



В.И. Дарий, О.В. Бут, Е.В. Баранова, Н.А. Скачкова

## КОМПЛЕКСНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, нейроспецифічні білки, нейрон-специфічна енoлаза, основний білок мієліну, білок S-100.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейроспецифические белки, нейрон-специфическая енoлаза, основной белок миеллина, белок S-100.

**Key words:** ischemic stroke, neurospecific proteins, neuron-specific enolasa, myelin basic protein, protein S-100.

Проведено моніторингування вмісту нейроспецифічних білків (НСБ) – нейрон-специфічної енoлази (НСЕ), основного білка мієліну (ОБМ) та білка S-100 в спинномозковій рідині (на 1-у добу) та в сироватці крові у динаміці (на 1, 3 і 7-10-у добу) при гострому ішемічному інсульті (ІІ), який був обумовлений атеросклерозом, гіпертонічною хворобою та їх поєднанням. Знайдено достовірне підвищення рівня концентрації НСБ у сироватці крові та у спинномозковій рідині вже на 1-у добу гострої церебральної ішемії. Також відзначено, що концентрація НСБ мала тенденцію, як до підвищення, так і до зниження, в залежності від важкості стану та ходу інсульту. Ступінь важкості ІІ корелювала з рівнем НСБ: чим вищий рівень концентрації НСБ в сироватці крові, тим виразніший неврологічний дефіцит. Прогноз протікання хвороби також корелював з динамікою усіх трьох маркерів у гострішому періоді ІІ, особливо з ОБМ. Підвищення показників НСБ та їх динаміка свідчать про аутоімунні процеси, котрі по-різному протікають в сірій та білій речовині головного мозку та відображають ступінь деструкції тканини мозку.

Проведено мониторинг содержания нейроспецифических белков (НСБ) – нейрон-специфической енoлазы (НСЕ), основного белка миеллина (ОБМ), белка S-100 в сыворотке крови в динамике (на 1, 3 и 7-10-е сутки) и в спинномозговой жидкости (на 1-е сутки) при остром ишемическом инсульте (ИИ), который был обусловлен атеросклерозом, гипертонической болезнью и их сочетанием. Обнаружено достоверное повышение уровня концентрации НСБ в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости уже в 1-е сутки острой церебральной ишемии. Так же отмечено, что концентрация НСБ имела тенденцию как к повышению, так и к понижению, в зависимости от тяжести состояния и течения инсульта. Степень тяжести ИИ коррелировала с уровнем НСБ: чем выше уровень их концентрации в сыворотке крови, тем выраженнее неврологический дефицит. Прогноз течения коррелировал с динамикой всех трех маркеров в острейшем периоде ИИ, особенно с ОБМ. Повышенные показатели НСБ и их динамика свидетельствуют об аутоиммунном процессе, который по-разному протекает в сером и в белом веществе головного мозга и отражает степень деструкции ткани мозга.

The article presents the results of monitoring concentration of neurospecific proteins (NSP) – neuron-specific enolasa (NSE), myelin basic protein (MBP), protein S-100 in dynamics, (1, 3 and 7-10 days) in blood serum and cerebrospinal fluid (1 days) of acute ischemic stroke (IS) caused by atherosclerosis, arterial hypertension and their combination. The increase of NSP concentration in blood serum and in cerebrospinal fluid was found out during the first day of acute ischemic stroke. Also we have found the increase of concentration neurospecific proteins depending on severity and flow of stroke, was increased and decreased simultaneously. The degree of severity was directly proportional to the level of the studied factors: the higher level of concentration in blood serum, the expression of neurological deficiency. The prognosis correlated with the dynamics of all indicators in the acutest period, especially MBP. Increased indicators of NSP and their dynamics prove about autoimmune processes, ambiguously proceeding both in grey and in white substance of a brain, and reflect destruction of brain tissues.

В последние десятилетия доказана роль иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4, 5, 8, 9, 11]. Использование нейроспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, является одним из перспективных направлений современной медицины и неврологии в частности. В связи с этим представляется важным для понимания механизмов развития аутоиммунных реакций изучение особенностей поступления НСБ в циркуляцию крови при различных заболеваниях ЦНС [1, 10, 12].

Особый интерес представляют мозговые ишемические инсульты, которые являются одной из наиболее распространенных и тяжелых патологий ЦНС и характеризуются разнообразными клиническими и иммунными проявлениями как в остром, так и в отдаленном периоде [2, 6, 7].

В связи с вышеизложенным, **ЦЕЛЬЮ** настоящего **ИССЛЕДОВАНИЯ** стало комплексное изучение нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе у больных ишемическим инсультом, а также определение роли повреждения нейрональных и глиальных клеток в патогенезе течения и возможности прогнозирования течения и исхода заболевания уже в острейшей стадии.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 93 пациента с на-

рушением мозгового кровообращения (56 мужчин и 37 женщин) со средним возрастом – 58, 69±1,08 лет. Из них, в группе сравнения больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 31 человек со средним возрастом – 56, 1±1,7 лет (16 мужчин и 15 женщин) и 62 больных – в группе с ишемическим инсультом со средним возрастом – 59,98±1,37 лет (40 мужчин и 22 женщины). По локализации патологического очага больные ИИ делились на две группы: в бассейне внутренней сонной артерии диагностирован у 83,9% больных, в вертебрально-базиллярном бассейне у 16,1%. Больным проводилось тщательное неврологическое обследование, дополнительные инструментальные и лабораторные исследования, компьютерная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга.

Для объективизации тяжести состояния и оценки выраженности неврологического дефицита у больных ИИ использовали комплексный количественный анализ по шкалам NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale – пределы колебаний от 0 до 34 баллов) и MRS (Modified Rankin Scale – пределы колебаний от 0 до 5 баллов). Состояние сознания оценивали по общепринятой шкале Глазго, которая позволяет определить уровень его расстройства (пределы колебаний от 3 до 15 баллов). Критериями включения были: возраст – не более 75 лет, наличие стойкого очагового неврологического дефицита более 24 часов от его начала, и обязательным условием было отсутствие у пациентов в прошлом мозгового инсульта.



С целью изучения роли некоторых нейроспецифических белков в формировании нарушений мозгового кровообращения мозгового ишемического инсульта мы исследовали уровень концентрации нейрон-специфической енолазы (НСЕ), основного белка миелина (ОБМ) и белка S-100 в сыворотке крови больных в динамике, на 1, 3 и 7–10-е сутки острого периода и в спинномозговой жидкости. Концентрацию НСЕ изучали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы DIAMED (USA). В нем использовалось уникальное моноклональное анти-уNSE антитело для иммобилизации солидной фазы (микропланшетные ячейки) и другое моноклональное анти- уNSE антитело в растворе конъюгата антитело-энзим (пероксидаза хрена). Содержание миелина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием DSL-10-58200 ACTIVE MBP ELISA-теста производства (США). Содержание белка S-100 определяли также методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы DIAGNOSTICA STAGO производства (Франция).

Исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro-Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для 2-х несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили при помощи критерия  $\chi^2$  с анализом таблиц сопряженности. Наличие и выраженность статистически значимых различий между показателями оценивали путем проведения дисперсионного анализа по однофакторной схеме с последующим сравнением групп по Sheffe. Нулевую гипотезу о равенстве математических ожиданий по слоям выборки отвергали в случае, если отношение организованной дисперсии к остаточной превышало критическое значение критерия Фишера (Fкр.) при соответствующем числе степеней свободы с уровнем значимости менее 0,05. Для оценки удельного значения влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности других факторов, воздействующих на результивный признак, проводили расчет коэффициента детерминации ( $\eta^2$ ). Для оценки наличия, направленности и степени взаимосвязи между парами независимых признаков использовали коэффициент корреляции Pearson (r), статистически незначимые коэффициенты не приводили. Для построения функциональной зависимости между независимыми переменными, выраженными в числовой шкале, использовали процедуру регрессионного анализа. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах.

Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Для понимания механизмов развития аутоиммунных реакций при ИИ представляется важным изучение особенностей поступления НСБ в циркулирующую кровь и ликвора при этих состояниях.

Нами сравнивались две группы больных с нарушениями мозгового кровообращения, первая с острой патологией – ишемическим инсультом, вторая с хронической – дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 стадия. Данные результаты сравнения представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Уровень концентрации нейроспецифичных белков в крови у больных дисциркуляторной энцефалопатией и мозговым ишемическим инсультом

Нарушение мозгового кровообращения	n	НСЕ нг/мл	ОБМ нг/мл	Белок S-100
Дисциркуляторная энцефалопатия	31	0,891 $\pm$ 0,079**	0,013 $\pm$ 0,002**	29,29 $\pm$ 2,10**
Ишемический инсульт	62	9,091 $\pm$ 0,757**	0,057 $\pm$ 0,005**	87,09 $\pm$ 3,74**

Примечание: n – количество обследованных;

\* – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с группой больных с ДЭ;

\*\* – статистическая значимость различий ( $p < 0,001$ ) при сравнении с группой больных с ДЭ.

Достоверных различий в значении данных показателей у мужчин и женщин в этой группе не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В зависимости от степени тяжести состояния выявлены две группы пациентов. В 1-ю вошли 20 больных с ИИ легкой степени тяжести при которой инсульт изначально отмечался с небольшим неврологическим дефицитом и соответствовал показателю по шкале NIHSS меньше или равно 7 (средний возраст 61,6 $\pm$ 2,49, суммарный клинический балл по шкале NIHSS 5,1 $\pm$ 0,33). У них преобладали очаговые неврологические симптомы, не сопровождавшиеся общемозговой симптоматикой. Вторую группу составили 42 больных с более тяжелым ИИ при котором нарушения соответствовали показателю по шкале NIHSS больше 7 (средний возраст 59,21 $\pm$ 1,64 лет, суммарный клинический балл по шкале NIHSS 10,79 $\pm$ 0,49). Состояние больных характеризовалось очаговыми и иногда общемозговыми симптомами различной степени выраженности. Исследования проводились в ликворе и сыворотке крови. Уровень концентрации нейроспецифических белков в ликворе у больных мозговым ишемическим инсультом, в зависимости от тяжести, представлен в *таблице 2*.

Достоверности при изучении нейрон-специфической енолазы по содержанию антигенов в ликворе между группами ишемического инсульта получено не было, из-за небольшого количества исследований (*табл. 2*). Однако отмечалась некоторая зависимость между ее содержанием и тяжестью течения ИИ – у лиц с более тяжелым течением уровень был



выше, чем у лиц с легким течением ишемического инсульта (имелась тенденция к достоверности).

Таблица 2

**Уровень концентрации нейроспецифических белков в ликворе у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести (n=12)**

Ишемический инсульт	НСЕ нг/мл	белок г/л
по шкале NIHSS < или = 7	1,881±0,104	0,24±0,02
по шкале NIHSS > 7	3,292±0,349	0,32±0,04

Примечание: n – количество обследованных.

Динамика уровня концентрации нейроспецифических белков в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести представлена в нижеследующей таблице 3.

Иммунологические исследования показали, что в организме больных как ИИ с легким течением, так и ИИ с более тяжелым течением происходит усиление иммунопатологических процессов, которое постулирует возникновение у них состояния иммунной агрессии. Доказательством этому служит увеличение концентрации НСБ в крови и ликворе (табл. 1, табл. 2).

При этом интенсивность иммунопатологических процессов в первые сутки у больных ИИ с более тяжелым течением протекает намного интенсивнее, чем у больных ИИ с легким течением. Так, у больных ИИ с тяжелым течением концентрация НСБ в крови возрастает: НСЕ – на 67,7%, ОБМ – на 52,4%, белок S-100 – всего лишь на 5,3%, по сравнению с величиной аналогичного показателя в группе у больных с менее тяжелым инсультом (по шкале NIHSS до 7 баллов).

Вместе с тем, нами анализировались отличительные особенности изменения НСБ в динамике в зависимости от тяжести течения. Содержание некоторых НСБ в крови у больных ИИ с более тяжелым течением имело разницу на 7-10 сутки большую, чем в первые – по ОБМ разница составила не 52,4%, как в первые сутки, а почти в два раза больше – 92,0%.

Вместе с тем, нами проанализированы относительные цифры уровней динамики концентраций нейроспецифических белков в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести (таблица 4).

Наиболее чувствительным маркером динамики процесса по нашим данным является изменение концентрации ОБМ в крови. Как видно из таблицы, по сравнению с общей тенденцией к понижению концентрации НСБ, имеются и

Таблица 3

**Уровень концентрации нейроспецифических белков в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести**

Дефицит по шкале NIHSS	Сутки	n	НСЕ нг/мл	n	ОБМ нг/мл	n	Белок S-100
меньше или равно 7	1-е	20	6,23±0,71*	12	0,042±0,004*	13	84,14±8,34
	7-10-е	18	4,15±0,55	11	0,025±0,001	11	77,63± 7,96
больше 7	1-е	42	10,45±1,00*	28	0,064±0,007*	29	88,57±4,03
	7-10-е	37	5,45± 0,59	25	0,048±0,008	22	76,53± 4,27

Примечание: n – количество обследованных;

\* – статистическая значимость различий (p<0,05) при сравнении с группой больных с ДЭ;

\*\* – статистическая значимость различий (p<0,001) при сравнении с группой больных с ДЭ.

Таблица 4

**Уровень динамики концентраций нейроспецифических белков в крови у больных мозговым ишемическим инсультом различных групп тяжести**

Ишемический инсульт	НСЕ (n=55)			ОБМ (n=36)			Белок S-100(n=33)		
	n	Повышение на 7-10 сутки		n	Повышение на 7-10 сутки		n	Повышение на 7-10 сутки	
		n	P±m		n	P±m		n	P±m
по шкале NIHSS < или равно 7	18	3	16,7±9,04	11	1	9,1±9,1*	11	2	18,2±12,2
по шкале NIHSS > 7	37	11	29,7±7,5	25	9	36±9,7*	22	6	27,3±9,71

Примечание: n – количество обследованных;

\* – изменение показателя достоверно (p<0,05) между сравниваемыми группами.





лица с тенденцией и к повышению уровня НСБ, особенно это четко проявляется по уровню концентрации ОБМ. Исследование данного специфического для нервной ткани белка – маркера олигодендроглии и миелина не только обнаружило его повышение в сыворотке крови у некоторых больных, но и выявило определенную зависимость между увеличением концентрации и наличием сохраняющегося неврологического дефицита. Из 10 больных с повышением ОБМ на 7–10-е сутки у двух было ухудшение неврологической симптоматики, у трех восстановление неврологического дефицита на 14–21 сутки не произошло, у трех оно было минимальным (по шкалам NIHSS и mRS). Данный факт говорит о возможности использования этого маркера в прогнозировании исхода ИИ, что в последствии может служить маркером неблагоприятности процесса восстановления неврологического дефицита.

Также интересны данные проведенного дисперсионного анализа. Согласно дисперсионному анализу по однофакторной схеме, возраст пациентов и выраженность осложнений, рассматриваемые как независимые переменные, статистически значимо определяли концентрационный показатель общего белка миелина (показатели F-отношения составили 5,21 и 9,837 при  $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика, отличающаяся лишь величиной различий, наблюдалась и при рассмотрении показателя нейрон-специфической энтолазы. Было продемонстрировано, что показатель возраста обладал достаточно сильным влиянием на уровень НСЕ, коэффициент детерминации для которого составил 0,48, позволяющий достоверно утверждать, что около 50% дисперсии регулируемого признака (НСЕ) определяется возрастом при  $F=5,61$  ( $p < 0,05$ ). Немного меньшим влиянием на исследуемую зависимую переменную обладала выраженность осложнений: результаты расчета эмпирического коэффициента детерминации показали, что около 38% общей дисперсии величины НСЕ ассоциируется с вероятностью тяжелых постинсультных осложнений. Оценка тесноты связи результативного и группировочного признаков посредством расчета эмпирического корреляционного отношения, которое составило для рассматриваемого маркера поражения головного мозга 0,34, указывает на наличие достаточно тесной статистически значимой взаимосвязи между изучаемыми параметрами у обследуемых больных.

При изучении различных патогенетических аспектов формирования нарушений мозговой ткани в процессе поражения при ИИ и оценки не только степени/направленности, но и характера зависимости, описывающей функциональную взаимосвязь между числовыми переменными, мы провели регрессионный анализ, при котором в регрессионную модель в качестве независимой переменной (аргумента) включали степень выраженности основных расстройств, вследствие ИИ согласно Шкалы инсульта национального института здоровья (баллы по NIHSS), а в качестве зависимой переменной, подверженной влиянию со стороны независимого предиктора, использовали показатель ОБМ, интегральный маркер деструкции мозговой ткани, учитывая тот факт, что глиальная ткань по объему превосходит нейрональную.

Проанализируем полученные данные регрессионного анализа. При построении функциональной зависимости между уровнем ОБМ (независимой переменной) и бальной величиной по NIHSS было выяснено, что указанная взаимозависимость достоверно аппроксимируется экспоненциальной моделью регрессии следующего вида:  $ОБМ = 0,0296 * \exp(0,1698 * \text{бальный показатель NIHSS})$  (рис. 1).

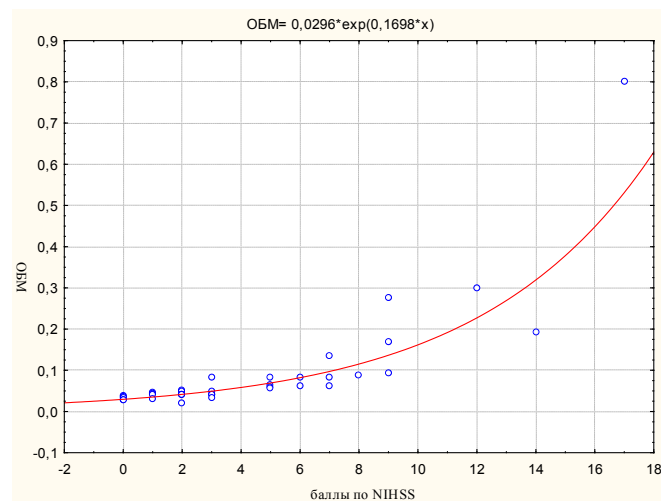


Рис. 1. Результаты бинарного регрессионного анализа взаимосвязи между концентрацией ОБМ и величиной неврологического дефицита по шкале NIHSS.

При этом следует отметить, что погрешность аппроксимации и величина остаточной дисперсии показывают высокую точность модели, таким образом, задачу регрессионного анализа можно считать решенной ( $R=0,786$ ,  $R^2=0,62$ , нормированный  $R^2=0,6$  при  $F=54,77$ , стандартная ошибка 2,59,  $p < 0,001$ ). Зафиксированная постепенно нарастающая по экспоненте взаимозависимость указывает также на тот факт, что около 60% всей дисперсии признака ОБМ сопряжены с выраженностью мозговых расстройств, причем наибольший прирост функции наблюдался в диапазоне более 10 баллов, где в 100% случаев наблюдалась избыточная концентрация ОБМ, отражающая степень повреждения нервной ткани при ишемическом инсульте.

Разная концентрация и взаимораспределение НСБ – НСЕ и ОБМ, в зависимости от тяжести процесса, происходит потому, что в норме глиальная ткань по объему превосходит нейрональную. Поэтому при мозговом ишемическом инсульте количественные показатели аутоиммунных процессов в глиальной ткани в большей степени отражают поражение структур мозга, а нейрональная, в силу незначительного объема, количественно в меньшей степени.

Неоднородность иммунологических изменений в динамике по уровню НСБ при ИИ является, возможно, еще одной патогенетической особенностью индивидуального реагирования церебральной ткани организма в ответ на антигенное повреждение организма, что доказывает отнюдь не последнюю роль иммунопатологических механизмов в развитии церебральных нарушений. Необходимо отметить при этом, что, возможно, интенсивность аутоиммунных реакций зависит не столько от уровня антигена в крови,



сколько от степени индивидуальной реактивности определенных звеньев иммуногенеза.

Разнонаправленность интенсивности процессов НСБ объясняется следующим образом. В силу большого содержания антигенов и соответственно антител, процесс носит неуправляемый разрушающий характер, когда антитела, захватив и элиминировав истинные антигены, начинают разрушать здоровую нервную ткань. Однако, возможно, антитела к НСБ играют не только негативную роль в аутоиммунных разрушающих процессах, но и могут способствовать связыванию антигенов в сыворотке крови образуя иммунные комплексы, тем самым задерживая разрушение мозговой ткани. При участии НСБ антителообразование и образование иммунных комплексов носит и саногенетическое значение, тем самым способствуя процессу задержки патологического процесса.

### ВЫВОДЫ

При ишемическом инсульте в крови резко увеличивается концентрация нейроспецифических антигенов, по сравнению с ДЭ, свидетельствующих о повреждении различных типов нервных клеток – нейроглии и нейронов, с последующей аутоиммунной реакцией.

Как НСБ нейроглии, так и нейронов являются эффективными маркерами степени повреждения нервной ткани при ишемическом инсульте – чем выше уровень, тем тяжелее проявления инсульта, причем, эти данные в комплексе взаимодополняют друг друга.

Наиболее чувствительным маркером динамики процесса, по нашим данным, является изменение концентрации общего белка миелина в крови в острой стадии ишемического инсульта.

Понимание всего многообразия иммунных реакций, возникающих при ИИ, позволяет более полно представить процесс индукции аутоиммунных реакций и их влияние на головной мозг при сосудистой катастрофе и определять возможные пути коррекции возникающих нарушений. Перспективным в плане дальнейшего изучения данной проблемы является рассмотрение вопроса иммунокорректирующей терапии в зависимости от тяжести процесса и

уровня концентрации определенных нейроспецифических белков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишничук С.М., Черенько Т.М. Клинико-иммунобиохимические корреляции в остром периоде ишемического инсульта // 36. наук. праць Запорізької мед. акад. післядипломної освіти. – 2004. — Вип. 67.— Кн. 1. — С. 18-22.
2. Волошин П.В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга // «МЕДпресс-информ». -г. Киев - 2005г.-с. 645.
3. Григорова И.А. Динамика иммунного гомеостаза у больных с острым ишемическим инсультом// Сб. науч. Труд. "Мед. экол., гигиена произв. и окруж. среды". - Харьков,1995.-С.142-147.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Участие аутоиммунных реакций в формировании трофической дисфункции и повреждении ткани мозга. В кн.: Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 130—154.
5. Дзяк Л.А. Роль нейроспецифических белков в патогенезе течения мозговых инсультов//20-й Европейский биохимический конгресс. Тезисы докладов.-Будапешт,1990.-С.33.
6. Кузнецова С.М., Лисяный Н.И., Паламарчук И.С. Нейроиммуновоспалительные процессы при церебральном атеросклерозе – возможности терапевтической коррекции пептидными препаратами // «Нові стратегії в неврології» Матеріалі 11 міжнародної конференції – м.Судак, 2009 с. 233-238.
7. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В., Харина Е.В. Роль пролапса митрального клапана в формировании цереброваскулярной патологии. // «Нові стратегії в неврології» Матеріалі 11 міжнародної конференції – м.Судак, 2009 с. 94-99
8. Скворцова В.И., Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН, 2003 11: 74–80.
9. Цимбалюк В.И., Боровченко М.С. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга // Український медичний часопис. - 2005.- №4. – с. 25-28
10. Черенько Т.М. Місце комбінованої неспецифічної протизапальної терапії у вторинній нейропротекції при ішемічному інсульті: клініко-імунобіохімічне обґрунтування // «Нові стратегії в неврології» Матеріалі 11 міжнародної конференції - м.Судак, 2009 с. 135-143.
11. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. – М.: Медицина, 2000. – 402 с.
12. da Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR. Rol of serum S 100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated sever head injury or multitrauma in malles // Clin Chem Lab Med. 2006. – Vol. 44. – N. 10. – P. 1234-1242

### Сведения об авторах:

Дарий В.И., профессор каф. нервных болезней с курсом психиатрии, наркологии и мед. психологии.

Бут О.В., заочный аспирант кафедры нервных болезней с курсом психиатрии наркологии и мед. психологии.

Скачкова Н.А., интерн каф. нервных болезней с курсом психиатрии, наркологии и мед. психологии.

Баранова Е. В., интерн каф. нервных болезней с курсом психиатрии, наркологии и мед. психологии.

Адрес для переписки: Бут О.В., г. Запорожье, ул. Сталеваров, 25-а, кв.4.

Тел.: 2-133-157.