

О. А. Левашова, Е. А. Орлова,
И. Г. Золкормяев, Н. И. Микуляк, Я. П. Моисеев

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аннотация.

Актуальность и цель. Исследование проведено с целью сравнительной оценки уровня ключевых про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови при спонтанной и стимулированной продукции *in vitro*, а также уровня глюкозы и С-реактивного белка у больных с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 больных с ишемическим инсультом, поступивших в первые сутки развития заболевания. Критерием включения в основную группу обследуемых пациентов стал ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации (компьютерной томографии). Средний возраст больных составил $65 \pm 7,8$ года. Для стандартизации показателей неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Критерием исключения больных из исследования было наличие сахарного диабета в анамнезе.

Результаты. Проведенное исследование показало, что в острейшем периоде инсульта наблюдаются разнонаправленные изменения в содержании различных про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее значимые изменения в уровне этих биологически активных веществ наблюдаются при их оценке в культуре клеток (при спонтанной и стимулированной продукции). Тяжелая ишемия головного мозга сопровождается повышением концентрации уровня глюкозы в сыворотке крови, что может служить дополнительным критерием в оценке прогноза течения заболевания. Также установлена взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и уровнем С-реактивного белка.

Выводы. Совокупность полученных данных позволяет говорить о влиянии цитокинов на гомеостаз глюкозы, что является еще одним доказательством тесного регуляторного взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем организма как в норме, так при патологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цитокины, гипергликемия, С-реактивный белок.

О. А. Levashova, E. A. Orlova,
I. G. Zolkornyaev, N. I. Mikulyak, Ya. P. Moiseev

THE ASSESSMENT OF CYTOKINE PROFILE, C-REACTIVE PROTEIN AND GLUCOSE LEVEL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN THE ACUTE PERIOD OF DISEASE

© Левашова О. А., Орлова Е. А., Золкормяев И. Г., Микуляк Н. И., Моисеев Я. П., 2020. Данная статья доступна по условиям всемирной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая дает разрешение на неограниченное использование, копирование на любые носители при условии указания авторства, источника и ссылки на лицензию Creative Commons, а также изменений, если таковые имеют место.

Abstract.

Background. The objective of this study is a comparative assessment of the levels of the main pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-10) in blood serum, in spontaneous and stimulated production in vitro, as well as glucose and C-reactive protein levels in patients with ischemic stroke in the acute disease stage.

Materials and methods. 98 patients with ischemic stroke has been included in the study, they was hospitalized on the first day of the disease progression. The inclusion criteria for the main examined patients group were: ischemic stroke, confirmed by neuroimaging methods (computed tomography - CT). The average patients' age was 65 ± 7.8 years old. The National Institutes of Health (NIHSS) Stroke Scale was used to standardize neurological deficits. The exclusion criterion was a history of diabetes.

Results. The conducted study showed that multidirectional changes in various pro- and anti-inflammatory cytokines levels were observed. The most significant changes of these biologically active substances levels were observed during assessment in cell culture (with spontaneous and stimulated production). Severe cerebral ischemia is accompanied with an increase blood serum glucose level, which may be additional criterion in the assessment of prognosis of disease clinical course. The correlation between the carbohydrate metabolism violation and the C-reactive protein level is also established.

Conclusions. The total of received results allow us to talk about the effect of cytokines on glucose homeostasis, which is another evidence of the close regulatory interaction of the immune, nervous and endocrine systems in the body both in normal and in pathology.

Keywords: ischemic stroke, cytokines, hyperglycemia, C-reactive protein.

Сосудистые заболевания головного мозга признаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности, что позволяет отнести их к важнейшей медико-социальной проблеме во всем мире. Частота инсультов в России одна из самых высоких в мире и составляет 350–400 случаев на 100 тыс. населения [1].

Воспалительная реакция на повреждение мозговой ткани является одним из ключевых звеньев патогенеза цереброваскулярных заболеваний, характеризующаяся повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов. Известно, что цитокины – это короткоживущие плейотропные медиаторы [2], которые продуцируются различными типами клеток организма. На сегодня наиболее приемлемой моделью для оценки продукции цитокинов являются клетки периферической крови. Так, спонтанная продукция цитокинов в культуре свидетельствует, что клетки уже активированы *in vivo*. Индуцированная различными стимуляторами продукция этих биологически активных веществ отражает резервную способность клеток отвечать на стимулы, что актуально для оценки их резервного потенциала.

Согласно литературным данным у больных ишемическим инсультом в острейшей стадии наблюдают гипергликемию [3–5]. Вероятно, что повышение уровня глюкозы является метаболической реакцией на стресс и может оказывать двоякое действие на течение острой ишемии головного мозга. С одной стороны, острая гипергликемия может защитить клетки от гибели, стимулируя антиапоптотические пути и способствуя ангиогенезу [6]. С другой стороны, повышенный уровень глюкозы снижает выработку оксида азота эндотелием, вызывая гипоперфузию органов [7]. Кроме того, стресс-

индуцированная гипергликемия обеспечивает повышенное поступление глюкозы в макрофагальные клетки, что приводит к активации пентозофосфатного пути и повышенному образованию NADPH, используемого для генерации свободных радикалов [6]. Однако в последние годы доктрина стрессовой гипергликемии была заменена концепцией дисгликемии и ее трех доменов: гипергликемии, гипогликемии и вариабельности гликемии, каждый из которых независимо связан с повышенным риском смертности [4].

Известно также, что глюкоза индуцирует транскрипционные факторы (ядерный фактор NF- κ B и фактор роста), усиливающие синтез провоспалительных медиаторов в макрофагах, и способствует развитию воспалительного процесса [7].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка уровня ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, а также уровня С-реактивного белка и глюкозы крови у больных с различным течением ишемического инсульта в острой стадии заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 98 больных с ишемическим инсультом, поступивших в первые сутки развития заболевания. Критерием включения в основную группу обследуемых пациентов стал: ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации (компьютерной томографии – КТ). Средний возраст больных составил $65 \pm 7,8$ года. Для стандартизации показателей неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Критерием исключения больных из исследования было наличие сахарного диабета в анамнезе.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови, а также в супернатанте при спонтанной и стимулированной фитогемагглютинин (ФГА) продукции цитокинов в культуре клеток определяли методом иммуноферментного анализа тест-системами АО «Вектор-Бест» согласно инструкции производителя на аппарате StatFax 3200. Оценку реактивности иммунокомпетентных клеток проводили по методу, предложенному в [8]. Концентрацию С-реактивного белка изучали при использовании иммунотурбидиметрического метода реактивами DyaSis (Германия). Уровень глюкозы определяли стандартным глюкозооксидазным методом.

Лабораторные показатели оценивались в первые сутки развития острой ишемии головного мозга. Контрольную группу составили 15 человек, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми пациентами, без наличия в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение нескольких независимых групп проводилось по критерию Краскела – Уоллеса. Для определения направленности и силы связи результатов исследования использовали крите-

рий Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

В зависимости от тяжести ишемического инсульта пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 63 пациента с инсультом легкой и средней степени тяжести с количеством баллов по шкале NISHH до 14 включительно (средний балл 6 [5; 9]), во вторую группу вошли 35 пациентов с тяжелым инсультом (количество баллов по шкале NISHH – свыше 14), что составило 20 [18; 26] баллов. Характеристика больных в группах в зависимости от тяжести ишемического инсульта представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов
с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания

Количество обследованных	98	
Пол	Женщины	64 (67 %)
	Мужчины	34 (33 %)
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия	78 (79,6 %)
	Ишемическая болезнь сердца	60 (61,2 %)
	Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	15 (15 %)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (16,3 %)
Летальный исход		23 (23,4 %)

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, не выявлено достоверных различий уровня ИЛ-1 в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом как в первой, так и во второй группе по сравнению с группой контроля. Оценка спонтанной продукции ИЛ-1 показала повышение концентрации у пациентов первой и второй групп по сравнению с группой контроля и не зависела от тяжести заболевания. Аналогичные изменения выявлены и при стимулированной продукции ИЛ-1. Полученные данные по оценке ИЛ-1 у больных с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания соответствуют провоспалительной роли данного цитокина. Так, в первые сутки заболевания повышение уровня искомого цитокина наблюдалось только в спонтанной и индуцированной ФГА-культуре клеток и не сопровождалось повышением ИЛ-1 в крови. Отсутствие различий в уровне ИЛ-1 в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести по сравнению с контролем подтверждает ранее опубликованные результаты исследований [9]. Повышение продукции ИЛ-1 при изучении его спонтанной продукции у больных с ишемическим инсультом свидетельствует об активации иммунокомпетентных клеток *in vivo*, при стимулированной продукции – о резервных возможностях цитокинпродуцирующих клеток.

Изучение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови выявило повышение его уровня во второй группе пациентов с тяжелым течением инсульта по сравнению с пациентами первой группы и контролем. Спонтанная продукция цитокина была выше у пациентов в первой и второй группах по сравнению с контролем и не зависела от тяжести неврологического дефицита.

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови при спонтанной и стимулированной продукции, глюкозы и С-реактивного белка в первые сутки ишемического инсульта

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа	Достоверность
ИЛ1 β в сыворотке, пг/мл	0,0 [0,0; 0,5]	4,8 [0,0; 7,4]	0,0 [0,0; 0,2]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} - \text{н/д}$
ИЛ1 β при спонтанной продукции, пг/мл	145,2 [117,4; 289,4]	241,4 [193,8; 289,1]	30,6 [23,9; 37,9]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} = 0,000192; p_{2,3} = 0,000134$
ИЛ1 β при стимулированной продукции, пг/мл	280,5 [170,0; 391,0]	341,0 [140,0; 583,0]	58,9 [36,0; 78,3]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} = 0,026; p_{2,3} = 0,012$
ИЛ6 в сыворотке, пг/мл	2,1 [1,6; 13,5]	21,4 [5,4; 26,7]	2,05 [1,8; 3,5]	$p_{1,2} = 0,039; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} = 0,0011$
ИЛ6 при спонтанной продукции, пг/мл	548,5 [317,4; 554,8]	537,9 [478,3; 588,8]	59,64 [34,1; 78,0]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} = 0,00013; p_{2,3} = 0,00012$
ИЛ6 при стимулированной продукции, пг/мл	2021,0 [1665,0; 4379,0]	3588,5 [2081,0; 4053,0]	934,0 [887,0; 1100]	$p_{1,2} = 0,00065; p_{1,3} = 0,0047; p_{2,3} = 0,0092$
ИЛ10 в сыворотке, пг/мл	14,5 [4,8; 23,3]	8,8 [4,7; 23,6]	5,95 [5,0; 8,1]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} - \text{н/д}$
ИЛ10 при спонтанной продукции, пг/мл	39,5 [3,8; 73,8]	54,15 [36,3; 65,3]	11,0 [10,0; 14,3]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} = 0,00035$
ИЛ10 при стимулированной продукции, пг/мл	238,0 [73,7; 503,5]	206,1 [143,0; 247,0]	134,6 [100,0; 167,0]	$p_{1,2} - \text{н/д}; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} - \text{н/д}$
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,3]	7,7 [6,9; 11,2]	5,1 [5,4; 5,9]	$p_{1,2} = 0,00028; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} = 0,00025$
С-реактивный белок, мг/мл	7,5 [4,5; 11,0]	39,0 [32,0; 101,0]	5,0 [2,0; 7,0]	$p_{1,2} = 0,007; p_{1,3} - \text{н/д}; p_{2,3} = 0,0029$

Примечание: $p_{1,2}$ – сравнение первой и второй групп, $p_{1,3}$ – сравнение первой и контрольной групп, $p_{2,3}$ – сравнение второй и третьей групп, н/д – нет данных.

Анализ уровня ИЛ-6 при индуцированной продукции также показал статистически значимое повышение его уровня у пациентов с тяжелым вариантом ишемического инсульта по сравнению с первой группой больных и группой контроля. Известно, что ИЛ-6 синтезируется многими типами клеток, участвующих в инициации и регуляции воспаления [2]. Исходя из данных литературы о влиянии глюкозы на синтез провоспалительных цитокинов, следует отметить возможность наличия и обратного влияния повышенного уровня ИЛ-6 на клетки печени, которые непосредственно задействованы в процессах углеводного обмена. Это исходит из исключительной роли гепатоцитов как клеток-мишеней, имеющих на своей поверхности большое количество рецепторов для данного провоспалительного цитокина, и его влиянием на метаболизм глюкозы. Согласно литературным данным в клетках печени ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимуляции расщепления гликогена за счет активации гликогенфосфоорилазы и торможению синтеза гликогена [10].

При оценке ИЛ-10 – одного из основных цитокинов с выраженным противовоспалительным эффектом – получены следующие данные: уровень ИЛ-10 в сыворотке крови и стимулированной ФГА-культуре клеток не имел статистически значимых различий между пациентами с ишемическим инсультом различной степени тяжести и контрольной группой. Вместе с тем у больных с тяжелым течением заболевания выявлены более высокие значения цитокина при спонтанной продукции в культуре клеток крови по сравнению с группой контроля, что может быть связано с развитием адаптивных противовоспалительных реакций на ранних этапах развития ишемического инсульта (ингибирование синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов, каковыми являются ИЛ-1, ИЛ-6).

Анализ уровня С-реактивного белка у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести показал достоверное повышение изучаемого показателя в группе с тяжелым течением заболевания по сравнению с группой сравнения.

Сравнение полученных результатов показало, что концентрация глюкозы во второй группе больных с тяжелым течением ишемического инсульта была статистически выше как по сравнению с показателями первой группы, так и группой контроля.

Полученные данные по оценке ИЛ-1 у больных ишемическим инсультом в отстрой стадии заболевания соответствуют провоспалительной роли данного цитокина. Так, в первые сутки заболевания повышение уровня искомого цитокина наблюдалось только в спонтанной и индуцированной ФГА-культуре клеток и не сопровождалось повышением ИЛ-1 в крови. Отсутствие различий в уровне ИЛ-1 в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести по сравнению с контролем подтверждает ранее опубликованные результаты исследований [9]. Повышение продукции цитокина при изучении его спонтанной продукции у больных ишемическим инсультом, вероятно, свидетельствует об активации иммунокомпетентных клеток *in vivo*. Выявленное повышение ИЛ-1 при стимулированной продукции у больных ишемическим инсультом свидетельствует о резервных возможностях цитокинпродуцирующих клеток.

ИЛ-10 известен как противовоспалительный цитокин, который реализует множество иммуномодулирующих функций при развитии воспалительной реакции и особенно важен во время ее разрешения. Оценка этого цитокина проводилась в первые часы развития заболевания и отсутствие его увеличения, вероятно, связано с началом развития воспаления.

Повышенная концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением ишемического инсульта свидетельствует о развитии выраженной воспалительной реакции.

В этой же группе наблюдались повышенные значения глюкозы в сыворотке крови. Исходя из концепции стресс-индуцированной гипергликемии и данных, что глюкоза является провоспалительным медиатором [7, 11], который усиливает транскрипционные факторы (внутриядерный NF роста) генов, кодирующих провоспалительные цитокины, можно говорить о негативном влиянии гипергликемии на тяжесть течения ишемического инсульта. При этом следует отметить возможность наличия и обратного влияния повышенного уровня ИЛ-6 на клетки печени, которые непосредственно задействованы в процессах углеводного обмена. Это исходит из исключительной роли гепатоцитов как клеток-мишеней, имеющих на своей поверхности большое количество рецепторов для данного провоспалительного цитокина.

Анализ силы и направления взаимосвязи между уровнем цитокинов и глюкозы отражен в табл. 3.

Таблица 3

Корреляционный анализ уровня цитокинов и глюкозы

Показатель	Коэффициент корреляции по Спирмену	Достоверность
ИЛ-1 β в сыворотке /глюкоза	0,454	0,066989
ИЛ-1 β при спонтанной продукции /глюкоза	0,598	0,014216
ИЛ-1 β при стимулированной продукции /глюкоза	0,486	0,056300
ИЛ-6 в сыворотке /глюкоза	0,252	0,245840
ИЛ-6 при спонтанной продукции /глюкоза	0,412	0,085521
ИЛ-6 при стимулированной продукции /глюкоза	0,272	0,273543
ИЛ-10 в сыворотке /глюкоза	0,424	0,043998
ИЛ-10 при спонтанной продукции /глюкоза	0,519	0,027439
ИЛ-10 при стимулированной продукции /глюкоза	0,058	0,819637

Как следует из представленных данных, в большинстве случаев можно говорить лишь о тенденции, отражающей возможные взаимосвязи изучаемых показателей. Известно, что глюкоза является основным источником энергии для клеток иммунной системы. Ее поглощение заметно увеличивается в активированных иммунных клетках, в которых ее транспорт преимущественно опосредуется GLUT-1 [12], что указывает на преимущественное использова-

ние глюкозы иммунной системой. Этот эффект оказывают различные про-воспалительные цитокины, в том числе и ИЛ-1, способный индуцировать инсулинорезистентность [13].

Анализ корреляции между уровнем ИЛ-10 в спонтанной продукции и уровнем глюкозы может свидетельствовать о возможном влиянии цитокина на поглощение клетками глюкозы. Это подтверждают литературные данные, указывающие на ингибирование гликолиза изучаемым цитокином путем подавления поглощения глюкозы [14].

Заслуживает внимания выявленная взаимосвязь уровней С-реактивного белка и глюкозы ($R = 0,622$, $p = 0,00005$) у больных с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания. Известно, что уровень С-реактивного белка – важного маркера воспаления – коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Воспалительная реакция, в свою очередь, сопровождается повышением уровня цитокинов, гормонов стресса. Эти биологически активные вещества могут блокировать инсулинзависимый транспортер глюкозы – GLUT-4.

Заключение

Проведенное исследование показало, что в острейшем периоде инсульта наблюдаются разнонаправленные изменения в содержании различных про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее значимые изменения в уровне этих биологически активных веществ наблюдаются при их оценке в культуре клеток (при спонтанной и стимулированной продукции). Тяжелая ишемия головного мозга сопровождается повышением концентрации уровня глюкозы в сыворотке крови, что может служить дополнительным критерием в оценке прогноза течения заболевания. Также установлена взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и уровнем С-реактивного белка.

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет говорить о влиянии цитокинов на гомеостаз глюкозы, что является еще одним доказательством тесного регуляторного взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем организма как в норме, так при патологии.

Библиографический список

1. **Воробьев, П. А.** Инсульт. Нормативные документы / П. А. Воробьев. – Москва : Ньюдиамед, 2010. – С. 480.
2. **Кетлинский, С. А.** Цитокины. / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – С. 550.
3. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview / S. E. Capes, D. Hunt, K. Malmberg, P. Pathak, H. C. Gerstein // *Stroke*. – 2001. – № 32 (10). – P. 2426–2432.
4. **Моргунов, Л. Ю.** Гипергликемия критических состояний у пациентов без диабета / Л. Ю. Моргунов // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 14–25.
5. Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways / L. T. Rael, R. M. Madayag, K. L. Banton, A. Tanner, D. L. Acuna, M. J. Lieser, G. T. Marshall, C. W. Mains, E. Brody // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 6. – P. 1–6.
6. **Marik, P. E.** Stress hyperglycemia: an essential survival response! / P. E. Marik, R. Bellomo // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 1379–1385.

7. **Kajbaf, F.** Mechanisms underlying stress-induced hyperglycemia in critically ill patients / F. Kajbaf, M. Mojtahedzadeh, M. Abdollahi // *Therapy*. – 2007. – Vol. 4 (1). – P. 97–106.
8. **Исаченко, Е. Г.** Способ оценки резервных возможностей иммунокомпетентных клеток / Е. Г. Исаченко // *Аллергология*. – 2006. – № 2. – С. 44–47.
9. Clinical outcome following acute ischemic stroke relates to both activation and auto-regulatory inhibition of cytokine production / H. C. Emsley, C. J. Smith, C. M. Gavin, R. F. Georgiou, A. Vail, E. M. Barberan, K. Illingworth, S. Scarth, V. Wickramasinghe, M. E. Hoadley, N. J. Rothwell, P. J. Tyrrell, S. J. Hopkins // *BMC Neurol*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1–12.
10. **Kanemaki, T.** Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes / T. Kanemaki, H. Kitade, M. Kaibori // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 1296–1303.
11. **Dandona, P.** Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease / P. Dandona, A. Chaudhuri, H. Ghanim, P. Mohanty // *Am. J. Cardiol*. – 2007. – Vol. 99 (4A). – P. 15B–26B.
12. **McGuinness, O. P.** Defective glucose homeostasis during infection / O. P. McGuinness // *Ann. Rev. Nutr*. – 2005. – Vol. 25. – P. 9–35.
13. **Besedovsky, H. O.** Interleukin-1 resets glucose homeostasis at central and peripheral levels: relevance for immunoregulation / H. O. Besedovsky, A. Del Rey // *Neuroimmunomodulation*. – 2010. – Vol. 17 (3). – P. 139–141.
14. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages / W. K. E. Ip, N. Hoshi, D. S. Shouval, S. Snapper, R. Medzhitov // *Science*. – 2017. – Vol. 356 (6337). – P. 513–519.

References

1. Vorob'ev P. A. *Insul't. Normativnye dokumenty* [Stroke. Regulations]. Moscow: N'yudiamed, 2010, p. 480. [In Russian]
2. Ketlinskiy S. A., Simbirtsev A. S. *Tsitokiny* [Cytokines]. Saint-Petersburg: Foliant, 2008, p. 550. [In Russian]
3. Capes S. E., Hunt D., Malmberg K., Pathak P., Gerstein H. C. *Stroke*. 2001, no. 32 (10), pp. 2426–2432.
4. Morgunov L. Yu. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: news, opinions, education]. 2018, vol. 7, no. 2, pp. 14–25. [In Russian]
5. Rael L. T., Madayag R. M., Banton K. L., Tanner A., Acuna D. L., Lieser M. J., Marshall G. T., Mains C. W., Brody E. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019, vol. 6, pp. 1–6.
6. Marik P. E., Bellomo R. *Crit Care*. 2013, vol. 17 (2), pp. 1379–1385.
7. Kajbaf F., Mojtahedzadeh M., Abdollahi M. *Therapy*. 2007, vol. 4 (1), pp. 97–106.
8. Isachenko E. G. *Allergologiya* [Allergology]. 2006, no. 2, pp. 44–47. [In Russian]
9. Emsley H. C., Smith C. J., Gavin C. M., Georgiou R. F., Vail A., Barberan E. M., Illingworth K., Scarth S., Wickramasinghe V., Hoadley M. E., Rothwell N. J., Tyrrell P. J., Hopkins S. J. *BMC Neurol*. 2007, vol. 28, pp. 1–12.
10. Kanemaki T., Kitade H., Kaibori M. *Hepatology*. 1998, vol. 27, pp. 1296–1303.
11. Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P. *Am. J. Cardiol*. 2007, vol. 99 (4A), pp. 15B–26B.
12. McGuinness O. P. *Ann. Rev. Nutr*. 2005, vol. 25, pp. 9–35.
13. Besedovsky H. O., Del Rey A. *Neuroimmunomodulation*. 2010, vol. 17 (3), pp. 139–141.
14. Ip W. K. E., Hoshi N., Shouval D. S., Snapper S., Medzhitov R. *Science*. 2017, vol. 356 (6337), pp. 513–519.

Левашова Ольга Анатольевна

кандидат биологических наук, доцент,
кафедра физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: olga.lewashowa@yandex.ru

Орлова Екатерина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра аллергологии и иммунологии,
Пензенский институт
усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8А)

E-mail: lisaorl@yandex.ru

Золкормяев Искандер Гусманович

доктор медицинских наук, доцент,
кафедра неврологии, Пензенский
институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Россия, г. Пенза,
ул. Стасова, 8А)

E-mail: isckan85@rambler.ru

Микуляк Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Levashova Ol'ga Anatol'evna

Candidate of biological sciences, associate
professor, sub-department of human
physiology, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Orlova Ekaterina Aleksandrovna

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of allergology
and immunology, Penza Institute
of Advanced Medical Studies – branch
of the Federal State Government-financed
Educational Establishment of Additional
Professional Education “Russian Medical
Academy of Life-long Professional
Learning” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (8A Stasova
street, Penza, Russia)

Zolkornyaev Iskander Gusmanovich

Doctor of medical sciences, associate
professor, sub-department of neurology,
Penza Institute of Advanced Medical
Studies – branch of the Federal State
Government-financed Educational
Establishment of Additional Professional
Education “Russian Medical Academy
of Life-long Professional Learning”
of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (8A Stasova
street, Penza, Russia)

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Моисеев Яков Петрович

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Moiseev Yakov Petrovich

Student, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Образец цитирования:

Оценка цитокинового профиля, С-реактивного белка и уровня глюкозы крови у больных ишемическим инсультом в остром периоде заболевания / О. А. Левашова, Е. А. Орлова, И. Г. Золкорняев, Н. И. Микуляк, Я. П. Моисеев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 3 (55). – С. 133–143. – DOI 10.21685/2072-3032-2020-3-12.