

индуцированной иммунодепрессии можно рассматривать пожилой возраст пациентов, выраженный неврологический и функциональный дефицит, обширное поражение ткани головного мозга, развивающееся при более выраженном атеросклерозе экстракраниальных артерий, системном воспалении и гиперкоагуляции у пациентов с хроническими инфекциями/воспалительными заболеваниями.

**Выводы.** Установлено направление потенциальной иммунокоррекции при ИМ. У пациентов с проявлениями иммунодепрессии улучшение состояния было связано с повышением уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+, CD4+CD25+hi T лимфоцитов к 14 дню заболевания. У пациентов с высоким содержанием CD3-CD8+T лимфоцитов, TcR $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов благоприятный прогноз ассоциировался с нормализацией уровней данных клеток.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, инсульт-индуцированная иммунодепрессия, T- лимфоциты, исход заболевания

## THE T LYMPHOCYTES COUNT DYNAMICS IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN RELATION WITH ITS OUTCOMES

E.K. Sidorovich<sup>1</sup>, N.V. Goncharova<sup>2</sup>, S.A. Likchachev<sup>1</sup>, Yu.S. Shabalina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Institution National Neurology and Neurosurgery Practical Research Center,

<sup>2</sup>State Institution Transplantology and Cell Technology NPRC,

<sup>3</sup>State Institution Emergency Care Hospital, Minsk, Republic of Belarus

**Summary. Objective:** to explore the T lymphocyte counts and its dynamics depending on the clinical outcomes in ischemic stroke patients.

**Materials and methods.** A total of 194 patients with a stroke were examined. The control group consisted of 79 healthy persons of both sexes and respective age. To determine population and subpopulation peripheral blood lymphocyte counts in the patients we used a combination of monoclonal antibodies to CD4, CD8 and CD3, CD19, CD40, CD154, CD25, TcR $\gamma\delta$  marked with FITC – fluorescein-5-isothiocyanate, PE – phycoerythrin and PC5 – phycoerythrin-cyanine -5 by Beckman Coulter.

**Results.** The stroke patients' study group had a reduction in CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+ T lymphocyte levels ( $p<0.05$ ), which was evidence of developing stroke-induced immunodepression. We have established that the patient's group was heterogeneous from the standpoint of immune response during a stroke: the portion of patients with lower CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+ lymphocyte levels, and higher levels of CD3-CD8+, TcR $\gamma\delta$ +CD4+ lymphocytes was significantly higher than that in the control group ( $p<0.05$ ). The clinical markers of stroke-induced immunodepression included the elderly age of the patients, marked neurological and functional deficit, gross lesions in brain tissue that developed against the background of more advanced atherosclerosis of extracranial arteries, systemic inflammation and hypercoagulability in patients with chronic infections/inflammatory conditions.

**Conclusions.** We identified the direction potential immune correction in stroke patients could take. In patients with symptoms of immunodepression the improvement in

*their condition was linked with increased CD3+, CD3+CD4+ , CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+, CD4+CD25+hi T lymphocyte levels by the 14th day of the disease. Patients with high CD3-CD8+ T lymphocyte and TcR $\gamma\delta$ +CD4+ lymphocyte levels had favorable prognosis linked with normalized levels of these cells.*

**Key words:** *stroke, stroke-induced immunodepression, T lymphocytes, outcome of the disease*

До последнего времени данные об иммунном ответе и возможных путях иммунокоррекции при инфаркте мозга (ИМ) противоречивы. С одной стороны, одним из важных звеньев ишемического каскада является локальное воспаление, ключевую роль в котором играют Т-лимфоциты, накапливающиеся в зоне ИМ и продуцирующие провоспалительные цитокины, цитотоксины, усиливающие повреждающее действие ишемии [3]. С другой стороны, острое поражение головного мозга приводит к гиперактивности симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с избыточной выработкой катехоламинов, кортизола, усилением апоптоза лимфоцитов на уровне костного мозга, тимуса, периферических лимфоидных органов, т.е. к так называемой инсульт-индуцированной иммунодепрессии с повышением риска инфекционных осложнений ИМ [4]. Предпринимавшиеся попытки использования иммуносупрессантов для ограничения отрицательной роли Т-лимфоцитов в очаге ИМ в экспериментальных исследованиях не оправдали себя в связи с повышением риска инфекционных осложнений [7].

Несмотря на положительный опыт применения ряда иммуномодуляторов в остром периоде ИМ [1], большинство экспертов в области лечения инсульта к применению иммунокоррекции при ИМ относятся сдержанно в связи с возможностью усиления повреждающего действия воспаления в очаге. До настоящего времени не установлено, какие изменения в содержании Т-лимфоцитов периферической крови (ПК) могут быть ассоциированы с благоприятным и неблагоприятным исходами в острейшем периоде ИМ.

**Цель** – изучить содержание Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов в остром периоде инфаркта мозга, а также динамику их уровней в зависимости от клинического исхода заболевания.

**Материалы и методы исследований.** За 2011–2013 г. обследовано 194 пациента в остром периоде ИМ (115 мужчин, 79 женщин в возрасте 65,0; 55,0-74,0 лет), находившихся во II неврологическом отделении УЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г. Минска. Группу контроля для анализа показателей лабораторных исследований составили 79 человек соответствующего пола и возраста без нарушения мозгового кровообращения, инфекционных, воспалительных и

онкологических заболеваний. Выраженность неврологического дефицита при остром ИМ оценивалась с применением шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), функциональная активность – по шкале Бартеля. Для подтверждения диагноза проводили нейровизуализацию с использованием магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии, дуплексное сканирование экстрацеребральных артерий. Анализ динамики уровней некоторых Т-лимфоцитов проводился в двух группах пациентов в зависимости от исхода к 14-му дню от начала заболевания: одну группу составили пациенты с благоприятным исходом (n=148/76,3%), т.е. с восстановлением уровня сознания, уменьшением выраженности неврологического дефицита, вторую – пациенты с неблагоприятным исходом (n =46/23,7%), в том числе с летальным (n = 12), а также с прогрессированием неврологического дефицита, стабилизацией тяжелого состояния пациента (n = 34).

Определение концентрации С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови выполнялось методом иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе «Konelab 30i» с применением реактивов «DiaLab», Австрия. Д-димеры в плазме крови исследовали на автоматическом коагулометре «ACL» с использованием реагентов фирмы «ACL». Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (ПК) пациентов производили с помощью комбинации моноклональных антител к CD4, CD8 и CD3, CD154, CD25, TcR $\gamma\delta$  меченных FITC – флуоресцеин-5-изотиоцианатом, PE – фикоэритрином и PC5 – фикоэритрин-цианином-5 производства фирмы Beckman Coulter. Аналитическую цитометрию проводили на лазерном (15 мВт 488 нм) проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием программ SELLQuest.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 8.0). Оценивались медиана и процентильный интервал (25 и 75 процентиля). Для сравнения показателей в группах пациентов применяли непараметрический тест Манна-Уитни, для оценки изменения значений показателей в динамике – непараметрический тест Вилкоксона. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах проводили по критерию  $\chi^2$  и точному одностороннему критерию Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1, уровни относительного содержания CD3+ и CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD154+ , CD4+CD25+ , CD4+CD25+hi Т лимфоцитов у пациентов с ИМ были значимо ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы (P<0,05 по критерию Манна–Уитни).

Таблица 1

**Содержание некоторых Т-лимфоцитов в периферической крови  
пациентов в остром периоде инфаркта мозга**

Показатели	Контрольная группа n=79	Общая группа ИМ n=194	Р
CD3+	69,8 (66,6–75,9)*	65,01 (57,8–72,7)	<0,00001
CD3+CD4+	41,8 (37,3–45,1)	40,3 (33,5–46,1)	0,013
CD3+CD8+%	24,9 (20,4–27,8)	23,8 (17,0–30,1)	0,07
CD4+CD25+	8,18 (6,74–9,43)	6,49 (5,03–9,01)	0,0032
CD4+CD154+	14,75 (10,0–20,4)	8,94 (6,05–14,16)	0,0009
CD4+CD25 high	4,2 (3,6–4,5)	2,68 (1,63–4,75)	0,006

\*Примечание: представлены данные об относительном содержании (%) соответствующих Т лимфоцитов в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей

Полученные результаты рассматривались нами как подтверждение известной тенденции развития при ИМ инсульт – индуцированной иммунодепрессии [4]. Однако данное снижение содержания Т-лимфоцитов наблюдалось далеко не у всех пациентов с ИМ. Как видно из таблицы 2, была установлена гетерогенность содержания Т-лимфоцитов при ИМ. При этом наиболее низкие уровни CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD154+, CD4+CD25+ Т клеток у пациентов с ИМ соответствовали уровням ниже нижнего квартиля и определялись у 21,6%-26,7% пациентов, т.е. значительно чаще, чем в контрольной группе здоровых (P<0,05).

Таблица 2

**Распределение пациентов с инфарктом мозга  
в зависимости от уровней относительного содержания Т-лимфоцитов  
в периферической крови**

Уровни содержания Т лимфоцитов в ПК	Группы пациентов		Р
	Инфаркт мозга n=194	Здоровые лица n=79	
CD3+			
Менее 57,7%	50 (25,8%)	1 (1,27%)	<0,00001
57,8–72,7%	99 (51,03%)	49 (62,02%)	>0,05
Более 72,8%	45 (23,19%)	29 (36,71%)	0,023
CD3+ CD4+			
Менее 33,5%	42 (21,6%)	3 (3,8%)	0,0001
33,6–46,1%	106 (54,6%)	58 (73,4%)	0,004
Более 46,2%	46 (23,7%)	18 (22,8%)	>0,05
CD3+CD8+			
Менее 17,0%	48 (24,7%)	1 (1,28%)	<0,00001
17,01–30,13%	99 (51,0%)	64 (82,0%)	<0,00001
Более 30,2%	47 (24,2%)	13 (16,7%)	>0,05

Продолжение табл. 2

Уровни содержания Т лимфоцитов в ПК	Группы пациентов		Р
	Инфаркт мозга	Здоровые лица	
CD4+CD154+	n=142	n=36	
Менее 6,09%	37 (26,0%)	4 (11,1%)	0,04
6,1–14,15%	68 (47,9%)	12 (33,3%)	>0,05
Более 14,16%	37 (26,0%)	20 (55,5%)	0,007
CD4+CD25+	n=75	n=54	
Менее 5,05%	20 (26,7%)	5 (9,2%)	0,011
5,06–9,37%	40 (53,3%)	28 (51,8%)	>0,05
Более 9,38%	15 (20,0%)	11 (20,3%)	>0,05

Для установления клинических особенностей группы пациентов с признаками инсульт-индуцированной иммунодепрессии проведен сравнительный анализ клиничко-демографических показателей у пациентов с различным содержанием CD3+ Т лимфоцитов в первые дни заболевания.

Таблица 3

**Некоторые клиничко-демографические и лабораторные показатели, а также тяжесть неврологического дефицита и функциональных нарушений у пациентов с инфарктом мозга в зависимости от уровней содержания CD3+ Т лимфоцитов в периферической крови**

Показатели	Содержание CD3+Т лимфоцитов		Р
	Менее 57,7% n=50	Более 57,8% n=144	
Возраст (годы)	71,0 (59,0–77,5)	64,0 (56,0–72,0)	0,019
Ж/М	27/23 (54,0%)	52/92 (36,1%)	0,027
Стеноз ВСА (%)	32,5 (20–50,0)	25,0 (0,0–40,0)	0,04
КИМ (мм)	1,3 (1,2–1,4)	1,2 (1,1–1,4)	0,04
СРБ (мг/л)	7,5 (3,6–10,1)	5,6 (2,2–8,6)	0,027
Д-димеры (нг/мл)	266,0 (165,0–536,0)	604,0 (243,0–1903,2)	0,03
Нелакунарный ИМ (более 20 мм)	32 (64,0%)	68 (47,2%)	0,04
Шкала ком Глазго	14,0 (13,0–15,0)	14,5 (14,0–15,0)	0,06
NIH	12,0 (9,5–17,5)	9,0 (5,0–13,0)	0,03
Бартель 1	10,0 (0,0–30,0)	30,0 (10,0–55,0)	0,005
Бартель 2	37,5 (20,0–75,0)	80,0 (30,0–95,0)	0,02
Рэнкин 1	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,004
Рэнкин 2	4,0 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,004
Хронические инфекции	38 (76,0%)	79 (54,86%)	0,008

Как видно из таблицы 3, для пациентов со снижением содержания CD3+ менее 57,7% Т-лимфоцитов были характерны более пожилой возраст, преобладание женщин, более обширное повреждение ткани головного мозга при более выраженных проявлениях атеросклероза внутренней сонной артерии (ВСА), системного воспаления (hsCRP), гиперкоагуляции (Д-димеры),  $P < 0,05$ , неврологических и функциональных нарушений как в начале, так и на 14 день от начала заболевания ( $P < 0,05$ ). Отмечена также более высокая частота хронических инфекций и воспалительных заболеваний дыхательных путей желудочно-кишечного тракта, мочевой системы (хронический бронхит, язвенная болезнь желудка, 12- перстной кишки, хронический пиелонефрит),  $P < 0,05$ .

В то же время содержание ряда Т-лимфоцитов, напротив, не изменялось или имело тенденцию к повышению. Так, при ИМ были выше уровни TcR $\gamma\delta$ +CD4+ по сравнению с контрольной группой (таблица 4). Отмечено повышение содержания CD3-CD8+ натуральных киллеров в общей группе ИМ, особенно значимо – через 14 дней от начала заболевания ( $P = 0,015$ ).

Таблица 4

**Содержание CD3-CD8+, TcR $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов в периферической крови пациентов в остром периоде инфаркта мозга**

Показатели	Контрольная группа	Общая группа ИМ	P
TcR $\gamma\delta$ +CD4+	0,12 (0,11–0,20)	0,19 (0,11–0,32)	0,016
	0,002 (0,002–0,004)	0,004 (0,002–0,006)	0,018
CD3-CD8+	5,9 (3,9–10,6)	7,08 (4,5–10,7)	>0,05
	0,10 (0,068–0,17)	0,14 (0,07–0,020)	>0,05
CD3-CD8+_2	5,9 (3,93–10,63)	7,38 (4,78–10,86)	>0,05
	0,10 (0,068–0,172)	0,14 (0,074–0,20)	0,015

Содержание TcR $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов выше уровня соответствующего верхнему квартилю (более 1,33%) было отмечено у 16 (30,2%) пациентов с ИМ, такого высокого содержания данного типа клеток не было выявлено ни у одного человека из контрольной группы здоровых лиц ( $P = 0,002$ ). У пациентов с повышением TcR $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов был отмечен более выраженный неврологический дефицит как при поступлении в стационар (по шкале NIHSS 15,0; 11,0–20,0 баллов), так и на 14-ый день от начала заболевания (5,5; 3,5–9,0 баллов) по сравнению с группой пациентов, у которых уровень TcR $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов составлял от 0,12 до 1,32% (8,0; 5,0–13,0 и 4,0; 0,0–4,0 баллов)

соответственно),  $P=0,04$  и  $P=0,03$ . Аналогичная тенденция была прослежена относительно CD3-CD8+ Т клеток, уровни которых были наиболее высокими у пациентов с тяжелым ИМ.

Изучение динамики показателей Т-клеточного ответа в зависимости от исхода заболевания позволило установить направление желательной коррекции содержания Т клеток в процессе лечения. Как видно из таблицы 5, в группе пациентов с инсульт-индуцированной иммунодепрессией, у которых отмечалось благоприятное течение, имело место значимое повышение уровней CD3+ и CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+ Т лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютных значениях, а также абсолютного содержания CD4+CD154+, CD4+CD25+hi Т лимфоцитов.

Таблица 5

**Динамика содержания Т лимфоцитов в периферической крови у пациентов с инфарктом мозга с признаками инсульт-индуцированной иммунодепрессии в дебюте и благоприятным исходом к 14-му дню от начала заболевания (n=42)**

Показатели	2-й день от начала заболевания	14-й день от начала заболевания	P
CD3+	54,4 (49,17–57,8)	61,1 (54,2–68,2)	0,006
% / $\times 10^9$ /абс.	0,92 (0,72–1,17)	1,08 (0,82–1,51)	0,016
CD3+CD4+	31,06 (28,0–37,0)	36,8 (27,8–46,4)	0,01
% / $\times 10^9$ /абс.	0,59 (0,39–0,74)	0,66 (0,51–1,11)	0,007
CD3+CD8+	17,56 (13,55–26,16)	20,41 (14,22–28,14)	0,01
% / $\times 10^9$ /абс.	0,33 (0,25–0,43)	0,42 (0,28–0,56)	0,03
CD4+CD25+	5,08 (3,7–6,5)	7,1 (4,9–8,3)	0,028
	0,09 (0,057–0,11)	0,10 (0,07–0,20)	0,059
CD4+CD154+	10,02 (5,7–15,0)	10,9 (6,6–16,63)	>0,05
	0,16 (0,11–0,27)	0,19 (0,11–0,41)	0,04
CD4+CD25 high	2,96 (2,1–6,3)	5,01 (3,5–6,65)	0,04
	0,06 (0,034–0,084)	0,08 (0,076–0,165)	0,04

У пациентов с неблагоприятным исходом, напротив, было отмечено значимое снижение уровней CD3+ (с 62,3; 54,2-69,1% до 54,9; 45,8-60,8%,  $P=0,002$ ), CD3+CD4+ (с 37,7; 31,3-43,7% до 31,2; 26,9-37,3%,  $P=0,001$ ) к 14 дню от начала заболевания.

У пациентов с уровнем CD3+ Т-лимфоцитов выше 57,8% в первые дни ИМ исход заболевания не был связан со значимым изменением содержания CD3+ и CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+,

CD4+CD25+hi Т лимфоцитов в течение периода стационарного лечения ( $P > 0,05$ , данные не представлены).

В то же время в группе пациентов с ИМ и повышенным содержанием CD3-CD8+ (более 10,8%) благоприятный исход ассоциировался со снижением относительного содержания данных клеток в ПК к 14 дню заболевания,  $P=0,03$ . В группе пациентов с содержанием TcR $\gamma\delta$ +CD4+ клеток выше 0,11% улучшение состояния также сопровождалось значимым снижением числа данного типа клеток (табл. 6).

Таблица 6

**Динамика уровней содержания CD3-CD8+ и T $\gamma\delta$ -клеток в периферической крови пациентов с инфарктом мозга с нормальным и повышенным содержанием клеток данного типа и благоприятным исходом**

Показатели	2-й день от начала заболевания	14-й день от начала заболевания	P
TcR $\gamma\delta$ +CD4+ % / $\times 10^9$ /абс.	0,22 (0,11–1,57)	0,13 (0,09–0,19)	0,047
CD3-CD8+ % / $\times 10^9$ /абс.	0,004 (0,003–0,01)	0,003 (0,001–0,002)	0,046
CD3-CD8+ % / $\times 10^9$ /абс.	14,6 (13,1–18,5)	12,8 (10,86–10,4)	0,03
	0,29 (0,19–0,34)	0,23 (0,17–0,32)	>0,05

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили развитие инсульт-индуцированной иммунодепрессии со снижением уровней CD3+ и CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+ у 21,6%-26,7% пациентов [4].

Полученные результаты о повышении TcR $\gamma\delta$ +CD4+клеток при ИМ, в особенности при тяжелом течении, о связи благоприятного исхода со снижением их уровня согласуются с данными о том, что они могут вносить особый вклад в повреждение мозговой ткани (TcR $\gamma\delta$ +CD4+клетки, активированные ИЛ-23, который высвобождается микроглией/макрофагами, продуцируют цитотоксический цитокин ИЛ-17 и способствует усилению ишемического повреждения мозга) [6].

Позитивная роль динамического повышения содержания CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+, CD4+CD25+hi Т-лимфоцитов у пациентов с признаками иммунодепрессии в первые дни инсульта может быть связана не только со снижением риска инфекционных осложнений инсульта, но и с потенциально положительной ролью Т- лимфоцитов в очаге ИМ. Так, обсуждается протекторная роль Т- регуляторных клеток CD4+FoxP3+ / CD4+CD25+hi



при ИМ вследствие подавления продукции провоспалительных ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и повышения продукции противовоспалительного ИЛ-10 [5]. Кроме того, Т лимфоциты играют важную роль в обеспечении репаративных процессов в мозге в связи с продукцией ими в отсроченном периоде ИМ (после первых 3 суток) нейротрофических факторов, необходимых для нейрогенеза [2, 8, 9]. Это позволяет обосновать целесообразность разработки иммунокорректирующей терапии ИМ с учетом особенностей иммуномодулятора, изначального иммунного ответа, сроков от начала заболевания.

### **Выводы**

1. В общей группе ИМ выявлено снижение содержания CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+ Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ ), что подтверждает развитие инсульт-индуцированной иммунодепрессии.

2. Установлена гетерогенность группы пациентов с позиций особенностей иммунного ответа при ИМ: процент пациентов с более низким содержанием CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+Т-лимфоцитов и более высоким содержанием CD3-CD8+Т лимфоцитов, Tc $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов значимо превышал таковой в контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

3. В качестве клинических маркеров инсульт-индуцированной иммунодепрессии, которые можно учитывать при принятии решения о назначении иммунокорректирующей терапии, целесообразно рассматривать пожилой возраст пациентов, выраженный неврологический и функциональный дефицит, обширное поражение ткани головного мозга, развивающееся при более выраженном атеросклерозе, системном воспалении и гиперкогуляции, у пациентов с хроническими инфекциями/воспалительными заболеваниями.

4. Установлено направление потенциальной иммунокоррекции при ИМ. У пациентов с проявлениями иммунодепрессии улучшение состояния было связано с повышением уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD4+CD154+, CD4+CD25+hi Т-лимфоцитов в ПК к 14 дню заболевания. У пациентов с высоким содержанием CD3-CD8+Т-лимфоцитов, Tc $\gamma\delta$ +CD4+ лимфоцитов благоприятный прогноз ассоциировался с нормализацией уровней данных к

### **Литература**

1. Румянцева С.А. Особенности течения гнойно-воспалительных осложнений при инсульте и их иммунокоррекция циклофероном / С.А. Румянцева, А.А. Шишкина // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 4. Интенсивная терапия в неврологии. – С. 23–29.

2. Brait V.H. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia / V.H. Brait [et al.] // J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2012.- V. 32.- P. 598–611.
3. Jander, S. Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule-1 in photochemically induced ischemia of the rat cortex / S. Jander [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. – 1995. – V. 15. – P. 42–51.
4. Klehmet, J. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: Lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial / J. Klehmet [et al.] // Neuroscience. – 2009. – V. 158, N 3. – P. 1184–1193.
5. Liesz, A. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz. [et al.] // Nat Med. – 2009. – V. 15. – P. 192–199.
6. Shichita, T. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing  $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury / T. Shichita [et al.] // Nat Med. – 2009. – V. 15. – P. 946–950.
7. Vachon, P. Cyclosporin A in blood and brain tissue following intra-carotid injections in normal and strokeinduced rats / P. Vachon [et al.] // Brain Res. – 2002. – V. 943. – P. 1–8.
8. Wieloch, T. Mechanisms of neural plasticity following brain injury / T. Wieloch, K. Nikolich // Curr Opin Neurobiol. – 2006. – V. 16. – P. 258–264.
9. Ziv, Y. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood / Y. Ziv [et al.] // Nat Neurosci. – 2006. – V. 9. – P. 268–75.

УДК 616.151.514-097 -575.113

## **АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А**

**О.В.Стасишин<sup>1</sup>, О.І. Терпиляк<sup>2</sup>, В.В. Красівська<sup>1</sup>, Г.В. Макух<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини  
НАМН України», Львів

<sup>2</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

**Резюме.** Проаналізовано особливості алейного поліморфізму генів HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 II-го класу МНС людини у 47 хворих на гемофілію А, з них у 12 хворих на гемофілію А, в яких не виникав інгібітор. Методи. Активність фактора зсідання VIII за уніфікованою одностадійною методикою., якісний (скринінговий) тест на наявність інгібітору фактора VIII на основі АЧТЧ; кількісне визначення активності інгібітору до фактора VIII – за методикою Kasper (1975). Виділення ДНК висолованням, ПЛР, електрофорез в агарозному гелі. Результати. Проведено комплексний аналіз розподілу та частоти алейних варіантів генів HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 у хворих на