

УДК 616.8-0056 616-018

С. П. Сергеева¹, Л. М. Ерофеева², А. А. Савин³,
П. Ф. Литвицкий¹, Л. В. Шишкина⁴, В. В. Архипов¹

РОЛЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПОВРЕЖДЕНИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ И ВОССТАНОВЛЕНИИ ЕЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
г. Москва, Российская Федерация;

² НИИ морфологии человека, г. Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова,
г. Москва, Российская Федерация;

⁴ НИИ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, г. Москва, Российская Федерация

S. P. Sergeeva¹, L. M. Erofeeva², A. A. Savin³,
P. F. Litvitskiy¹, L. V. Shishkina⁴, V. V. Arkhipov¹

THE ROLE OF APOPTOTIC FACTORS IN DAMAGE TO THE NERVOUS TISSUE AND RESTORATION OF ITS FUNCTIONING AFTER ISCHEMIC STROKE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation;

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

⁴ N.N. Burdenko Scientific Research Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

Резюме. Цель: выявление роли апоптотических факторов sFasL и sFas в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функционирования после инсульта. **Материалы и методы:** в исследование включены 155 человек, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Группа контроля — здоровые добровольцы (n=28). Концентрацию sFas, sFasL определяли на 1, 7 и 21 сутки после ИИ методом ИФА, вычисляли отношение sFasL к sFas. После статистической обработки данных методом кластерного анализа пробывшие в стационаре до 21 суток пациенты были распределены в группы в зависимости от исхода острого периода ИИ — с благоприятным (балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья (NIHSS) на 21 сутки менее или равен 5) (n=36) и с неблагоприятным исходом (балл по шкале NIHSS на 21 сутки более 5, а также умершие к 21 суткам) (n=55). Также исследовали полученные при аутопсии образцы ткани головного мозга 9 человек, умерших в результате ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии из группы с неблагоприятным исходом. Образцы ткани брали из 3-х зон головного мозга: 1 — прилежащей непосредственно к очагу некротической ткани, 2 — отдаленной от предыдущей на 5–10 см, 3 — зоны противоположного полушария, симметричной очагу ишемии. Образцы окрашивали по Нисслию, гематоксилином и эозином. Белки p53, NSE, GFAP выявляли непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом. **Результаты:** у пациентов с

Abstract. Objective: to identify the role of the apoptotic factors sFasL and sFas in damage to the nervous tissue and restore its functioning after an ischemic stroke. **Materials and methods:** the study included 155 ischemic stroke patients. The control group is healthy volunteers (n = 28). The concentration of sFas, sFasL was measured on days 1, 7 and 21 after IS by ELISA, the ratio of sFasL to sFas was calculated. After statistical processing of the data by the cluster analysis method, the patients who were in the hospital until 21 days were divided into groups depending on the IS acute period outcome - with a favorable one (the NIHSS score of 21 days was less than or equal to 5) (n = 36) and with an unfavorable outcome (score on the NIHSS scale for 21 days more than 5, and also died by 21 days) (n = 55). The autopsy samples of brain tissue of 9 people who died as a result of left middle cerebral artery IS from the group with an unfavorable outcome were studied. Samples of tissue were taken from 3 zones of the brain: 1 — adjacent to the foci of necrotic tissue, 2 — distant from the previous by 5–10 cm, 3 — the zone of the opposite hemisphere, symmetrical focus of ischemia. Samples were Nissl and hematoxylin-eosin stained. Proteins p53, NSE, GFAP were detected by an indirect immunoperoxidase immunohistochemical method. Samples were stained with Nissl, hematoxylin and eosin. Proteins p53, NSE, GFAP were detected by an indirect immunoperoxidase immunohistochemical method. **Results.** When pathomorphological examination, signs of neurons and gliocytes apoptosis in all

неблагоприятным исходом ИИ, в том числе умерших, отмечали достоверное увеличение отношения sFasL к sFas на первые сутки, данный показатель является прогностическим. При патоморфологическом исследовании наблюдали признаки апоптоза нейронов и глиоцитов во всех исследуемых зонах. Однако увеличение отношения sFasL к sFas к 21 суткам достоверно коррелирует с благоприятным исходом ИИ. Таким образом, продемонстрировано плеiotропное действие системы Fas и клиническое значение в развитии ИИ.

Ключевые слова: инсульт, Fas, апоптоз, нейропластичность

investigated zones were observed. However, an increase in the ratio of sFasL to sFas by 21 days significantly correlates with the favorable outcome of the IS. Thus, the pleiotropic effect of the Fas system and the clinical significance ones in the development of IS have been demonstrated.

Keywords: stroke, Fas, apoptosis, neuroplasticity

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сергеева Светлана Павловна
svetlanapalna@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Svetlana P. Sergeeva
svetlanapalna@mail.ru

Дата поступления 19.04.2017

Received 19.04.2017

Образец для цитирования:

Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Шишкина Л.В., Архипов В.В. Роль апоптотических факторов в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функционирования после ишемического инсульта. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №2, с. 156–163, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-156-163

For citation:

Sergeeva S.P., Erofeeva L.M., Savin A.A., Litvitskiy P.F., Shishkina L.V., Arkhipov V.V. The role of apoptotic factors in damage to the nervous tissue and restoration of its functioning after ischemic stroke. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Jour. Ural Med. Acad. Science. 2017, no. 2, pp. 156–163. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-156-163 (In Russ.)

Острые нарушения мозгового кровообращения — одна из основных причин смерти и стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире [1, 2]. В России в 2009 году заболеваемость составила 3,52 на 1000 населения и смертность 3,27, в 2010 — 1,19 и 0,96 соответственно [3]. К труду могут возвратиться не более 15% перенесших инсульт пациентов, остальные остаются инвалидами и до конца жизни нуждаются в медико-социальной поддержке [4]. Из этого следует, что ишемический инсульт (ИИ) — актуальная медико-социальная проблема, а совершенствование стратегии оказания помощи больным ИИ — важная задача для клинической и фундаментальной медицинской науки. В свою очередь, успех этой работы зависит от знания механизмов развития и восстановления после инсульта.

Апоптоз нейронов является важным звеном патогенеза ИИ. Показано, что локальное ишемическое поражение головного мозга сопровождается изменением межклеточных взаимодействий, влекущим за собой апоптоз нейронов не только вокруг некротического очага, но также в отделах ипси- и контралатерального полушария, которые не имели прямого ишемического воздействия [5, 6].

Апоптоз может быть инициирован по двум альтернативным путям. «Внутренний» путь подразумевает нарушение целостности митохондрий и высвобождение

из них цитохрома С, запускающего каспазный каскад. «Внешний» реализуется посредством активации поверхностных рецепторов клетки специфическими лигандами. К таким рецепторам «клеточной смерти» относят суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), включающее Fas/CD95, TNFR-1 и TRAIL рецепторы [7].

Растворимые формы лигандов (sTNF- α , sFasL) и рецепторов (sFas, sTNF-R1, sTNF-R2) образуются в результате отщепления их надмембранной части металлопротеиназами (ММР), а также — альтернативного сплайсинга. Эти формы обладают способностью регулировать (индуцировать или ингибировать) развитие апоптоза [8, 9].

Ранее нами были показаны клиничко-лабораторные параллели между лиганд-рецепторными соотношениями sTNF- α и sTNF-R1, sFasL и sFas в крови пациентов и тяжестью неврологических проявлений на 1, 7, 21 сутки после ИИ, выраженных в баллах по шкале оценки тяжести неврологического дефицита после инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [10, 11, 12].

В настоящей работе проводится обобщение клинических и патоморфологических данных с целью выявления роли апоптотических факторов в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функционирования после инсульта.

Материалы и методы

Проведено проспективное клиническое и патоморфологическое исследование. Оно не изменяло плана диагностических и лечебных мероприятий: все пациенты получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и было одобрено Межвузовским этическим комитетом.

Критерии включения в группу контроля: возраст, сопоставимый с группой исследования, отсутствие в анамнезе ОНМК, черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций на момент исследования. Критериями включения в основную группу исследования были: впервые случившийся ИИ в бассейне левой или правой средней мозговой артерии, установленный клинически, подтвержденный при помощи методов нейровизуализации (КТ, МРТ) или патологоанатомически. В исследование не включали пациентов с геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения, наличием черепно-мозговых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических реакций на момент исследования. Для объективизации оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и динамики клинических показателей использовалась балльная шкала оценки тяжести неврологического дефицита после инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [7]. Для оценки степени функциональных нарушений использовали шкалу Бартел [18]. Исследовали содержание sFas, sFasL в сыворотке крови на 1, 7 и 21 сутки после ИИ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем (Bender Medsystems, Vienna, Austria).

Также проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования полученных при аутопсии образцов ткани головного мозга 9 человек, умерших в результате ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии от 3 до 7 суток от момента поступления в стационар и входящих в группу исследования. Аутопсийный материал получали в патологоанатомическом отделении ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева. В каждом случае образцы ткани брали из 3-х зон головного мозга: 1 — прилежащей непосредственно к очагу некротической ткани, 2 — отдаленной от предыдущей на 5–10 см, 3 — зона контрлатерального полушария, симметричная очагу ишемии. Образцы тканей головного мозга фиксировали в 10% забуференном формалине. Гистологические срезы изготавливали по стандартной методике. Выявление белков p53, NSE, GFAP проводили непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом. Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела к указанным белкам человека фирмы Vision biosystems novocastra (Великобритания), а также пероксидазную детекционную систему Peroxidase

Detection System for Novocastra производства «Leica Microsystems» (Германия). Часть срезов окрашивали по методу Ниссля и гематоксилином и эозином. Вариационно-статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Значимыми считали различия, если вероятность ошибки Р была меньше 0,05. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент Пирсона для нормальных распределений и коэффициент ранговой корреляции Спирмена для ненормальных распределений.

Результаты

Обследовано 948 пациентов, поступивших по СМП в неврологический стационар и отделение реанимации ГКБ 6 и 36 в период с 2011 по 2013 год. Из них критериям включения в исследование удовлетворяли 155 больных (74 мужчины и 81 женщина) (табл. 1), среди которых 88 пациентов перенесли ИИ в системе правой средней мозговой артерии, 67 — в левой. Группу контроля составили 28 человек (15 женщин и 13 мужчин) (табл. 1). В течение первых 7 дней пребывания в стационаре умерли 19 человек из основной группы исследования. Из них в патоморфологическое исследование были включены 9 человек, умерших в результате ТЭЛА (7 человек) и инфаркта миокарда (2 человека) после перенесенного впервые ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии в течение первых 7 дней пребывания в стационаре. По гендерному признаку распределение было следующим: 5 женщин (средний возраст 79 ± 6) и 4 мужчины (средний возраст 67 ± 13). Тела данных пациентов подвергались аутопсии безотносительно данного исследования.

Таблица 1
Характеристика выборки
Table 1
Characteristics of the sample

Группа/ пол Group / gender	Мужчины/ The Men		Женщины/ Women	
	Кол-во/ Quantity	Возраст/ Years	Кол-во/ Quantity	Возраст/ Years
Контроль/ Control	13	58.1 ± 6.5	15	67.7 ± 6.8
Исследование/ Research	74	58.1 ± 6.4	81	70.5 ± 8.6

При проведении статистической обработки с использованием кластерного анализа по параметрам концентрации sFas и sFasL в периферической крови и балла по шкале NIHSS были выделены 2 группы: группа пациентов с благоприятным исходом (NIHSS на 21 сутки меньше 5) и с неблагоприятным исходом (NIHSS на 21 сутки больше 5, в том числе летальный исход). Соответственно в данные кластеры были включены только те пациенты, которые находились в стационаре 21 сутки (n=91).

В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ

(n=36) концентрация sFasL достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования ($p < 0,01$), на 1 сутки она была равна 303 ± 150 пг/мл, на 7 сутки — 347 ± 200 пг/мл, на 21 — 482 ± 232 пг/мл. В группе пациентов с неблагоприятным исходом (n=55) концентрация sFasL также достоверно отличалась от группы контроля и составляла 459 ± 207 пг/мл, 657 ± 229 пг/мл, 697 ± 209 пг/мл на 1, 7 и 21 сутки соответственно ($p < 0,05$). При этом у умерших пациентов, включенных в патоморфологическое исследование, концентрация sFasL составила на 1 сутки 477 ± 221 пг/мл, на 7 — 657 ± 218 пг/мл (рис. 1).

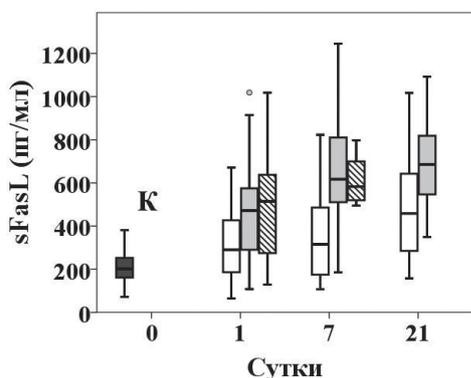


Рис. 1. Концентрация sFasL (пг/мл) у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом, умерших (заштрихованные ящики) и в группе контроля (К).

Fig. 1. Concentration of sFasL (pg/ml) in patients after IS with favorable (white boxes), unfavorable (gray boxes) outcome, deceased (shaded boxes) and in control group (K).

Концентрация sFas достоверно отличалась от группы контроля во все сроки исследования как в группе пациентов с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом ($p < 0,01$). В группе пациентов с благоприятным исходом ИИ концентрация sFas составила 149 ± 78 пг/мл, 180 ± 102 пг/мл, 216 ± 97 пг/мл соответственно на 1, 7 и 21 сутки, для группы с неблагоприятным исходом 122 ± 47 пг/мл на 1 сутки, 179 ± 50 пг/мл на 7 сутки, 190 ± 42 пг/мл на 21 сутки исследования. У пациентов, включенных в патоморфологическое исследование: 124 ± 51 пг/мл, 175 ± 50 пг/мл на 1 и 7 сутки соответственно (рис. 2).

Значение отношения sFasL к sFas на 1 сутки исследования для пациентов с благоприятным исходом составило $2,11 \pm 0,58$ и достоверно от группы контроля не отличалось, тогда как для пациентов с неблагоприятным исходом ИИ — $3,70 \pm 0,60$, $p < 0,01$ (рис. 4). В остальные сроки исследования получены следующие значения показателя для группы с благоприятным исходом: $1,96 \pm 0,57$ на 7 ($p < 0,01$) и $2,24 \pm 0,49$ на 21 сутки ($p > 0,05$); для группы с неблагоприятным исходом: $3,63 \pm 0,57$; $3,65 \pm 0,67$ на 7 и 21 сутки соответственно ($p < 0,01$), в их числе у умерших пациентов, включенных в патоморфологическое исследование, — $3,76 \pm 0,51$ на 1 сутки и $3,74 \pm 0,37$ на 7 сутки исследования (рис. 3).

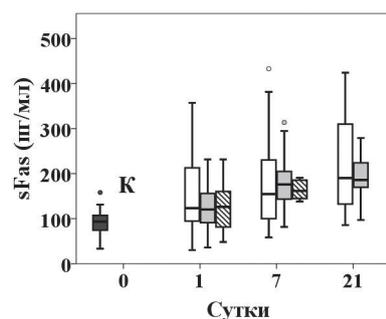


Рис. 2. Концентрация sFas (пг/мл) у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом, умерших (заштрихованные ящики) и в группе контроля (К).

Fig. 2. Concentration of sFas (pg / ml) in patients after AI with favorable (white boxes), unfavorable (gray boxes) outcome, deceased (shaded boxes) and in control group (K).

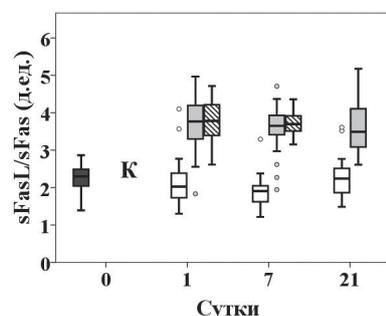


Рис. 3. Отношение sFasL к sFas у пациентов после ИИ с благоприятным (белые ящики), неблагоприятным (серые ящики) исходом, умерших (заштрихованные ящики) и в группе контроля (К).

Fig. 3. The ratio of sFasL to sFas in patients after AI with favorable (white boxes), unfavorable (gray boxes) outcome, deceased (shaded boxes) and in control group (K).

При гистологическом исследовании полученного секционного материала при окрашивании гематоксилином-эозином и крезильным фиолетовым по Нисслю обнаружено снижение общего количества нейронов и глиоцитов наиболее выраженное в образцах из зоны 1 (перифокальной зоны, прилежащей непосредственно к очагу некротической ткани).

Во всех зонах исследования обнаружены следующие изменения нейронов: гомогенизация и инкрустация цитоплазмы, деформация и сморщивание ядер, кариоцитоллиз с образованием клеток-теней, хроматолиз, перемещение ядра на периферию клетки и его набухание, смещение ядрышка к периферии ядра; перичеллюлярный отек (рис.4). Выраженность указанных изменений достигала максимума в зоне 1, где все нейроны подверглись повреждению. В зоне 3 встречались лишь отдельные участки нервной ткани, где наблюдались вышеописанные изменения. То, что данные изменения происходят именно в нейронах, было доказано при использовании непрямого иммуно-

пероксидазного иммуногистохимического метода для выявления NSE (рис. 5).

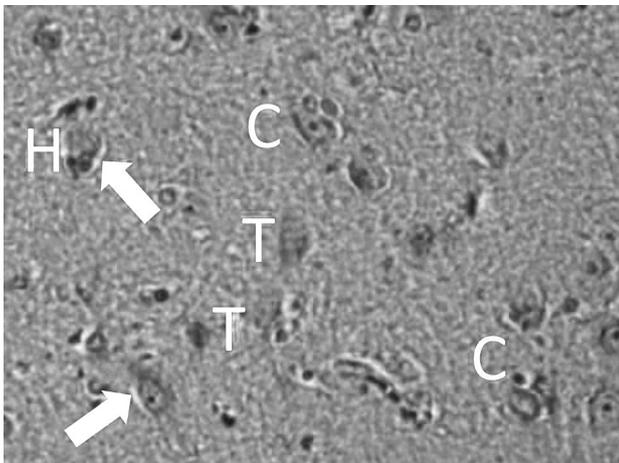


Рис. 4. Клетки-тени (Т), сателлитоз (С), нейрофагия (Н), перичеселлярный отек (стрелки) в зоне 2. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение $\times 400$.
Fig. 4. Shadow cells (T), satellite (C), neuronophagia (H), pericellular edema (arrows) in zone 2. Staining with haematoxylin-eosin, an increase of $\times 400$.

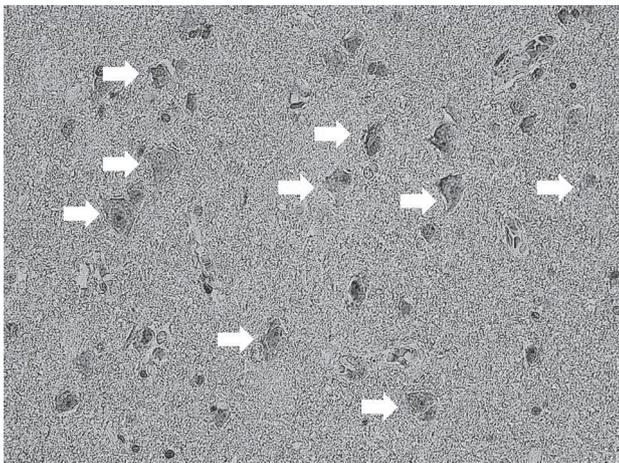


Рис. 5. Нейроны в зоне 3 (указаны стрелками). Реакция NSE. $\times 400$.

Fig. 5. Neurons in zone 3 (indicated by arrows). The reaction of NSE. $\times 400$

Об активации процессов апоптоза в нейронах судили по выраженности экспрессии белка p53, который выявляли при помощи непрямого иммунопероксидазного иммуногистохимического метода. Доказательством того, что указанные изменения происходят именно в нейронах, считали реакцию тех же клеток с NSE в дублирующих срезах. Наибольшее количество p53-позитивных нейронов отмечено в зоне 1, в зонах 2 и 3 они присутствовали в меньших количествах (рис.6). При реакции GFAP на дублирующих срезах нами выявлено, что апоптозу также подвергаются и глиальные элементы (астроциты), выраженность данного процесса соответствует таковому у нейронов.

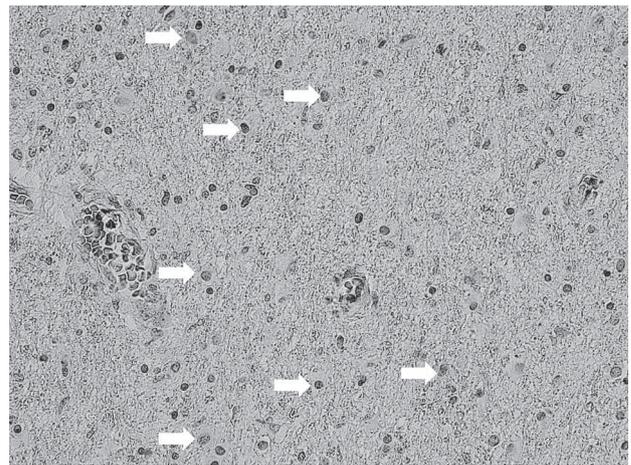


Рис. 6. p53-позитивные нейроны в зоне 2 (указаны стрелками). Реакция p53. $\times 200$.

Fig. 6. p53-positive neurons in zone 2 (indicated by arrows). The reaction is p53. $\times 200$.

Обсуждение

Отношение sFasL/sFas у лиц с благоприятным исходом ИИ и контрольной группы на 1 сутки достоверно не отличались. У пациентов с неблагоприятным исходом ИИ величина sFasL/sFas была достоверно выше значений, как контрольной группы, так и группы пациентов, чей балл по шкале NIHSS на 21 сутки был меньше 5. Следовательно, данный показатель sFasL/sFas имеет клиническую значимость и может быть использован как прогностический.

На 21 сутки исследования была выявлена следующая тенденция: у пациентов с благоприятным исходом ИИ наблюдался рост отношения sFasL/sFas, а у пациентов с неблагоприятным исходом ИИ снижение отношения sFasL/sFas. Таким образом, имела место картина, обратная той, которую мы наблюдали на 1 сутки исследования, когда величина данного показателя достоверно прямо коррелировала с выраженностью неврологического дефицита и плохим прогнозом. Нами был сделан вывод, что подобная клинко-лабораторная картина является результатом участия системы Fas в процессах восстановления после ИИ. Этот вывод был основан также на данных мировой литературы, демонстрирующих такие эффекты «индукторов» апоптоза как воспаление, пролиферация, спрутинг [13, 14].

При патоморфологическом исследовании мы наблюдали признаки апоптоза и глиальных элементов (астроцитов) во всех зонах исследования. Вероятно, при ИИ происходит активация этого процесса во всех участках головного мозга функционально связанных с пораженной зоной, что является одним из проявлений нейропластичности.

Выводы:

1. Отношение sFasL/sFas — прогностически значимый показатель для пациентов с ИИ.
2. Тяжесть состояния пациентов в исходе заболевания коррелирует с величиной отношения sFasL/sFas

на 1 сутки, что демонстрирует негативную роль Fas в развитии ИИ.

3. Увеличение отношения sFasL/sFas к 21 суткам у пациентов с благоприятным исходом свидетельствует о плейотропности роли Fas в центральной нервной системе при ее ишемическом поражении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., Flegal, K. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3): e21-e181.
2. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association. *Circulation*. 2012; 125(1): e2-e220.
3. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2013; 5: 4-10.
4. Карпова, Е. Н., Муравьев, К. А., Муравьева, В. Н., Карпов, С. М., Шевченко, П. П., Вышлова, И. А. и др. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 1-9.
5. Broughton B.R.S., Reutens D.C., Sobey C.G. Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2009; 40: E331-E339.
6. Сергеева, С. П., Шишкина, Л. В., Литвицкий, П. Ф., Бреславич, И. Д., Виноградов, Е. В. Изменения структуры нейронов и астроцитов серого вещества головного мозга при его острой локальной ишемии у человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(4): 4-8.
7. Сергеева С. П., Савин А. А., Литвицкий П. Ф. Роль Системы Fas в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016; 116(3-2): 3-8.
8. Hoke M., Schillinger M., Zorn G., Wonnerth A., Amighi J., Mlekusch W. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2011; 42: 2465-2470.
9. Ramos-Fernandez M., Bellolio M. F., Stead L. G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2011; 20(1): 47–54.
10. Сергеева С. П., Бреславич И. Д., Ерофеева Л. М., Гультьяев М. М. Динамика и прогностическое значение содержания cd3cd95 лимфоцитов, растворимых Fas рецептора и Fas лиганда в периферической крови после ишемического инсульта. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014; 13(2): 56-62.

REFERENCES

1. Loyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone, G., Ferguson T.B., Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee; *Circulation*; 2009; 119(3): e21-e181.
2. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M., Benjamin E. J., Berry J. D., Borden W. B. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association; *Circulation*; 2012; 125(1): e2-e220.
3. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia based on the results of the territorial-population register (2009-2010); *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2013, no. 5, pp. 4-10. (In Russ.)
4. Karpova E. N., Murav'ev K. A., Murav'eva V. N., Karpov S. M., Shevchenko P. P., Vyshlova I. A. i dr. Epidemiology and risk factors for the development of ischemic stroke; *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015, no. 4, pp. 1-9. (In Russ.)
5. Broughton B.R.S., Reutens D.C., Sobey C.G. Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia; *Stroke*; 2009; 40: E331-E339.
6. Sergeeva S. P., Shishkina L. V., Litvitskiy P. F., Breslavich I. D., Vinogradov E. V. Changes in the structure of neurons and astrocytes of gray matter of the brain with acute local ischemia in man; *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*; 2016; 60(4): 4-8. (In Russ.)
7. Sergeeva S. P., Savin A. A., Litvitskiy P. F. The Role of the Fas System in the Pathogenesis of Ischemic Stroke; *Zhurnal nevrologii i isikhiatrii*; 2016; 116 (3-2): 3-8. (In Russ.)
8. Hoke M., Schillinger M., Zorn G., Wonnerth A., Amighi J., Mlekusch W. et al. The prognostic impact of soluble apoptosis-stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis; *Stroke*; 2011; 42: 2465-2470.
9. Ramos-Fernandez M., Bellolio M. F., Stead L. G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review; *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2011, no. 20(1), pp. 47–54.
10. Sergeeva S. P., Breslavich I. D., Erofeeva L. M., Gul'tyaev M. M. Dynamics and prognostic significance of the content of cd3cd95 lymphocytes, soluble Fas receptor and Fas ligand in peripheral blood after ischemic stroke; *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014, no. 13(2), pp. 56-62. (In Russ.)
11. Sergeeva S. P., Litvitskiy P. F., Gul'tyaev M. M., Savin A. A., Breslavich I. D. To the mechanism of Fas-induced apoptosis of neurons in the pathogenesis of

11. Сергеева С. П., Литвицкий П. Ф., Гультяев М. М., Савин А. А., Бреславич И. Д. К механизму Fas-индуцированного апоптоза нейронов в патогенезе ишемического инсульта. Патофизиологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013; 3: 15-18.

12. Сергеева С. П., Литвицкий П. Ф., Бреславич И. Д. Лиганд-рецепторные взаимоотношения апоптоз-индуцирующих молекул у пациентов после ишемического инсульта. Клиническая патофизиология. 2014; 2: 15-20.

13. Niu F. N., Zhang X., Hu X. M., Chen J., Chang L. L., Li J. W. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. Brain, behavior, and immunity. 2012; 26(1): 61-71.

14. Sergeeva S. P., Gorbacheva L. R., Breslavich I. D., Cherdak M. A. Fas Role in Ischemic Stroke: Not Only in Apoptosis. Journal of Molecular and Genetic Medicine. 2016; 10(4): 1-6.

ischemic stroke; Patofiziologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya; 2013; 3: 15-18. (In Russ.)

12. Sergeeva S. P., Litvitskiy P. F., Breslavich I. D. Ligand-receptor relationships of apoptosis-inducing molecules in patients after ischemic stroke; Klinicheskaya patofiziologiya; 2014; 2: 15-20. (In Russ.)

13. Niu F. N., Zhang X., Hu X. M., Chen J., Chang L. L., Li J. W. et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke; Brain, behavior, and immunity; 2012; 26(1): 61-71.

14. Sergeeva S. P., Gorbacheva L. R., Breslavich I. D., Cherdak M. A. Fas Role in Ischemic Stroke: Not Only in Apoptosis; Journal of Molecular and Genetic Medicine; 2016; 10(4): 1-6.

Авторы

Сергеева Светлана Павловна

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, кафедра патофизиологии

к. м. н., доцент

Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

svetlanapalna@mail.ru

Ерофеева Людмила Михайловна

Морфологии человека, центральная патологоанатомическая лаборатория

Ведущий научный сотрудник, д. б. н., профессор

Российская Федерация, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

gystology@mail.ru

Савин Алексей Алексеевич

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра нервных болезней

д. м. н., профессор

Российская Федерация, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

lasavin@mail.ru

Литвицкий Петр Францевич

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, кафедра патофизиологии

д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой

Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2.

litvicki@mma.ru

Authors

Svetlana P. Sergeeva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
for Pathophysiology

Str. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119991, Russian
Federation

svetlanapalna@mail.ru

Lyudmila M. Erofeeva

Institute of Human Morphology

Dr. Sci.(Bio), Professor

Str. Tsyurupy, 3, Moscow, Russian Federation, 117418

gystology@mail.ru

Alexey A. Savin

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and
Dentistry, Department for Neurology

Dr. Sci.(Med), Professor

Str. Delegatskaya, 20/1, Moscow, 127473, Russian
Federation

lasavin@mail.ru

Peter F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Corr-Member Russian Academy of Sciences, Dr.
Sci.(Med), Professor, Head of the Department for
Pathophysiology

Str. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119991, Russian
Federation

litvicki@mma.ru

Шишкина Людмила Валентиновна
Научно-исследовательский институт нейрохирургии
имени академика Н. Н. Бурденко
к. м. н., заведующая отделением
Российская Федерация, 125047, г. Москва, 4-я
Тверская-Ямская ул., д. 16
lshishkina@nsi.ru

Lyudmila V. Shishkina
N.N. Burdenko Scientific Research Neurosurgery
Dr. Sci.(Med), Professor, Head of Department for
Pathological
Str. 4th Tverskaya-Yamskaya, 16, Moscow, 125047,
Russian Federation
lshishkina@nsi.ru

Архипов Владимир Владимирович
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова, кафедра клиниче-
ской фармакологии и пропедевтики внутренних бо-
лезней лечебного факультета
Д.м.н., профессор
Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубец-
кая, д. 8, стр.2.
arkhipov2005@rambler.ru

Vladimir V. Arkhipov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Dr. Sci.(Med), Professor, Department for Neurology
Str. Trubetskaya, 8-2, Moscow, 119991, Russian
Federation
arkhipov2005@rambler.ru