

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Россия

Резюме. У 88 больных острым церебральным инсультом (61,4% больных с ишемическим инсультом, 38,6% - с геморрагическим) проведена комплексная оценка иммунного статуса: иммунофенотипирование мононуклеаров крови с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD 25, CD 71, CD 95, определение концентрации сывороточных IgA, IgG, IgM, ЦИК, исследование фагоцитарной активности нейтрофилов. Результаты исследования демонстрируют у больных инсультом выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне активации гуморальной составляющей. С целью модуляции иммунного статуса 30 пациентам в комплексную терапию был включен рекомбинантный IL-2 (ронколейкин) по 500000 МЕ подкожно двукратно с интервалом 2-3 дня. Применение ронколейкина дало существенный клинико-иммунологический эффект: повысились показатели Т - клеточного иммунного ответа, ускорилось функциональное восстановление неврологических нарушений, уменьшилось число инфекционных осложнений, в частности пневмоний, снизилась частота летальных исходов.

Ключевые слова: церебральный инсульт, иммунный статус, клеточный иммунодефицит, ронколейкин.

Kashayeva L.N., Karzakova L.M., Saperov V.N.

IMMUNE STATUS AND ITS CORRECTION IN CEREBRAL STROKE

Abstract. The purpose of the present investigation was to study the immune status of the patients with acute stroke (54 patients with cerebral infarction; 34 - with cerebral hemorrhage). Evaluation of the immune status included the study of the population and subpopulation composition of the peripheral blood lymphocytes by means of an indirect immunofluorescent method using monoclonal antibodies CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, CD95, the determination of IgM, IgG, IgA, circulating immune complexes levels, investigation of neutrophil phagocytic activity. It was shown that the patients with stroke have the obvious suppression of T-cell mediated immunity and the decrease of the neutrophil phagocytic activity as well as hyperactivation of humoral immunity. 30 patients received immunity modulator twice: repeated subcutaneous injection of roncoleukin (500000 IU) at intervals of 72 hours. The administration of roncoleukin resulted in the increase of T-cell immune response. Moreover, the restoration process of the neurologic functions became quicker. The number of infectious complications, pneumonia particularly, as well as the frequency of lethal outcomes was decreased. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 1, pp 57-62)

Введение

Острые церебральные инсульты (ОЦИ) являются важнейшей медико-социальной проблемой [6]. По данным регистра мозгового инсульта, заболеваемость составляет не менее 400 случаев на 100000 населения в год [21]. Увеличивается число инвалидов

после ОЦИ, достигая 60-80% от числа заболевших [20, 21]. По смертности цереброваскулярные заболевания занимают 2-е место, уступая лишь смертности от заболеваний сердца [20, 21]. Основной причиной смертельного исхода являются осложнения, присоединившиеся к основному патологическому процессу. Среди инфекционных осложнений при ОЦИ наиболее ранним и частым является пневмония [4, 9], развивающаяся на фоне снижения иммунологической реактивности организма. В связи с этим изучение иммунного статуса больных с ОЦИ и коррекция иммунных нарушений является объектом

Адрес для переписки:

Кашаевой Людмиле Николаевне,
428034, г. Чебоксары, Бульвар Юности, 11-19,
Тел.: (095) 41-34-15.
E-mail:kashaeva@bk.ru

внимания многих исследований. Данные литературы по изучению иммунных расстройств при ОЦИ противоречивы, однако во многих работах отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (ИС) [11, 13, 15, 17] и снижение активности НК-клеток [1, 12] у данного контингента больных. Наряду с этим, имеются данные об активации гуморальной системы иммунитета [5, 7, 8, 11].

С целью восстановления иммунных нарушений при ОЦИ ранее использовались электромагнитная стимуляция коры головного мозга [15], миелопид, тимоптин, нуклеинат натрия [19], плаферон - ЛБ [2], Т-активин [3]. Однако до сих пор нет общепринятых эффективных способов иммунокоррекции при ОЦИ, остаётся актуальной проблема профилактики инфекционных осложнений при этом заболевании. В этой связи наше внимание привлёк рекомбинантный интерлейкин 2 (IL-2) - ронколейкин, обладающий стимулирующим влиянием на Т-клеточное звено ИС и ноотропным действием [18].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунного статуса у больных ОЦИ и оценка клинико-иммунологической эффективности использования ронколейкина в комплексной терапии этого заболевания.

Материалы и методы

Нами обследовано 88 пациентов с ОЦИ в возрасте от 41 до 71 года (средний возраст - $60,7 \pm 1,1$ лет): 45 женщин и 43 мужчины. У 54 больных (61,4%) диагностирован ишемический инсульт, у 34 (38,6%) - геморрагический инсульт. Клинический диагноз выставлялся на основании анамнестических сведений, результатов субъективной и объективной неврологической симптоматики и данных дополнительных методов исследований (магнитно-резонансная томография головы, электроэнцефалография, анализ спинномозговой жидкости) в соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра.

В зависимости от тактики лечения все больные были разделены на две репрезентативные группы. Первая группа (группа сравнения) получала традиционную терапию. Больные второй (основной) группы, помимо указанной терапии, получали, начиная с пятого дня инсульта, ронколейкин, который вводили по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. В качестве контроля использовали иммунологические показатели у 22 практически здоровых лиц, репрезентативных по полу и возрасту.

Исследование иммунного статуса проводили дважды - на 3-6-е и на 14-е сутки госпитализации. Объектом исследования служила периферическая кровь. Выделение мононуклеарных клеток крови проводили на градиенте плотности фикоколл-верогра-

фина, их фенотип определяли в реакции иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, CD95 («Сорбент», г. Москва). Концентрацию сывороточных IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле, фагоцитарную активность нейтрофилов - в латекс-тесте, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - методом осаждения ПЭГ 6000 согласно стандартным методикам [22]. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Автоматизированный анализ результатов выполняли на персональном компьютере «Atlon-XP-1700» в рабочей среде «Windows XP» с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.6.0».

Результаты

Иммунологические нарушения при ОЦИ

Из данных, представленных в табл.1, видно, что при ОЦИ наблюдались лейкоцитоз и относительная лимфопения. Кроме того, достоверно снижались, по сравнению с контролем, относительные и абсолютные уровни зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), $p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно. В равной степени снижались относительное число - Т-хелперов ($CD4^+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Анализ показателей гуморального и фагоцитарного звеньев у больных выявил достоверное увеличение концентрации IgA ($p < 0,05$) и уровня ЦИК ($p < 0,001$) на фоне повышения относительного числа В-лимфоцитов ($CD20^+$), $p < 0,01$. Фагоцитарный индекс у них, напротив, оказался сниженным ($p < 0,05$). Установлено уменьшение как относительного, так и абсолютного содержания НК-клеток ($CD16^+$), $p < 0,05$.

Изучение содержания субпопуляций лимфоцитов, несущих различные активационные маркёры, у больных ОЦИ выявило снижение числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 ($CD25^+$) и трансферрина ($CD71^+$), отвечающих за активацию и пролиферацию лимфоцитов, тесно связанных с фазами клеточного цикла. Число клеток, несущих Fas-рецептор ($CD95^+$) у данного контингента больных достоверно не отличалось от соответствующего показателя здоровых лиц (табл.1).

Таким образом, у больных с ОЦИ выявлено изменение количественных параметров иммунного статуса - уменьшение числа лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета у обследованных

Табл. 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ

Показатели		Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=83)
Лейкоциты,	10 ⁹ /л	5280±1424	7484±2779***
Лимфоциты	%	34,0±6,0	23,9±7,0***
	10 ⁶ /л	1781±489	1788±782
CD3 ⁺	%	61,7±5,0	48,2±7,8***
	10 ⁶ /л	1080±389	864±446*
CD4 ⁺	%	36,7±6,2	27,7±7,0*
	10 ⁶ /л	605±213	472±25**
CD8 ⁺	%	24,3±4,8	21,8±5,0**
	10 ⁶ /л	431±192	384±229
CD4/CD8		1,6±0,4	1,3±0,4
CD16 ⁺	%	18,3±8,0	16±5,5*
	10 ⁶ /л	344±143	271±178*
CD25 ⁺	%	5,0±0,9	2,5±1,2***
	10 ⁶ /л	90,0±35,0	42,5± 27,4***
CD71 ⁺	%	4,5±2,9	2,4±1,1***
	10 ⁶ /л	93,8±61,4	36,4±22,8***
CD95 ⁺	%	16,0±5,0	20,9±10,0
	10 ⁶ /л	321±109	319±186
CD20 ⁺	%	13,0±7,0	17,3±5,8**
	10 ⁶ /л	214±132	315±234
IgM	г/л	1,6±0,4	1,6±0,7
IgG	г/л	12,6±3,8	11,8±3,2
IgA	г/л	2,4±1,2	2,9±1,2*
Фагоцитарный индекс		58,0±6,0	52,5±8,9*
Фагоцитарное число		3,6±0,8	4,3±0,6***
ЦИК		15,6±7,4	29,4±9,9***

Примечание: Данные представлены в виде: M± SD, где M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение, n – число наблюдений. * достоверность различий между показателями по критерию Стьюдента: *p<0,05, **p<0,01, ***<0,001.

нами больных установлены сдвиги и в гуморальном звене ИС, проявлявшиеся увеличением числа В-лимфоцитов и повышением уровней IgA и ЦИК.

Эффективность применения ронколейкина в комплексной терапии ОЦИ

Включение ронколейкина в комплексную терапию ОЦИ сопровождалось существенным улучшением иммунологических показателей (табл.2). Относительное число Т-лимфоцитов увеличилось на 16% от исходного уровня, а в группе с традиционным лечением - лишь на 9%. К концу курса лечения относительное и абсолютное числа Т-лимфоцитов у больных основной группы достоверно превышали (p<0,05 и p<0,001, соответственно) аналогичные показатели группы сравнения. Из регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов наибольшую чувствительность к иммуномодуляции ронколейкином проявляли Т-хелперы: их число к концу наблюдения было достоверно выше в основной группе (p<0,001). Исходно уменьшенное число цитотоксических Т-лимфоцитов имело тенденцию к увеличению в ос-

новной группе, а в группе сравнения, наоборот, - к снижению. К концу курса лечения рассматриваемый показатель в основной группе был достоверно больше (p<0,001), чем у пациентов группы сравнения. При включении в комплексную терапию ронколейкина происходило достоверное повышение экспрессии рецепторов к IL-2 и трансферрину, в то же время на фоне традиционного лечения экспрессия этих активационных маркеров не изменялась.

Анализ показателей гуморального звена ИС показал, что вне зависимости от схемы терапии, к 14 дню лечения происходило некоторое уменьшение числа В-лимфоцитов, снижение содержания IgM и повышение уровня IgG, хотя эти изменения и не достигали статистически значимых уровней. В то же время наблюдалось достоверное повышение (p<0,05) уровня IgA на фоне комплексной терапии, включающей ронколейкин. Концентрация ЦИК достоверно снижалась в обеих группах (p<0,01 - в основной группе и p<0,001 - в группе сравнения). Наряду с этим, у больных основной группы в процессе лечения достоверно повышалось абсолютное содержание НК-клеток (p<0,05), в то время как у пациентов груп-

пы сравнения наблюдалась тенденция к их снижению.

У больных основной группы, наряду с более выраженным улучшением иммунологических показателей, наблюдалась и более отчётливая клиническая эффективность, отразившаяся на функциональном исходе ОЦИ. В основной группе в подавляющем большинстве случаев выявлялись лишь лёгкие признаки инвалидизации (2-я степень инвалидизации по Рэнкину), а у пациентов группы сравнения преобладали умеренно выраженные признаки инвалидизации (3-я степень по Рэнкину), $p_{F_1} < 0,05$ (p_{F_1} - достоверность по одностороннему точному критерию Фишера).

Включение в лечебный комплекс ронколейкина сопровождалось снижением частоты нозокомиальных инфекций. Так, на фоне цитокинотерапии инфекционные осложнения присоединились в 17% случаев, а в группе сравнения - в 40% ($p_{F_1} < 0,05$). Осложнения пневмонией установлено у 3(10%) больных в основной

группе и у 16 (28%) - в группе сравнения. Особенно демонстративной была разница в группах по показателю летальности: в группе больных, принимавших ронколейкин, наблюдалось 2 (7%) летальных исхода, что в 7 раз ниже соответствующего показателя в группе сравнения, составившего 14 (24%), $p_{F_1} < 0,05$.

Обсуждение

На основании полученных результатов можно заключить, что ОЦИ сопровождается рядом иммунных нарушений, среди которых особого внимания заслуживают сдвиги в Т-клеточном звене ИС, свидетельствующие о депрессии этого механизма иммунной защиты. Наряду с этим уменьшалось содержание НК-клеток. Другие авторы также регистрировали уменьшение числа Т-лимфоцитов с изменением их субпопуляционного состава [3, 11] и нарушение активности НК-клеток [1, 12] при ОЦИ. Обнаруженный дефицит Т-системы иммунитета может быть

Табл.2. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели		Группа сравнения		Основная группа	
		3-6 сутки (n=58)	14 сутки (n=26)	3-6 сутки (n=30)	14 сутки (n=27)
Лейкоциты, 10 ⁶ /л		7181±2646	5996±2653*	7756±2652	6196±1684*
Лимфоциты	%	23,3±8,8	24,8±10,3	24,5±7,2	33,0±6,0*** ###
	10 ⁶ /л	1616±603	1377±591	1848±736	2032±641###
CD3 ⁺	%	46,8±8,3	50,9±7,2**	48,3±7,2	55,8±6,2*** #
	10 ⁶ /л	756±336	695±293	877±328	1101±378** ###
CD4 ⁺	%	27,8±7,3	30,3±6,4	28,2±8,0	34,7±6,2*** #
	10 ⁶ /л	453±202	403±167	483±193	668±216###
CD8 ⁺	%	19,3±5,0	21,4±3,9	21,7±5,0	22,0±5,4
	10 ⁶ /л	308±165	290±137	402±180	449±174###
CD4/CD8		1,5±0,6	1,5±0,4	1,4±0,6	1,7±0,4**
CD16 ⁺	%	16,0±5,2	15,2±6,3	14,9±5,6	16,0±6,1
	10 ⁶ /л	280±131	280±240	239±88	315±141*
CD25 ⁺	%	2,7±1,6	2,7±1,3	2,0±0,8	3,8±1,4*** ##
	10 ⁶ /л	41,0±29,0	31,0±19,0	37,0±19,0	69,0±38,0*** ###
CD71 ⁺	%	2,0±1,0	2,0±1,1	2,4±1,1	3,5±1,3** ###
	10 ⁶ /л	27,0±15,0	21,0±14,0	37,0±19,0	66,0±33,0*** ###
CD95 ⁺	%	20,0±10,0	23,0±10,0	15,0±6,0	18,0±8,0
	10 ⁶ /л	265±127	324±178	248±141	286±116
CD20 ⁺	%	17,8±5,1	16,8±5,9	17,6±4,5	14,2±6,4*
	10 ⁶ /л	284±142	267±168	348±170	254±122
IgM	г/л	1,6±0,7	1,5±0,7	1,6±0,6	1,5±0,6
IgG	г/л	13,0±3,7	13,5±4,0	11,7±3,6	12,7±3,9
IgA	г/л	3,1±1,6	3,4±1,7	3,2±1,2	3,7±1,5*
Фагоцитарный индекс	%	51,0±11,0	56,0±8,0*	52,0±8,0	56,0±10,0
Фагоцитарное число		4,3±0,7	4,3±0,7	4,3±0,6	4,3±0,7
ЦИК		у.е.	21,0±11,0***	29,0±12,0	18,0±8,0**

Примечание: Данные представлены в виде: $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение, n - количество больных.

* - достоверность различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $< 0,001$;

- достоверность различий показателей в группах после лечения по критерию Манна-Уитни: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $< 0,001$.

обусловлен перераспределением и фиксацией лимфоцитов в лимфоидных органах, задержкой выхода предшественников из костного мозга [17] на фоне тяжелейшего стресса, каким является ОЦИ. Уменьшение числа Т-лимфоцитов, их основных субпопуляций, НК-клеток в периферической крови также можно объяснить и их миграцией через поврежденный гематоэнцефалический барьер в очаг повреждения центральной нервной системы и участием в локальном иммунном ответе.

Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета у обследованных нами больных установлены сдвиги и в гуморальном звене ИС, указывающими на его активацию (увеличение числа В-лимфоцитов, повышение уровней IgA и ЦИК). Выявленная при ОЦИ активация гуморальной системы иммунитета является общей для ишемического и геморрагического инсульта [8] и присутствует уже при фоновых заболеваниях ОЦИ. Считают, что активация гуморального звена ИС - отражение аутоиммунной реакции на поступление нейроантигенов в периферическую кровь и выработки нейроаутоантител [10, 11].

За развитие иммунодефицита при ОЦИ могут быть ответственны и другие факторы, такие, как психоэмоциональный стресс, часто предшествующий ОЦИ, хронический алкоголизм или острое алкогольное опьянение, энтеральная недостаточность [11]. Иммунологические нарушения могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями - гипертонической болезнью, церебральным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца. Кроме того, изменения в иммунной системе при ОЦИ могут быть связаны с поражением нервных центров, регулирующих иммуногенез [10].

В последнее время развитие иммунодефицитного состояния при многих патологических состояниях объясняют повышением апоптоза иммунокомпетентных клеток. В усилении апоптотической гибели клеток ИС имеет значение дефицит ИЛ-2, о недостатке которого у больных с ОЦИ косвенно свидетельствует, обнаруженное в настоящем исследовании, уменьшение числа клеток, экспрессирующих ИЛ-2 рецепторы. Другие авторы также обнаруживали снижение уровня ИЛ-2 у больных ишемическим [23] и геморрагическим инсультом [24], а также - усиление клеточного апоптоза у этих больных [14].

Описанные у больных ОЦИ дисфункции ИС, обуславливающие высокую частоту инфекционных осложнений и летальных исходов заболевания, диктуют необходимость включения иммунокоррекции в лечение этого контингента больных.

Среди множества иммунологических препаратов мы остановили свой выбор на ронколейкине - рекомбинантном аналоге эндогенного ИЛ-2. ИЛ-2 является основным медиатором клеточного иммунитета, которому принадлежит решающая роль в активации и координированном функционировании отдельных

элементов ИС.

Анализ полученных данных показал, что комплексная терапия с включением ронколейкина повышала исходно сниженные показатели Т-системы иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, иммунорегуляторный индекс). Параллельно увеличилась экспрессия рецепторов к ИЛ-2 и трансферрину. На фоне стандартного лечения большинство показателей Т-системы не изменялось. Исключение составило число Т-лимфоцитов, процентное значение которого достоверно повысилось ($p < 0,01$), что, однако, не отразилось на абсолютном значении, оставшемся без динамики.

На фоне снижения активности гуморального звена ИС, наблюдавшегося при обоих способах лечения, при назначении ронколейкина отмечалось достоверное повышение IgA (в группе сравнения динамика этого показателя была не достоверна).

В процессе лечения ронколейкином увеличилось число НК-клеток, в то время как в группе с традиционным лечением наблюдалась лишь тенденция к их снижению.

В наших исследованиях не выявлено достоверного влияния ронколейкина на фагоцитарную активность нейтрофилов.

Таким образом, использование ронколейкина, обладающего селективным иммунокорректирующим эффектом на Т-клеточный иммунный ответ, даже при использовании небольших терапевтических доз, установлен выраженный клинико-иммунологический эффект. Положительное влияние ронколейкина мы связываем также с его участием в регуляторных эффектах, обеспечивающих сопряженную работу интегративных биологических систем: иммунной, эндокринной, нервной.

Применение ронколейкина у больных ОЦИ сопровождалось снижением уровня инвалидизации, уменьшением числа нозокомиальных инфекций и, в частности, пневмоний, снижением частоты летальных исходов. Наблюдаемые клинические эффекты мы объясняем благоприятным влиянием ронколейкина на ИС, а также участием ронколейкина, как одного из важнейших цитокинов, в регуляции межклеточных взаимодействий и процессах репарации и регенерации нейронов после их повреждения. Следует подчеркнуть, что мы не наблюдали побочных отрицательных эффектов от применения ронколейкина.

Список литературы

1. Бакунц Г. О. Ковальчук Л.В., Чекнёв С.Б. Функциональная активность естественных киллеров и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова . - 1988. - №1. - С.31-34.
2. Беридзе М.З. Эффект плаферона - ЛБ на неко-

торые клинические и иммунологические показатели при ишемических инсультах // Медицинские новости Грузии. - 1998. - №6. - С.27-30.

3. Бурцев Е.М., Гринштейн В.Б. Применение Т-активина в лечении ишемического инсульта // Клиническая невропатология и нейрохирургия в Вятском крае: Тр. Научно-практической конференции невропатологов, нейрохирургов, детских невропатологов, психиатров, посвящённой 10-летию кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (Киров, 14 мая). - К., 1999. - С. 30-32.

4. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2000. - 128 с.

5. Горбачёва Ф.Е., Белокриницкий Д.В. Динамика содержания иммуноглобулинов при мозговом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1990. - №7. - С.13-16.

6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - №8. - С. 4-9.

7. Дусчанов Ш.Б., Рахимбаева Г.С. Иммунологическая и клиническая эффективность применения инстинона при острых нарушениях мозгового кровообращения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2003. Т. 7. - №1. - С.13-16.

8. Земсков А.М., Земсков М.А., Золодедов В.И., Пригулина Ю.Г., Болотских В.И. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах // Журнал теоретической и практической медицины. - 2004. Т. 2. - №1. - С.6-12.

9. Кашаева Л.Н. К клинике и диагностике пневмоний при инсульте. Современные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения // Материалы научно - практической конференции Приволжского федерального округа. Чебоксары: Изд - во Чуваш. Ун-та, 2003. - 260 с.

10. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга. А.А. Страченко. В 2-х частях. Санкт - Петербургское медицинское издательство. 2001, Ч.1. - 328 с.

11. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Изд - во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. - 438 с.

12. Лукава Р.Ш. Фенотипическая и функциональная характеристика лимфоцитов периферической крови и спинномозговой жидкости при мозговых инсультах: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Тбилиси., 1990. - С. 25.

13. Малашиха Ю.А. Характеристика состояния Т- и В-систем лимфоцитов в спинномозговой жидкости и периферической крови в норме и при некоторых инфекционных и сосудистых заболеваниях не-

рвной системы: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. - Москва. - 1978. - 34 с.

14. Медведева С.Л., Герасимова М.М. Клинико-иммунологические аспекты церебрального инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). - 2003. - №9. - С.134.

15. Петров А.М., Столяров И.Д., Огурцов Р.П. Состояние иммунной системы пациентов с ишемическим инсультом при транскраниальных электромагнитных стимуляциях // Физиология человека. - 1999. - Т. 25. - №5. - С.35 - 40.

16. Пулатов А.М., Ерохина Г.Р. Иммунологическая реактивность и факторы неспецифической защиты у больных с повторным ишемическим инсультом // Здравоохранение Таджикистана. - 1991. - №4. - С. 17-20.

17. Ребенко Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск., 2004. - С. 24.

18. Свадовский А.И. Цитокиновая иммунотерапия в комбинированном лечении внутримозговых опухолей головного мозга // Автореф. дис. ... д. м. н. - Москва - 1998.

19. Солонович С.И. Комплексная фармакотерапия ишемического инсульта с использованием иммуномодуляторов: тимоптина, миелопида, нуклеиновой кислоты натрия // Проблемы судебной медицины и клинической практики: Тез. докл. Воронежской областной научно-практической конференции. Воронеж, 1994. - С. 191-192.

20. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство, 2-е изд., перераб. И доп. - Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1999. - 440 с.

21. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.

22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. - Москва, 1995.

23. Kim H.M., Shin H.Y., Jeong H.J., An H.J., Kim N.S., Chae H.J., Kim H.R., Song H.J., Kim K.Y., Baek S.H., Cho K.H., Moon B.S., Lee Y.M.. Reduced I.L. - 2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage // J. Mol. Neurosci. - 2000. - Vol. 14(3). - P. 191-196.

24. Zou X., Fang S., Yuan G., Shen G. Investigation of potency to produce interleukin-2 of the peripheral blood T lymphocytes in patients with hemorrhagic stroke // Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. - 1997. - Vol. 28(3). - P. 304-306.

поступила в редакцию 20.11.2004
принята к печати 23.12.2004