобальным когнитивным статусом и нейродинамическими и регуляторными функциями.

### Обсуждение

Проведенное исследование впервые позволило охарактеризовать взаимосвязь между уровнем экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в сочетании с концентрацией IGF-1 с нейropsychологическим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта.

Было выявлено, что основным цитокином, доминантность которого связана с наибольшим числом негативных нейropsychологических показателей и низким функциональным исходом, является ИЛ-1β сыворотки. Полученные сведения согласуются с экспериментальными данными о том, что подавление выработки или активности ИЛ-1β значительно уменьшает размер повреждения мозга на животных моделях и подтверждают оправданность рассмотрения нейротоксического цитокина в качестве терапевтической мишени при инсульте [10]. Связь тяжести инсульта с доминантностью данного цитокина позволяет рассматривать его в первую очередь в качестве иммунного маркера острого ишемического повреждения. Негативные корреляции доминантности ИЛ-6 с

исследуемыми показателями также согласуются с имеющимися в литературе данными о связи провоспалительного цитокина с худшим исходом инсульта [11].

Доминантность по IGF-1 в сыворотке можно рассматривать в качестве фактора, сопряженного с позитивным когнитивным и функциональным исходом острого периода ишемического инсульта. Доминантность или кодоминантность по IGF-1 ассоциирована с благоприятным общим когнитивным статусом и состоянием отдельных познавательных доменов. Убедительной специфичности фактора по отношению к тому или иному когнитивному домену выявлено не было, хотя его доминантность отмечалась при положительных результатах в регуляторно-нейродинамической сфере, что, возможно, отражает его роль как маркера цереброваскулярной патологии, компрометирующей лобно-подкорковые нейрональные круги. Это подтверждает гипотезу о связующей роли IGF-1 между цереброваскулярным старением и когнитивными нарушениями, которая заключается в том, что дефицит гормона способствует снижению ангиогенеза и активности астроцитов и микроглии, нарушению нейрососудистого сопряжения и ауторегуляции мозгового кровотока, а также целостности ГЭБ [12]. Исходя из патогенеза ишемического инсульта все вышеуказанные механизмы протективного действия IGF-1 актуальны и в отношении предотвращения развития постинсультных когнитивных нарушений.

В целом, ЦНП, ассоциированные с глобальными, регуляторными и нейродинамическими когнитивными функциями, в той или иной степени пересекались между собой. Особую роль в них играла доминантность ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα. Важность не столько уровня конкретного цитокина, сколько соотношения концентраций с другими цитокинами, показанная в настоящем исследовании, согласуется с мнением о наличии U-образной зависимости между уровнем ИЛ-1β и когнитивным статусом, согласно которому средние уровни цитокина необходимы для обучения и памяти, тогда как чрезмерно низкие или высокие концентрации связаны с мнестическим дефицитом [13]. Выявленная ассоциация концентрации ИЛ-6 с когнитивными нарушениями в остром периоде инсульта соответствует данным о том, что комбинация высокого уровня С-реактивного белка и ИЛ-6 приводят к трехкратному увеличению риска развития сосудистой деменции в течение 4 лет [14]. Важность определения именно цитокинового профиля нежели концентрации отдельного цитокина подтверждается также тем фактом, что ИЛ-6 может опосредовать противовоспалительные эффекты в дополнение к своей провоспалительной активности [15].

Состояние памяти и зрительно-пространственных функций было связано с несколько иным спектром ЦНП, в которых с положительными показателями была, в том числе, ассоциирована доминантность по ФНОα. В контексте полученных данных, интересными представляются сведения о том, что образование цитокина в стриатуме приводит к нейродегенерации, а в гиппокампе — к нейропротекции [16]. Столь разное действие ФНОα может быть связано с временным фактором, то есть продукция его в раннюю фазу инсульта может иметь отрицательный, а в позднюю — положительный эффект [17].

Выявленные различия иммунного ответа и активности нейрорепаративных процессов, лежащие в основе множественного немнестического (преимущественно, нейродинамически-регуляторного) дефицита с одной стороны и мнестического дефицита с другой, свидетельствуют в пользу патогенетической общности данных видов постинсультных когнитивных нарушений. В целом можно заключить, что особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- и противовоспалительных механизмов, в ассоциации с нейропротекторной и нейротрофной активностью, опосредованной IGF-1 (ЦНП), являются важными детерминантами когнитивного и функционального статуса в остром периоде ишемического инсульта.

### ЛИТЕРАТУРА

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672-713.

2. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006; 172: 38–58.

3. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2015 ;15(5): 523-31.

4. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011; 17(7): 796–808.

5. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006; 17:305–323.

6. van Bunderen C.C., van Nieuwpoort I.C., van Schoor N.M., Deeg D.J., Lips P. et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4616–4624.

7. Bake S., Selvamani A., Cherry J., Sohrabji F. Blood brain barrier and neuroinflammation are critical targets of IGF-1-mediated neuroprotection in stroke for middle-aged female rats. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91427.

8. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X., Zheng J., Zhang H.J., Liang H., Shao P. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99186.

9. Doi T., Shimada H., Makizako H., Tsutsumimoto K., Hotta R., Nakakubo S., Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*. 2015;36 (2): 942-7.

10. Chiba T., Umegaki K. Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: ID 759103. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/759103>.

11. Whiteley W., Jackson C., Lewis S. et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Medicine* 2009; 6 (9): Article ID e1000145.

12. Sonntag W.E., Deak F., Ashpole N., Toth P., Csiszar A., Freeman W., Ungvari Z. Insulin-like growth factor-1 in CNS and cerebrovascular aging. *Front Aging Neurosci*. 2013; 5: 27. doi: 10.3389/fnagi.2013.00027.

13. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(8-10): 1106-15.

14. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E., Mariani E., Licastro F., Patterson C. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 1810–1820.

15. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D. and Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1813 (5): 878–888.

16. Sriram K., O'Callaghan J.P. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007; 2 (2):140–153.

17. Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagezza G., Corasaniti M.T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *Febs J*. 2009; 276(1): 13–26.

#### Авторская справка

Кулеш Алексей Александрович

к.м.н., доцент кафедры неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

Куклина Елена Михайловна

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции Российской Федерация, 614081, г. Пермь, ул. Голева13, [ibis\\_07@mail.ru](mailto:ibis_07@mail.ru).

Шестаков Владимир Васильевич

ФДПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии

Российская Федерация, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com).

*Kulesh A.A., Kuklina E.M., Shestakov V.V.*

## THE INTERACTION BETWEEN CYTOKINE-NEUROTROPHIC PROFILE AND COGNITIVE AND FUNCTIONAL STATUS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Perm State Medical University named after academician EA Wagner,  
Perm, Russian Federation

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of  
the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

**Abstract.** The role of inflammation in the development and course of stroke and cognitive impairment is important problem. The significance of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the development of cardiovascular disease and cognitive deficits associated with aging have been studied extensively in recent years. Studies of cumulative effect of these factors on cognitive and functional status of patients with acute ischemic stroke has not been carried out.

**Aims:** to evaluate the relationship of cytokine-neurotrophic profile with cognitive and functional status in acute ischemic stroke.

70 acute stroke patients were studied with assessment of neuropsychological and functional status. The serum and liquor IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 and IGF-1 levels were analyzed. Control group consists of 20 persons without cerebrovascular disease.

The dominance of IL-1 $\beta$  on IGF-1 was associated with stroke severity, low executive functions, worse attention and functional outcome. The same results were revealed for dominance of IL-1 $\beta$  on IL-1 $\beta$ -TNF $\alpha$  and IL-6 on IGF-1. Low global cognitive status, processing speed and executive functions were interacted with dominance of IL-1 $\beta$ -IL-10 on IL-1 $\beta$ . Vascular type of cognitive impairment was associated with IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  dominancy. On the other hand TNF $\alpha$  dominancy was linked with better memory and visual-spatial results.

Thereby the balance between pro- and anti-inflammatory directions of immune response in association with IGF-1-related neuroprotective and neurotrophic activity seems to be the important determinant of cognitive and functional status in acute ischemic stroke.

**Keywords:** Stroke, neuroinflammation, cytokines, IGF-1, cognitive impairment

#### REFERENCES

1. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672-713.

2. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006; 172: 38–58.

3. Dziedzic T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2015 ;15(5): 523-31.

4. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011; 17(7): 796–808.

5. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006; 17:305–323.

6. van Bunderen C.C., van Nieuwpoort I.C., van Schoor N.M., Deeg D.J., Lips P. et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4616–4624.

7. Bake S., Selvamani A., Cherry J., Sohrabji F. Blood brain barrier and neuroinflammation are critical targets of IGF-1-mediated neuroprotection in stroke for middle-aged female rats. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91427.

8. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X., Zheng J., Zhang H.J., Liang H., Shao P. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99186.

9. Doi T., Shimada H., Makizako H., Tsutsumimoto K., Hotta R., Nakakubo S., Suzuki T. Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed. *Neurobiol Aging*. 2015;36 (2): 942-7.

10. Chiba T., Umegaki K. Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: ID 759103. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/759103>.

11. Whiteley W., Jackson C., Lewis S. et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Medicine* 2009; 6 (9): Article ID e1000145.

12. Sonntag W.E., Deak F., Ashpole N., Toth P., Csiszar A., Freeman W., Ungvari Z. Insulin-like growth factor-1 in CNS and cerebrovascular aging. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 27. doi: 10.3389/fnagi.2013.00027.

13. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(8-10): 1106-15.

14. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Chiappelli M., Montesi F., Tumini E., Mariani E., Licastro F., Patterson C. Blood inflammatory markers and risk of dementia: the Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging.* 2007; 28: 1810–1820.

15. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D. and Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1813 (5): 878–888.

16. Sriram K., O'Callaghan J.P. Divergent roles for tumor necrosis

factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007; 2 (2):140–153.

17. Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *Febs J.* 2009; 276(1): 13–26.

#### Autors

Kulesh Aleksey A.

Perm State Medical University named after academician EA Wagner, Perm, Russia. M.D., PhD, Associate Professor.

Russian Federation, 614990, Perm', str. Petropavlovskaja, 26  
aleksey.kulesh@gmail.com

Kuklina Elena M.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia. Doctor of Science, Biology. Principal research fellow Russian Federati, 614081, Perm', str. Goleva 13

ibis\_07@mail.ru.

Shestakov Vladimir V.

Perm State Medical University named after academician EA Wagner, Perm, Russia.

M.D., Doctor of Science, Professor, Head of the Department of Neurology

Russian Federation, 614990, Perm', str. Petropavlovskaja, 26  
v1amad@mail.ru

УДК 618.5-06; 616-091.8

*Миляева Н.М., Ковалев В.В., Тулакина Л.Г., Пичугова С.В., Клейн А.В., Бейкин Я.Б.*  
**КЛИНИКО-УЛЬТРАМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЕТРИЯ ПРИ  
СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет;

МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Углубленное изучение морфологии и выявление ультраморфоструктурных детерминант миометрия при осложненном течении родового акта слабостью родовой деятельности являются актуальными для возможности прогнозирования и адекватной терапии.

**Цель работы:** исследовать ультраструктурные характеристики митохондриальной патологии миометрия при слабости родовой деятельности с использованием качественного электронно-микроскопического анализа.

**Материал и метод.** В исследование были включены 10 беременных: I группа — 5 женщин, у которых роды протекали со слабостью родовой деятельности; II группа — 5 женщин — с координированной родовой деятельностью. Проведено электронно-микроскопическое исследование состояния гладкомышечных волокон миометрия при слабой и координированной родовой деятельности. Просмотрено свыше 200 срезов. Представлено к демонстрации 27 электронно-микроскопических снимка.

**Результаты исследования и выводы.** При проведении электронно-микроскопического исследования образцов миометрия выявлены критерии наличия митохондриальной патологии, которые дают основание говорить об их значимости при слабости родовой деятельности. При слабости родовой деятельности происходит ультрамикроструктурное изменение миометрия с формированием деструкции архитектуры клетки, включая выраженную деструкцию ядра клетки. Наибольшему поражению подвергаются митохондрии в миоцитах, эндотелиоцитах сосудов, что приводит к энергетической недостаточности миометрия. Описанные патоморфологические изменения миометрия при слабости родовой деятельности делают целесообразным ограничение проведения стимуляции родовой деятельности. Дальнейшее системное изучение витальных показателей беременных может внести вклад в классификацию слабости родовой деятельности как митохондриальной болезни.

**Ключевые слова:** слабость родовой деятельности, митохондриальная патология, миометрий, электронная микроскопия

В сфере внимания исследователей в последние годы являются вопросы, связанные с изучением этиологии, патогенеза, механизмов развития патологии сократительной деятельности матки. Значимость и сложность проблемы аномалий сократительной деятельности матки определяется не только частотой развития, но и влиянием их на тяжесть осложнений со стороны матери, плода, новорожденного [1, 2, 3, 4]. Недостаточная изученность патогенетических механизмов формирования слабости родовой деятельности чрезвычайно затрудняет возможность целенаправленного прогнозирования, а следовательно, и профилактики этих осложнений родов. В связи с этим углубленное изучение морфологии и выявление ультраморфоструктурных детерминант миометрия при осложненном течении родового акта слабостью родовой деятельности являются актуальными и имеют фундаментальное значение в исследовании этиологии и патогенеза аномальной родовой деятельности, причин формирования тяжелой перинатальной патологии [3, 5, 6, 7, 8, 9].

**Цель работы:** исследовать ультраструктурные характеристики митохондриальной патологии миометрия при слабости родовой деятельности с использованием качественного электронно-микроскопического анализа.

#### Материал и методы

Настоящее проспективное исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и Ш ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, родильного дома МАУ ГКБ №14, МАУ «Клинико-диагностический центр» (г. Екатеринбург). В исследование были включены 10 родильниц. По факту течения родов были выделены следующие группы: I группа — 5 женщин, у которых роды протекали со слабостью родовой деятельности; II группа — 5 женщин с координированной родовой деятельностью. Всем женщинам проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное исследование в соответствии с имеющимися стандартами ведения беременных. Протокол исследования был утвержден локальным эти-