УДК 616-092:616.8:616.005:616-002:616-008
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-7

Н. Л. Сарафанюк https://orcid.org/0000-0002-9765-403X
М. О. Клименко https://orcid.org/0000-0002-7671-1891

ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1В, 2, 4, 10 ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

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

Н. Л. Сарафанюк, М. О. Клименко

ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1β, 2, 4, 10 ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

У статті наведено дані про вміст інтерлейкінів 1β, 2, 4 та 10, а також загальноприйнятого маркера запалення – С-реактивного білка – у периферичній крові до та після лікування (на першу та десяту добу) у пацієнтів з хронічною ішемією мозку (ХІМ). Отримані результати мають істотне значення для з'ясування механізмів та розробки методів діагностики, прогнозування та патогенетичної терапії ХІМ.

Ключові слова: хронічні неінфекційні захворювання, хронічна ішемія мозку, нейрозапалення, цитокіни, С-реактивний білок.

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

N. L. Sarafanyuk, M. O. Klymenko

PRODUCTION OF INTERLEUKINS 1B, 2, 4, 10 AND C-REACTIVE PROTEIN IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Introduction. Cytokines are signal molecules that modulate the immune system to cell activation, differentiation and proliferation. Having pro-inflammatory and anti-inflammatory effects, they trigger endothelial cells, neurons and glia to the inflammatory process and, depending on their concentration in the blood, can limit or maintain the pathological process.

The aim of the study was to determine the content of interleukins (IL) 1β, 2, 4 and 10, as well as a generally accepted marker of inflammation – C-reactive protein (CRP) – inperipheral blood before and after treatment (on the first and tenth day) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Materials and Methods. The study involved 25 people with CCI (9 people – stage I disorder, 8 people – stage II, 8 people – stage III) and 14 people in the control group. Cytokines and CRP were determined by ELISA method.

Results and Conclusions. On the first day there is a significant increase in the content of all studied interleukins and CRP compared to control, which indicates the presence of inflammation. The level of pro-inflammatory cytokines – IL-1β and IL-2 (and of them – IL-2, in particular) increases which indicates the leading role of innate and cellular adaptive immunity, especially the latter, among immune mechanisms in the pathogenesis of CCI. On the tenth day, a decrease in the level of IL-1β, IL-2 and CRP was noted compared to the first day, which, however, remained higher than the control, and a further increase in the content of anti-inflammatory IL-4 and IL-10 relative to the control. This indicates that the inflammatory process is decreasing, but still occurs. It was also established that the content of IL-1β, IL-2, IL-10 and CRP depends on the severity of CCI.

Keywords: chronic non-communicable diseases, chronic cerebral ischemia, neuroinflammation, cytokines, C-reactive protein.

Вступ

Хронічна ішемія мозку (ХІМ) є однією з основних проблем суспільної охорони здоров'я. Це стійке зниження мозкового кровотоку, спричинене тривалим судинним захворюванням або порушеннями кровообігу. ХІМ може проявлятися головним болем, запамороченням, когнітивним дефіцитом. Значно зростає ризик інсульту. 70% пацієнтів з ХІМ мають вік більше 80 років, а біля 30% – 45–50 років [1]. В Україні біля 5,6% населення страждають на ХІМ, а захворюваність за 10 років збільшилася майже удвічі [2].

В МКХ-10 ХІМ відноситься до IX класу хвороб («Хвороби системи кровообігу»), рубрики I67 («Інші ураження судин головного мозку») та має код I67.8 – «Інші уточнені цереброваскулярні захворювання. Гостра цереброваскулярна недостатність. Ішемія головного мозку (хронічна)».

У патогенезі ХІМ основну роль відіграють запально-нейроімунні процеси [3]. 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 хронічного дифузного низькоінтенсивного запалення [4, 5]. 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 [6]. Враховуючи вік досліджуваних пацієнтів, слід мати на увазі, що вони

© Н. Л. Сарафанюк, М. О. Клименко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії

також мають так зване «inflammaging» (запальне старіння), що характеризується підвищеним рівнем циркулюючих цитокінів та прозапальних маркерів [7]. Стійке підвищення продукції периферичних медіаторів запалення – інтерлейкінів (IL) 1β та 10, та С-реактивного білка (СРБ) протягом 12 років дає підстави прогнозувати наявність порушення пам'яті в майбутньому [8].

Таким чином, ХІМ – 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 [9, 10].

Метою дослідження стало визначення вмісту IL1β, 2, 4, 10 та СРБ у периферичній крові до та після лікування (на першу та десяту добу) у пацієнтів з ХІМ. Вказаний перелік та комбінація цитокінів цікаві тим, що вони є маркерами різних клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді, що дозволяє охарактеризувати роль про- та протизапальних механізмів, вроджених та адаптивних імунних реакцій у патогенезі захворювання. ІЛ-1β є маркером функціональної активності моноцитів-макрофагів та вродженого клітинного імунітету, ІЛ-2 – Т-лімфоцитів-хелперів 1 типу (Th1) та адаптивного клітинного імунітету, інтерлейкіни 4 та 10 – Т-хелперів 2 типу (Th2) та гуморального адаптивного імунітету. Інтерлейкіни 1β та 2 є прозапальними, 4 та 10 – протизапальними. СРБ є загальноприйнятим маркером наявності та виразності запалення. У попередній роботі ми досліджували продукцію IL 1β, 2, 4 та 10, а також СРБ у пацієнтів у динаміці ішемічного інсульту [11]. При ХІМ такого комплексного дослідження ми не виявили.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження були залучені 25 осіб з ХІМ (13 чоловіків та 12 жінок) та 14 осіб контрольної групи (7 чоловіків та 7 жінок). Середній вік пацієнтів основної групи становив 61,24±0,847, осіб групи контролю – 60,0±2,480 (M±SE).

Критеріями виключення були гострі запальні, автоімунні, нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет та пухлинні процеси.

Показами до госпіталізації були наявність загальномозкової та вогнищевої симптоматики: при ХІМ I стадії – з неврологічними порушеннями легкого ступеня, незначними когнітивними та емоційними порушеннями, відсутністю вираженого неврологічного дефіциту, суб'єктивними скаргами такими, як головний біль, запаморочення, шум в голові, нестійкість під час ходи, порушення зору, симптоми орального автоматизму; II стадії – з порушеннями середнього ступеня, зокрема стійкими когнітивними й руховими розладами, порушенням професійної та соціальної адаптації, головним болем, шумом у голові, порушенням ходьби, координації, труднощами з ковтанням, тремором голови і рук, порушенням когнітивних функцій, підвищенням рефлексів орального автоматизму, пірамідною недостатністю тощо; III стадії – з порушеннями тяжкого ступеня, проявами судинної деменції, грубими руховими порушеннями, можливими порушенням тазових функцій, іноді судомами, псевдобульбарним та аміостатичним синдромами [12]. До першої групи належало 9 осіб (36%), до другої групи – 8 осіб (32%) і до третьої група – 8 осіб (32%). Коморбідна патологія вбирала атеросклеротичне ураження судин, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця.

Для лікування пацієнтам призначали мельдоній 500 мг (5 мл) один раз на добу в/в; холіну альфосцерат по 7 мл розчину орального 2 рази на добу; цитиколін 500 мг 2 рази на добу в/м; морфолінієву сіль тіазотної кислоти та пірацетам (відповідно 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти, та 100 мг в 1 мл) – 30 мл розчину, попередньо розведеного у 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду, в/в крапельно 1 раз на добу. Лікування проводилось протягом 10 днів дослідження. Лікування проводилось на базі КНП Міська клінічна лікарня №4 Миколаївської міської ради.

Дослідження проводили на першу та десяту добу від надходження пацієнта до стаціонару, тобто до та після лікування. Забирали венозну кров, яку центрифугували при 3000 об/хв протягом 10–15 хв., і отримані зразки сироватки заморожували при -20°С до проведення аналізу.

Рівні IL-1β, IL-2, IL-4 та IL-10 у крові визначали імуноферментним методом за допомогою відповідних наборів реактивів ІФА-БЕСТ та інструкцій виробника. Також визначали вміст в крові високочутливого СРБ (high sensitive CRP – hsСРБ) [14]. Результати реєстрували на спектрофотометрі СФ-46. Обрахування результатів проводили за калібрувальними графіками.

Отримані результати перевіряли на нормальність розподілу та піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента, апостеріорного тесту Бонферроні та критерію Пірсона.

Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Дослідження було схвалено комісією з питань етики ЧНУ імені Петра Могили (засідання комісії від 16.11.2020, протокол №1).

Результати дослідження та їх обговорення

У контролі у крові значно переважали концентрації IL-1β (1,445±0,010 пг/мл) та IL-10 (3,235±0,224 пг/мл) над рівнями IL-2 (0,074±0,014 пг/мл) та IL-4 (0,110±0,023 пг/мл), а поміж IL-1β та IL-10 – ІЛ-10 над IL-1β. Це, певно, пояснюється тим, що в контролі переважно задіяні вроджений імунітет та протизапальні механізми. Вміст СРБ становив 1,354±0,068 мг/л.

На 1-шу добу госпіталізації вміст IL-1β у крові пацієнтів з ХІМ був значно вищий, ніж в контрольній групі, – в 2,55 разу. Після лікування (на 10-у добу) він вірогідно знизився – в 1,32 разу – порівняно з першою

добою, але залишився достовірно більшим за контроль – в 1,93 разу (рис. 1).

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 ХІМ в залежності від стадії захворювання виявлено, що на 1-шу добу рівень IL-1β був значно вищий порівняно з контролем при всіх трьох стадіях ХІМ – першій, другій і третій – відповідно в 1,99, 2,62 та 3,11 разу. При $II^{й}$ стадії він був вірогідно більший, ніж при $I^{й}$, а при $III^{й}$ стадії – вищий, ніж при $I^{й}$, та статистично не перевищував $II^{ої}$ (табл. 1).

Концентрація IL-2 була багаторазово підвищена при всіх стадіях захворювання – відповідно в 10,51, 13,88 та 8,86 разу – і між стадіями статистично не відрізнялася. Вміст IL-4 був вірогідно збільшений при $I^{й}$ та $III^{й}$ стадіях – відповідно в 1,74 та 1,8 разу, а при $II^{й}$ вірогідно не відрізнявся від контролю. Також він достовірно не відрізнявся між стадіями. Рівень IL-10 був вірогідно підвищений при всіх стадіях захворювання – відповідно в 1,81, 1,9 та 2,49 разу. При $II^{й}$ стадії він достовірно не відрізнявся від $I^{ої}$, а при $III^{й}$ – був більший за $II^{у}$ та $I^{у}$ стадії. Концентрація СРБ була значно збільшена при всіх стадіях захворювання – відповідно в 2,12, 2,71 та 3,16 разу. При $I^{шу}$ стадії вона була вища за $I^{йу}$, а при $III^{й}$ – більша, ніж при $I^{й}$, та статистично не відрізнялася від $II^{ої}$.

При дослідженні вмісту цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з ХІМ в залежності від стадії захворювання на 10-ту добу (після лікування) з'ясовано, що рівень IL-1β був значно більший за контроль при всіх стадіях ХІМ – $I^{й}$, $II^{й}$, $III^{й}$ – відповідно в 1,51, 2,05 та 2,29 разу. При $II^{й}$ стадії він був вищий, ніж при $I^{й}$, а при $III^{й}$ – більший, ніж при $I^{й}$, та вірогідно не відрізнявся від $II^{ої}$ (табл. 2).

Концентрація IL-2 при $I^{й}$ та $III^{й}$ стадіях статистично не відрізнялася від контролю, а при $II^{й}$ стадії була значно більшою за контроль – в 3,84 разу. При $II^{й}$ стадії вона була вірогідно вищою, ніж при $I^{й}$, а при $III^{й}$ – достовірно зменшувалася порівняно із $II^{ою}$ стадією, так що не відрізнялася від $I^{ї}$ стадії та контролю. Кількість IL-4 була значно більша при всіх стадіях, ніж в контролі, – відповідно в 4,15, 4,26 та 4,16 разу, та не відрізнялася між групами. Вміст IL-10 був значно більший за контроль при всіх стадіях – відповідно в 2,18, 2,10 та 2,81 разу. При $II^{й}$ стадії він не відрізнявся від $I^{ої}$, а при $III^{й}$ – був вірогідно вищий, ніж при $I^{й}$ та $II^{й}$ стадіях. Рівень СРБ був значно вищий за контроль при всіх стадіях – відповідно в 1,83, 2,24 та 2,05 разу. При $II^{й}$ стадії він був вірогідно більший, ніж при $I^{й}$, а при $III^{й}$ – статистично не відрізнявся від $I^{ої}$ та $II^{ої}$.

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

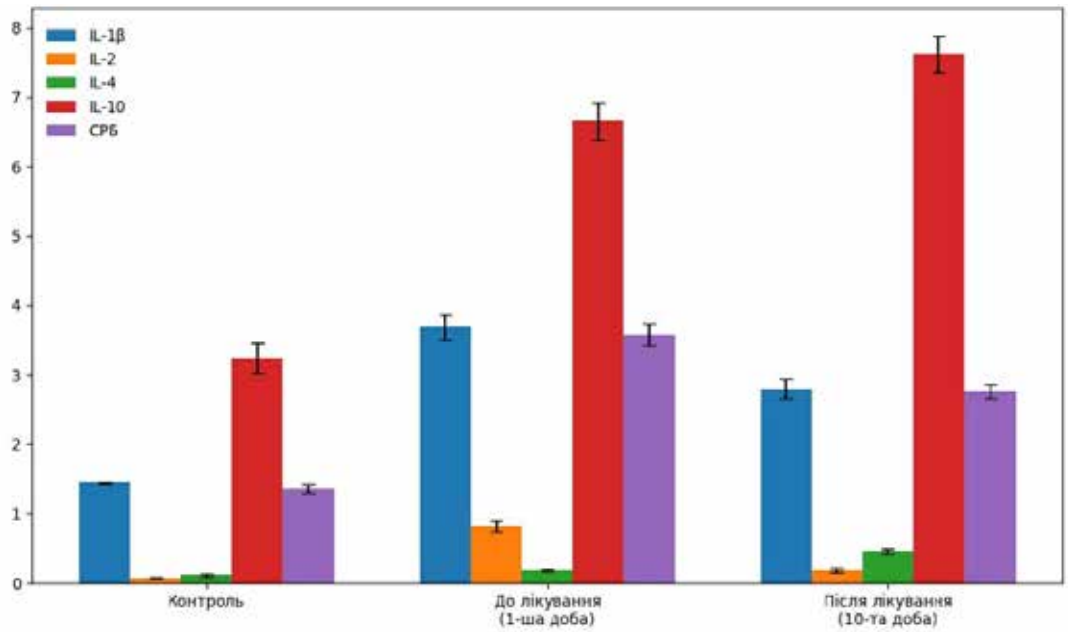

Рис. 1. Вміст цитокінів (пг/мл) та СРБ (мг/л) у крові пацієнтів з хронічною ішемією мозку до лікування (1-ша доба) та після лікування (10-та доба). $p<0,05$ порівняно з контролем та показником до лікування (M±SE)

Таблиця 1

Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з хронічною ішемією мозку до лікування (на 1-шу добу) в залежності від стадії ХІМ (M±SE)

Показник	Стадія ХІМ		
	I	II	III
IL-1β, пг/мл	2,881±0,125 p_1<0,001	3,793±0,253 p_1<0,01 p_2<0,05	4,492±0,257 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3>0,05
IL-2, пг/мл	0,778±0,117 p_1<0,001	1,027±0,085 p_1<0,001 p_2>0,05	0,656±0,173 p_1<0,05 p_2>0,05 0,05< p_3<0,1
IL-4, пг/мл	0,191±0,011 p_1<0,05	0,156±0,023 p_1>0,05 p_2>0,05	0,198±0,019 p_1<0,05 p_2>0,05 p_3>0,05
IL-10, пг/мл	5,844±0,254 p_1<0,001	6,161±0,418 p_1<0,001 p_2>0,05	8,054±0,334 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,01
СРБ, мг/л	2,876±0,126 p_1<0,001	3,675±0,227 p_1<0,001 p_2<0,01	4,275±0,182 p_1<0,001 p_2<0,001 0,05<p_3<0,1

Примітка. p_1 – порівняно з контролем, p_2 – порівняно з Іою стадією, p_3 – порівняно з ІІою стадією.

Таблиця 2

Вміст цитокінів та СРБ у крові пацієнтів з хронічною ішемією мозку після лікування (на 10-ту добу) в залежності від стадії ХІМ (M±SE)

Показник	Стадія ХІМ		
	I	II	III
IL-1β, пг/мл	2,178±0,111 p_1<0,001	2,971±0,234 p_1<0,001 p_2 <0,01	3,309±0,201 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3>0,05
IL-2, пг/мл	0,116±0,038 p_1>0,05	0,284±0,041 p_1<0,001 p_2<0,01	0,144±0,047 p_1>0,05 p_2>0,05 p_3<0,05
IL-4, пг/мл	0,457±0,040 p_1<0,001	0,469±0,048 p_1<0,001 p_2>0,05	0,458±0,064 p_1<0,001 p_2>0,05 p_3>0,05
IL-10, пг/мл	7,047±0,271 p_1<0,001	6,796±0,324 p_1<0,001 p_2>0,05	9,087±0,337 p_1<0,001 p_2<0,001 p_3<0,001
СРБ, мг/л	2,484±0,146 p_1<0,001	3,030±0,179 p_1<0,001 p_2<0,05	2,776±0,155 p_1<0,001 p_2>0,05 p_3>0,05

Примітка. p_1 – порівняно з контролем, p_2 – порівняно з Іою стадією, p_3 – порівняно з ІІою стадією.

Отже, до лікування в крові був значно збільшений вміст всіх досліджуваних цитокінів. Це свідчить про активацію імунозапальних клітин – моноцитів-макрофагів, 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 IL-1β та IL-2, що вказує на переважну активацію вродженого та клітинного адаптивного імунітету над адаптивним гуморальним, продукцію прозапальних цитокінів над протизапальними. Активація вродженого імунітету при ХІМ уявляється природною, оскільки він є першою

лінією захисту за будь-якої патології. Також моноцити-макрофаги, які є джерелом IL-1β, є головними ефекторами хронічного запалення, взаємопов'язаного з ХІМ. Найбільша активація клітинного адаптивного імунітету (в 11,07 разу за вмістом IL-2 у крові) свідчить про його провідну роль серед імунних механізмів в патогенезі ХІМ. Переважання продукції прозапальних цитокінів над протизапальними 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 ХІМ та взаємопов'язаного з нею 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 ХІМ повністю не зникає, захворювання триває, хронічний запальний процес продовжується. Водночас активація гуморального адаптивного імунітету, продукція протизапальних цитокінів IL-4 та IL-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-пристосувальних явищ при ХІМ, покращення становища, позитивний ефект терапії.

Що стосується залежності продукції цитокінів та СРБ від стадії (тяжкості) захворювання, то на 1-шу добу вміст IL-1β, IL-10 та СРБ зростає зі збільшенням стадії (тяжкості) ХІМ. Продукція IL-2 підвищується при всіх ступенях тяжкості ХІМ та статистично не відрізняється між ступенями. Однак у кількісному вираженні вона є найбільшою відносно контролю при всіх ступенях. Концентрація IL-4 зростає при легкому (I стадія) та тяжкому (III стадія) 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 IL-1β зростає зі збільшенням тяжкості ХІМ. Рівень IL-2 значно підвищується при середньому ступені, а при тяжкому – достовірно зменшується порівняно з середнім. Кількість IL-4 збільшується при всіх ступенях та не відрізняється між ними. Концентрація IL-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 ХІМ взаємопов'язана зі змінами вродженого та адаптивного клітинного імунітету (продукції IL-1β та IL-2), а також адаптивного гуморального, зокрема продукції IL-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 IL-1, зумовлюють системну запальну відповідь (systemic inflammatory response – SIR), одним з проявів якої є посилений синтез гепатоцитами білків гострої фази, зокрема СРБ.

Позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IL-1β та IL-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 IL-1β продукується при ХПМК в основному мікроглією (макрофагами-резидентами центральної нервової системи), а IL-10 – зокрема, астроцитами (субтип гліальних клітин). На периферії джерелом IL-1β є моноцити-макрофаги, IL-10 – зокрема, теж моноцити. Позитивний кореляційний зв'язок між кількістю IL-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 IL-10 продовжує наростати, як протизапального цитокіна, а СРБ – зменшується, як маркера виразності запалення, після лікування.

Аналізуючи вплив лікування на імунологічні показники при ХІМ, варто зазначити, що патогенетичний ланцюг ХІМ вбирає ішемію, гіпоксію, енергодефіцит, порушення різних видів обміну речовин, зокрема фосфоліпідного, особливо фосфатидилхолінового, утворення активних форм кисню та продуктів перекисного окислення, запалення, взаємопов'язане з активацією імунної системи. Все це призводить до пошкодження мембран нейронів та активації апоптозу. Препарати, застосовані в лікуванні, зменшують запалення та активацію імунної системи як безпосередньо, так і опосередковано. Мельдоній знижує біосинтез карнітину, володіє антиоксидантними властивостями, що дозволяє йому обмежувати пошкодження клітинних мембран. Він покращує циркуляторне забезпечення імунної системи. Цитиколін теж володіє антиоксидантними властивостями, захищає клітини від пошкодження, зменшує запалення та окислювальний стрес, що знижує надмірну імунну відповідь. Холін обмежує ефекти прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, IL-6) та захищає клітинні мембрани від пошкоджень, особливо в мозку та судинах. Взаємопотенціююча дія тіазотної кислоти та пірацетаму зумовлює їх антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості. Всі препарати покращують нервову регуляцію імунної відповіді, зокрема через холінергічні шляхи [14, 15].

Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо продукції цитокінів при ХІМ. Так, рівні прозапального продукту моноцитів-макрофагів – IL-6 – у крові значно зростають при судинній деменції порівняно зі здоровими суб'єктами та є більшими, ніж при хворобі Альцгеймера. Вищі рівні IL-6 також пов'язані з більшим ризиком виникнення судинної деменції. Таким чином, вони можуть бути корисним біомаркером, придатним для диференціювання судинної деменції та хвороби Альцгеймера, і можуть корелювати з вищим ризиком судинної деменції у майбутньому [3]. Загалом дані про участь цитокінів у патогенезі цереброваскулярних захворювань стосуються в основному ішемічного інсульту. Наші результати показують, що

маркерами при ХІМ можуть бути певні рівні прозапальних IL-1β та IL-2, а також протизапальних IL-4 та IL-10, в тому рахунку в комплексі.

Отримані результати розширюють існуючі уявлення про механізми ХІМ та можуть бути використані для розробки методів діагностики, прогнозу та лікування цих порушень.

Висновки

1. У пацієнтів з ХІМ 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 – IL-1β та IL-2, а з них – IL-2, що вказує на провідну роль вродженого та клітинного адаптивного імунітету, особливо останнього, серед імунних механізмів у патогенезі ХІМ.

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

3. На першу добу вміст IL-1β, IL-10 та СРБ зростає зі збільшенням тяжкості захворювання. Продукція IL-2 підвищується при всіх стадіях ХІМ та статистично не відрізняється між ними; концентрація IL-4 зростає при Iй та IIIй стадіях та достовірно не змінюється зі збільшенням тяжкості захворювання.

4. На десяту добу вміст IL-1β зростає зі збільшенням тяжкості ХІМ. Рівень IL-2 підвищується при IIй стадії, а при IIIй – зменшується порівняно з IIою . Кількість IL-4 зростає при всіх стадіях захворювання та вірогідно не відрізняється між ними. Концентрація IL-10 однаково збільшується при Iй та IIй стадіях, та особливо – при IIIй стадії. Рівень СРБ при Iй та IIй стадіях наростає, а при IIIй – не відрізняється від цих стадій.

Перспективи подальших розробок. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на з'ясування продукції інших цитокінів при ХІМ, а також при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yu M, Zhang M, Fu P, et al. Research progress of mitophagy in chronic cerebral ischemia. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1224633. doi: 10.3389/fnagi.2023.1224633
2. Cherniy TV, Cherniy VI, Svitlytska DV. Chronic cerebral ischemia. Modern view of the problem. *Clin prev med.* 2023;3(25):100-112. doi: 10.31612/2616-4868.3(25).2023.14 (in Ukrainian).
3. 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
4. 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
5. 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):5731-1744. doi: 10.1113/JP284588
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Zhu H, Hu S, Li Y, et al. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol.* 2022;13:828447. doi: 10.3389/fimmu.2022.828447
11. Sarafanyuk N, Klymenko M. Production of interleukins 1β, 2, 4, 10 and C-reactive protein in ischemic stroke. *Wiad Lek.* 2022;75(3):598-604. doi: 10.36740/WLek202203106
12. Neurology [Text] : Textbook / Ed. by SM Vinychuk. Kyiv : Zdorov'ya, 2008. P. 237-239 (in Ukrainian).
13. McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, et al. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Vascular Recurrence After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2023;54(5):1289-1299. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040529
14. Burchinsky SG. Combined neuroprotection in chronic brain ischemia: goals, problems, instruments. *Int Neurol J.* 2020;16(3). doi: 10.22141/2224-0713.16.3.2020.203449 (in Ukrainian).
15. Tayebati SK, Martinelli I, Moruzzi M, Amenta F, Tomassoni D. Choline and Choline alphoscerate Do Not Modulate Inflammatory Processes in the Rat Brain. *Nutrients.* 2017;9(10):1084. doi: 10.3390/nu9101084.

Надійшла до редакція 07.07.2025
Прийнята до друку 02.12.2025
Електронна адреса для листування mklymen@gmail.com