

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Фаліон Руслана Ігорівна

УДК: 616.831 – 005.1/.4 – 091.8

ДИСЕРТАЦІЯ

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ЗОНІ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

На здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

Р.І. Фаліон

Науковий керівник: Поспішіль Юрій Олексійович доктор медичних наук,
професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Фаліон Р.І. Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького. Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2022.

Дисертація присвячена проведенню оцінки морфогенезу змін різних структурних елементів головного мозку на основі даних гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного досліджень з подальшим визначенням нових критеріїв для встановлення типу та періоду інсульту.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно в світі від захворювань серцево-судинної системи (ССС) помирає понад 17 млн. людей, що складає 30% від усіх випадків смертей. Згідно з результатами дослідження DALY (показника років життя, адаптованих до інвалідності: Disability – Adjusted Life Year, 2013), розробленого ВООЗ, яке проводилось за період 1990-2013 років і в якому брали участь 188 країн, показало, що інсульт займає друге місце за смертністю (11,8% від загальної смертності у світі) після ішемічної хвороби серця (ІХС) (14,8% відповідно) та третє місце за причиною розвитку інвалідності серед усіх причин після ІХС. Щорічно в Україні трапляється 146 000 інсультів, 90 000 людей помирають від гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), 20 000 людей, які перенесли інсульт стають інвалідами та потребують сторонньої допомоги, а 36% від усіх інсультів в Україні трапляються у людей працездатного віку.

При всіх типах інсульту окрім ділянки мозку з незворотніми змінами важливою є перифокальна тканина мозку, що представляє значний науковий та клінічний інтерес, оскільки в умовах гіперперфузії залишається дієздатною та

потребує ефективного лікування з метою запобігання розширення зони некрозу.

Процеси, що виникають у перифокальній тканині головного мозку в результаті гострої судинної патології, активно вивчаються, проте не до кінця зрозуміла та досліджена роль пошкодження, реактивного запалення, механізмів післяінсультної репарації та дегенерації [1] в критичній зоні мозку, що маніфестують як у функціональний, так і в когнітивний дефіцит, впливаючи на післяінсультну адаптацію та якість життя пацієнтів.

Таким чином, високий рівень захворюваності, поширеність і смертність від інсульту в Україні, рівень інвалідизації осіб, що вижили, а також проблема якості життя пацієнтів після перенесеного інсульту робить необхідним подальше поглиблене вивчення патоморфологічних змін перифокальної тканини головного мозку при інсультах різного генезу з метою покращення діагностики, профілактики та лікування.

При виконанні дисертаційної роботи було проведено ретроспективне дослідження автопсійного матеріалу на базі Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівського обласного патологоанатомічного бюро» (КЗ ЛОР «ЛОПАБ») 9759 автопсій за період 2010-2019 років, із яких виокремили 1092 випадки з гострим порушенням мозкового кровообігу.

Проспективне дослідження включало проведення дослідження 71 автопсійного випадку з ГПМК на базі КЗ ЛОР «ЛОПАБ».

Випадки були розподілені на три групи залежно від типу інсульту. До першої групи дослідження увійшли 25 випадків (32,21%) автопсій із ішемічним інсультом (ІшІ). Другу групу дослідження склали 28 випадків (39,43%) автопсій із геморагічним інсультом (ГІ). У третій групі – 18 випадках (25,35%) діагностовано ішемічний інфаркт із геморагічною трансформацією (ІшІ з ГТ).

У всіх випадках із метою визначення типу та періоду інсульту проведено гістологічне дослідження.

Для поглибленого дослідження хронічних змін нейронів було проведено морфометричне дослідження. Зроблено 118 знімків гістологічних препаратів перифокальної зони головного мозку забарвлених гематоксиліном та еозином всіх груп із абсолютно рівномірним заміром нейронів кори та підкіркових ядер головного мозку, а також здійснено заміри ядер та ліпофусцину із використанням мікроскопу калібрування співвідношення пікселя до мікрометра ($2,588 \text{ пікселя} = 1,0 \text{ мкм}$). Всі протоколи замірів зберігалися у вигляді електронних таблиць для подальшої статистичної обробки отриманих результатів.

У 21 випадку з метою визначення процесів репарації, ангіогенезу та постінсультної дегенерації проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД), із використанням маркеру GFAP (поліклонального антитіла до гліального кислого протеїну астроцитів «Dako Cytomation», Данія), маркеру CD34 (попередника стовбурових ендотеліальних клітин – CD34, Moa-HuCD34 ClassII, CloneQBEnd 10 «Dako Cytomation», Данія) та поліклонального антитіла τ -білок (NeoMarkers Fremont, CA Tau AB-3, Rabbit. Lot: 1429A15041, RB-14-29-A0).

За результатами ретроспективного дослідження автопсійного матеріалу нам вдалося встановити переважання чоловіків у структурі смертності від інсульту та переважання частки осіб середнього і молодого віку на 25% від загальної кількості померлих внаслідок інсульту. Визначили істотне переважання частоти автопсій із ІшІ ($p < 0,01$) за весь період сумарно порівняно з випадками ГІ та ІшІ з ГТ. Визначили, що вік чоловіків, які померли від інсульту був істотно нижчим (медіана середнього віку 64 р.) ніж вік жінок (медіана середнього віку 76 р.). Виявлена тенденція «омолодження» інсульту протягом оцінюваного періоду 2010-2019 років за рахунок чоловіків – тау Кендала 0,058 ($p = 0,03$). Найчастішими етіологічними чинниками розвитку ГПМК була ГХ, атеросклероз судин головного мозку, ІХС, ЦД, ожиріння.

Нами було досліджено, що при ІшІ в перифокальній зоні головного мозку переважало у 2-му та 3-му періодах поєднання в одному випадку гострих змін нейронів у вигляді коагуляційного та колікваційного некрозу порівняно з 1-м

періодом ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$). Із перебігом ІшІ у 2-му та 3-му періоді навколо зони некрозу встановили зростання частоти виявлення нейронів із хронічними змінами ($p_{1-3} < 0,05$), вогнищ випадінь нейронів та corpora amilacea (CoAm). Реактивний астрогліоз та ангіогенез починався в 1-му періоді (з істотною різницею порівняно з 1-м періодом для ангіогенезу $p_{1-3} < 0,05$), а у 2-му і 3-му періодах ІшІ зростали, і в поєднанні з активованою мікроглією формували постінфарктний гліальний рубець. Запальний інфільтрат утворений нейтрофілами в 1-му періоді з істотною різницею зменшувався у 2-му та 3-му періоді ($p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$) і змінювався на лімфомакрофагальний інфільтрат.

На основі проведеного дослідження висунуто припущення, що пацієнти із ІшІ, у яких були більш виражені хронічні зміни головного мозку краще переживали 1-й період захворювання.

Враховуючи отримані результати при ГІ, в перифокальній зоні головного мозку було встановлено переважання коагуляційного некрозу нейронів у всіх періодах. Встановлено наявність нейронів із хронічними змінами, вогнищ випадінь нейронів, corpora amilacea та гліальних рубців теж в 1-му періоді ГІ. Виявлено зростання частоти виявлення нейронів із хронічними змінами у 2-му та 3-му періоді ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$). Встановлено появу реактивного астрогліозу та раннього ангіогенезу в 1-му періоді і зростання частоти його виявлення в 2-му та 3-му ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$ для астрогліозу і $p_{1-3} < 0,05$ для ангіогенезу) періодах ГІ. Доведено, що реактивне запалення асоціювалось із наявністю в перифокальній ділянці головного мозку нейтрофілів у 1-му періоді, а у 2-му та 3-му з лімфоцитами та макрофагами з істотною різницею між 1-м та 3-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$). Виявлено, що запальні клітини в комплексі з реактивним астрогліозом та неоангіогенезом формували гліомезодермальну капсулу і відмежовували гематому від перифокальної зони головного мозку.

Отриманий аналіз результатів довів, при ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією (ІшІ з ГТ) виявляли в одному випадку нейрони з коагуляційним некрозом, в другому – з колікваційним некрозом, а в третьому – поєднання обох варіантів гострого пошкодження нейронів. Встановлено

наявність у значній частині випадків нейронів із хронічними змінами, corpora amilacea, істотне зростання вогнищ гліозу ($p < 0,05$). Відмічено значне зростання ділянок із випадінням нейронів порівняно між 1-м та 2-м і 1-м та 3-м періодами ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$). Встановлено початковий реактивний астрогліоз та неоангіогенез в 1-му періоді та зростання частоти виявлення даних ознак у 2-му та 3-му ($p_{1-2} < 0,05$ і $p_{1-3} < 0,05$ для астрогліозу та $p_{1-3} < 0,05$ для ангіогенезу) періодах ІшІ з ГТ. Доведено, що в результаті ішемії/реперфузії в перифокальній тканині головного мозку розвивалось реактивне запалення з наявністю нейтрофілів із переважанням у 1-му періоді ($p_{1-3} < 0,05$) та лімфоцитів і макрофагів впродовж усіх періодів ІшІ з ГТ.

Встановлено, що при ІшІ в перифокальній зоні головного мозку при порівнянні з іншими типами інсультів зростала кількість випадків із наявністю нейронів із колікваційним некрозом із динамікою захворювання (91,67%; $p < 0,05$). При ІшІ з ГТ у 1-му періоді відмічено істотне збільшення нейронів із хронічними змінами та вогнищ із випадінням нейронів порівняно з ГІ (85,72%; $p_{2-3} = 0,024$). У динаміці захворювання доведено зростання частоти виявлення нейронів із хронічним змінами при всіх типах інсульту (коефіцієнт регресії β 0,4732; $p < 0,0001$). Доведено істотне переважання ділянок із значною втратою нейронів ($p = 0,003$) та corpora amilacea (85,72%; $p = 0,024$) у групі ІшІ з ГТ. Реактивне запалення виявлено при всіх типах інсульту. Встановлено зменшення кількості нейтрофілів у динаміці захворювання для всіх груп ($p < 0,05$) (метод рангової кореляції критерію тау Кендала -0,620, -0,310 і -0,510 для ішемічного інсульту та для ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією), а натомість зростання лімфомакрофагального інфільтрату з перебігом захворювання при ІшІ та ГІ ($p < 0,01$ для обох груп; критерій тау Кендала 0,400 і 0,464).

Встановлено найбільш активні процеси загоєння з наявністю гемістоцитів у 1-му періоді та найбільш активний ангіогенез у 3-му періоді (із статистично значущою відмінністю $p = 0,017$ з ГІ) у групі ІшІ. Відзначено пряму залежність

вираженості регенерації з періодом захворювання (тау Кендала 0,543 для ІшІ; 0,566 для ГІ та 0,598 для ІшІ з ГТ) $p < 0,001$ для всіх груп дослідження.

Отримані дані дозволили встановити, що ранні процеси репарації та ангиогенезу в перифокальній тканині головного мозку розпочинались в 1-му періоді інсульту. GFAP+ клітини розташовувались у крайовій зоні навколо ядра некрозу/гематоми і в динаміці інсульту поширення GFAP+ астроцитів зростало. Найбільш виражена репарація виявлена при ІшІ. Встановлено чітке зростання ступеня експресії GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин із перебігом захворювання (тау Кендала 0,774; $p < 0,001$ для GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин тау Кендала 0,512; $p = 0,001$) при всіх типах інсульту. Виявлено найбільшу площу поширення GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин (>61%) у групі ІшІ. Нами виявлено, що CD34+ клітини в 1-му періоді при ГІ розташовувались у крайовій зоні мозку, безпосередньо прилеглий до гематоми і в комплексі з активованими астроцитами та мікроглією і запальними клітинами ставали основою для формування гліомезодермальної капсули.

Встановлено істотне зростання частоти виявлення τ -білка та поетапне нагромадження його внутрішньоклітинно в нейронах, із наступним потраплянням у нейропіль та інтерналізацією в астроцити (тау Кендала 0,359; $p = 0,023$). Цей процес найшвидше відбувався при ГІ порівняно з ІшІ та ІшІ з ГТ, що потребує подальшого дослідження.

Аналізуючи отримані нами результати виявлено паралельний перебіг у часі процесів репарації та дегенерації, які засвідчено одночасним та взаємним підвищенням експресії GFAP+ астроцитів, CD34+ клітин (тау Кендала 0,740; $p < 0,001$) та виявленням і поширенням τ -білка (тау Кендала 0,484; $p = 0,002$).

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією, GFAP+ астроцити, CD 34+ попередники ендотеліальних клітин, τ -білок.

ANNOTATION

Phalion Ruslana Ihorivna. Pathomorphological changes in perifocal cerebral areas in different types of stroke. – Manuscript.

Thesis for obtaining PhD degree by the specialty 222 – «Medicine», 22 – «Health care». – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

According to data of World Health Organization (WHO), over 17 million individuals die every year of cardiovascular diseases, which account for 30% of all mortality cases [1]. Based on the results of DALY investigations, stroke ranks the second in mortality rates (11.8% out of total mortality worldwide) after coronary heart disease (14.8%, respectively) and is the third among all diseases [2]. Every year 146 000 cases of stroke occur in Ukraine, 90 000 individuals die of severe impairment of cerebral circulation, 20 000 individuals become disabled after stroke and need assistance, besides, 36% of all strokes in Ukraine occur among working age population [5].

In all types of stroke, in addition to the cerebral region with irreversible changes, perifocal cerebral tissue is also important as it attracts scientific and clinical interest, since it remains active [90] under hypoperfusion conditions and requires efficient treatment [10] to prevent extension of necrosis region.

The processes which appear in perifocal cerebral tissue due to severe vascular trauma [11-14] are being actively studied. However, the role of damage, reactive inflammation, mechanisms of post-stroke repair and degeneration [15] in the critical cerebral area, which are manifested by functional and cognitive deficiency affecting post-stroke adaptation and patients' life quality [15], has not been completely understood and studied [13].

Thus, high morbidity level, incidence and mortality due to stroke in Ukraine, degree of disability of the survived individuals as well as the problem of patients' life quality after stroke necessitate further study of pathomorphological changes in

perifocal cerebral tissue in strokes of different geneses to improve diagnostics, prevention and treatment.

Aim of the research – to determine pathomorphological changes of perifocal cerebral tissue in different types of strokes in different periods of disease to prognosticate neurological deficiency and improvement of therapeutic tactics.

Aim of the research:

1. To conduct retrospective analysis of mortality cases caused by strokes during 2010-2019 years considering types of stroke, gender and age.
2. To determine peculiarities of morphological changes in perifocal cerebral tissue in different types of stroke.
3. To investigate correlation of pathomorphological peculiarities of modifications in perifocal cerebral tissue in different types of strokes.
4. To determine peculiarities of repair and degeneration processes in perifocal cerebral tissue in different types of stroke by immunohistochemical technique.
5. To compile recommendations for improvement of morphological diagnostics based on the results of conducted investigation.

Methods of examination: retrospective analysis of autopsy results; prospective analysis of autopsy with histological examination of the stroke region and perifocal cerebral tissue; immunohistochemical investigation; statistical elaboration of the obtained results.

Scientific novelty of the obtained results. A significant prevalence of combination of both variations of neuron necrosis ($p < 0.05$) in ischemic stroke has been recorded for the first time. In ischemic stroke with hemorrhagic transformation, both separate and combination of two variations of severe neuron damage was detected, and in hemorrhagic stroke – coagulative necrosis of neurons.

Significant increase in the number of neurons with chronic modifications, myelin bodies in all types of stroke with significant prevalence in the group ischemic stroke with hemorrhagic transformation has been confirmed. Significant increase

in gliosis foci by iso- and anisomorphic type ($p<0.05$) in the third period has been established in the group ischemic stroke with hemorrhagic transformation. Based on the conducted research, it has been assumed that the patients of the ischemic stroke group, who experienced more evident chronic changes in the brain better survived the first period of the disease.

It has been objectively confirmed that recovery processes with activation of astrocytes and angiogenesis start in the first period of stroke. The highest activity of gemistocytes ($p<0.05$) in ischemic stroke and significant increase in angiogenesis intensity ($p<0.05$) have been recorded with stroke course in all groups of the research.

It has been confirmed for the first time that increase in expression level of GFAP+ astrocytes and CD34+ precursors of endothelial cells indicate activity of recovery processes. The largest area of extension of GFAP+ astrocytes and CD34+ (>61%) has been detected in ischemic stroke group. Scientific data have been completed on a marked increase in expression level of GFAP+ astrocytes and CD34+ cells with the disease course (Kendall's Tau 0.774, $p<0.001$ for GFAP+ astrocytes and CD34+ cells Kendall's Tau 0.512; $p=0.001$) in all stroke types.

A significant increase in detection incidence of τ -protein and its gradual accumulation first intracellularly in the neurons with further entrance to neuropil and internalization into astrocytes (Kendall's Tau 0.359; $p=0.023$) has been established by immunohistochemical technique. This process most frequently occurred in hemorrhagic stroke compared with ischemic stroke and ischemic stroke with hemorrhagic proliferation, which requires further investigation.

Simultaneous course of repair and degeneration processes has been detected for the first time, which is demonstrated by simultaneous and mutual increase in expression of GFAP+ astrocytes, CD34+ cells (Kendall's Tau 0.740; $p<0.001$) as well as detection and spread of τ protein (Kendall's Tau 0.484; $p=0.002$).

Publications. The main results of the thesis are presented in 13 scientific papers, including six articles in peer-reviewed journals of Ukraine (one indexed in Web of Science) and seven theses in proceedings of congresses, scientific and practical conferences.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, ischemic stroke with hemorrhagic transformation, GFAP+ astrocytes, CD 34+ endothelial cells, τ -protein.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фаліон РІ. Аналіз автопсій осіб працездатного віку, померлих в Львівській області протягом дванадцяти років (2004-2015). Досягнення біології та медицини. 2016;2(28):43-7. *(Особистий внесок – провела аналіз та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріали до друку).*

2. Фаліон РІ. Інсульт у жінок молодого віку: патоморфологічні зміни судин і тканини головного мозку (ретроспективний аналіз за період 2000-2015 рр.). Клінічна та експериментальна патологія. 2017;3(61):57-61. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, сформулювала та узагальнила результати, підготувала, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

3. Нетлюх АМ, Грищук ОІ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ, Мандзюк ОВ, Боднар ОР, Фаліон РІ. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньомозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019;3(29):14-20. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

4. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. 2020;14(2):36-43. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала, сформулювала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

5. Нетлюх АМ, Шевага ВМ, Фаліон РІ, Матолинець НВ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом.

Ендоваскулярна нейрохірургія. 2020;2(32):21-7. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

6. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ, Житинська ГБ, Гаврилук ОМ, Тумак ІМ. Complains of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020;4(74):125-30. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала, сформулювала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

7. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Патент на корисну модель № u202104427 Бюлетень № 20, 2022 р. «Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики інсультів головного мозку» «Спосіб патоморфологічного дослідження перифокальної тканини головного мозку з визначенням періоду інсультів різного типу».

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації:

8. Фаліон РІ, Кузик ЮІ. Інфаркти головного мозку: віково-статевий аналіз. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18 жовтня, 2014 р.). Чернівці, 2014, с. 207. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

9. Фаліон РІ, Петровська КМ, Житинська ГБ. Статистичний аналіз показників смертності від інсульту в осіб до 60 років. XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). (Берлін – Київ, 8-23 серпня, 2016 р.). Берлін – Київ, 2016, с. 237. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

10. Малик ОР, Рябець ЛС, Фаліон РІ. Єдність патогенетичних чинників розвитку кардіоневрологічної патології. Матеріали XVII міжнародного наукового конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Тернопіль, 20-22 вересня, 2018 р.). Тернопіль; 2018, С. 259.

(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

11. Kuzyk Yu, Falion R. Case of ischemic stroke with essential thrombocythemia and antiphospholipid syndrome. 5th European Stroke Organization Conference (Milan, Italy, may 22-24, 2019). Milan, Italy 2019, p. 215. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

12. Нетлюх АМ, Фаліон РІ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ, Щибовик ДВ. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом. Щорічна конференція української асоціації нейрохірургів «Шляхи покращення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (Буковель, 13-15 березня, 2019 р.). Буковель, 2019, с. 37. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

13. Фаліон РІ, Кузик ЮІ. Випадок есенціальної тромбоцитемії та ішемічного інфаркту, який розвинувся на тлі антифосфоліпідного синдрому. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (Вінниця, 10-11 квітня, 2019 р.). Вінниця; 2019, С. 120-2. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

14. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Реактивні зміни астроцитів у відповідь на гостру ішемію головного мозку. Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 11 червня, 2021 р.). Тернопіль, 2021, С. 171-2. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні, підготовці тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	19
 РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ЗОНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ ТА СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1 Епідеміологія гострих порушень мозкового кровообігу.....	26
1.2 Етіологія та фактори ризику мозкових інсультів.....	29
1.3 Сучасні погляди на морфогенез процесів пошкодження, реактивного запалення, репарації та дегенерації.....	31
 РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Матеріали дослідження.....	49
2.2 Методи дослідження.....	50
 РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ РІЗНИХ ТИПІВ ІНСУЛЬТІВ У ПЕРІОД З 2010 ПО 2019 РОКИ (НА ОСНОВІ АРХІВНОГО АВТОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ).....	60
3.1 Частота інсультів за матеріалами автопсій.....	61
3.2 Етіологічні чинники розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.....	67

РОЗДІЛ 4	МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ЗОНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ.....	71
4.1	Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.....	71
4.2	Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті.....	80
4.3	Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією.....	88
РОЗДІЛ 5	ПОРІВНЯННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ТКАНИНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ.....	100
5.1	Порівняння гострих, хронічних та дегенеративних змін нейронів у перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу.....	100
5.2	Порівняння складу та інтенсивності запального інфільтрату у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу.....	118
5.3	Порівняння реактивного астрогліозу та ангіогенезу у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу.....	124
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ....	145
	ВИСНОВКИ.....	160
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	163
	ДОДАТКИ.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ABM	артеріовенозні мальформації
ВМК	внутрішньомозкові крововиливи
ГІ	геморагічний інсульт;
ГІ 1	геморагічний інфаркт 1-го типу
ГІ 2	геморагічний інфаркт 2-го типу
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
ГХ	гіпертонічна хвороба
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІшІ	ішемічний інсульт
ІшІ з ГТ	ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією
ІГХД	імуногістохімічне дослідження
КЗ ЛОР «ЛОПАБ»	Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»
КТ	комп'ютерна томографія
ЛНМУ	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
МІ	мозковий інсульт
ММП	матриксні металопротеїнази
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МЦР	мікроциркуляторне русло
НСО	нейрон-судинна одиниця
ПГ 1	паренхіматозні гематоми 1-го типу
ПГ 2	паренхіматозні гематоми 2-го типу
ПГІ 1	петехіальний геморагічний інфаркт 1-го типу
ПГІ 2	петехіальний геморагічний інфаркт 2-го типу

СА	сонна артерія
СМА	середньомозкова артерія
ССС	серцево-судинна система
УЗДСГМ	ультразвукова діагностика судин головного мозку
Ехо-КГ	ехокардіографія серця
ЦД	цукровий діабет
ЦВЗ	цереброваскулярні захворювання
ХА	хвороба Альцгеймера
ЧМТ	черепно-мозкова травма
СоАм	Corpora amilacea
GFAP +	гліальний кислий протеїн астроцитів
CD34 +	ендотеліальні маркери ангиогенезу
τ-білок	тау білок

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно в світі від захворювань серцево-судинної системи (ССС) помирає понад 17 млн. людей, що складає 30% всіх випадків смерті [2]. Дослідженням DALY (показника років життя, адаптованих до інвалідності: Disability – Adjusted Life Year, DALY, 2013), яке розроблене ВООЗ та проводилось упродовж 1990-2013 років і в якому брали участь 188 країн, показало, що інсульт займає друге місце за смертністю (11,8% від загальної смертності у світі) після ішемічної хвороби серця (ІХС) (14,8% відповідно) [3]. Відомо, що ризик судинних мозкових катастроф зростає з віком, оскільки щороку у світі кількість осіб старших за 65 років збільшується на 9 млн. Такі тенденції за даними епідеміологічних досліджень трактуються як «старіння населення» та призводять до суттєвого зростання захворюваності на цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) [4].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) та цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) є важливою медикосоціальною проблемою і в Україні. Вони займають перше місце в структурі захворюваності і є причиною 2/3 усіх летальних випадків. Ця патологія також є основною причиною інвалідності і суттєво впливає на тривалість та якість життя пацієнтів [5]. Щорічно в Україні відбувається 146 000 інсультів, 90 000 людей помирають від гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), 20 000 людей, які перенесли інсульт стають інвалідами та потребують сторонньої допомоги, а 36% від усіх інсультів в Україні трапляються у людей працездатного віку [6].

Інсульт – це неоднорідна група гострих судинних уражень головного мозку, при якому, в разі настання ішемічного інсульту в результаті локального припинення кровообігу формується ядро некрозу [7]. Щодо геморагічного інсульту (ГІ), то пошкодження тканини головного мозку відбувається за кількома механізмами – в ранньому періоді механічним тиском гематоми на перигематомну ділянку мозку, а в пізньому періоді – дії продуктів розпаду

еритроцитів [8, 9]. У випадку ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією (ІшІ з ГТ) зміни розвиваються в результаті вторинних крововиливів у тканину мозку, що первинно зазнала некрозу. При всіх типах інсульту окрім ділянки мозку з незворотніми змінами важливою є перифокальна тканина мозку, що представляє значний науковий та клінічний інтерес, оскільки в умовах гіперперфузії залишається дієздатною [10] та потребує ефективного лікування [11] для запобігання розширення зони некрозу.

Процеси, що виникають у перифокальній тканині головного мозку в результаті гострої судинної патології [12-15] активно вивчаються, проте не до кінця зрозуміла та досліджена роль пошкодження, реактивного запалення, механізми постінсультної репарації та дегенерації [1]. Поєднання таких процесів маніфестує як у функціональний, так і в когнітивний дефіцит, впливаючи на постінсультну адаптацію й якість життя пацієнтів [16].

Таким чином, високий рівень захворюваності, поширеність та смертність від інсульту в Україні, рівень інвалідизації осіб, що вижили, а також проблема якості життя пацієнтів після перенесеного ГПМК робить необхідним подальше поглиблене вивчення патоморфологічних змін перифокальної тканини головного мозку при інсультах різного генезу з метою покращення діагностики, профілактики та лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (ЛНМУ ім. Данила Галицького) «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0113U000205, термін виконання 2013-2017 роки) та «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх

морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0118U000100, термін виконання 2018-2022 роки). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол № 3 від 14 листопада 2017 року).

Мета роботи. Дослідити патоморфологічні зміни перифокальної зони при інсультах головного мозку різного типу в різні періоди захворювання для оцінки їх морфогенезу в різних структурних елементах головного мозку.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз випадків смерті, спричинених інсультом за період з 2010 по 2019 роки з врахуванням типу інсульту, статі та віку.

2. Визначити особливості морфологічних змін у перифокальній тканині головного мозку при ішемічному інсульті в різні періоди захворювання

3. Встановити морфологічні особливості гістологічних змін у перигематомній тканині головного мозку при геморагічному інсульті в різні часові проміжки.

4. Виявити особливості патоморфологічних змін у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією в різні періоди захворювання.

5. Порівняти вираженість процесів пошкодження та дегенерації, реактивного запалення і загоєння у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу.

6. Визначити найвагоміші патоморфологічні ознаки в розвитку основних патогенетичних ланок, які зумовлюють прогресування змін перифокальної ділянки головного мозку при ішемічному, геморагічному та ішемічному з геморагічною трансформацією інсультах.

Об'єкт дослідження: інсульти головного мозку різного типу.

Предмет дослідження: патоморфологічні зміни в перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу.

Методи дослідження. Для втілення поставлених у роботі завдань використано наступні методи дослідження: ретроспективний аналіз результатів автопсій; морфологічні методи (макроскопове, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне) дослідження; статистичне опрацювання отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше відмічено достовірне переважання поєднання обох варіантів некрозу нейронів ($p < 0,05$) при ішемічному інсульті (ІшІ). При ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією (ІшІ з ГТ) виявляли в одному випадку нейрони з коагуляційним некрозом, в другому – з колікваційним некрозом, а в третьому – поєднання обох варіантів гострого пошкодження нейронів. При ГІ найчастіше виявляли коагуляційний некроз нейронів. Підтверджено істотне зростання кількості нейронів із хронічними змінами, соргоа амиласеа при всіх типах інсульту з істотним переважанням у групі ІшІ з ГТ. Встановлено достовірне збільшення вогнищ гліозу за ізо- та анізоморфним типом ($p < 0,05$) у 3-му (хронічної організації, після 7-го дня) періоді у групі ІшІ з ГТ. На основі проведеного дослідження висунуто припущення, що пацієнти з ІшІ, у яких були більш виражені хронічні зміни мозку краще переживали 1-й період (гострого нейронального пошкодження – 1-3 день) захворювання.

Об'єктивно підтверджено, що процеси загоєння з активацією астроцитів та ангіогенезу розпочинаються в 1-му періоді інсульту. Відмічено найбільшу активність геміоцитів ($p < 0,05$) при ІшІ та істотне зростання інтенсивності ангіогенезу ($p < 0,05$) із перебігом інсульту для всіх груп дослідження.

Вперше доведено, що зростання рівня експресії GFAP+ астроцитів та CD34+ – попередників ендотеліальних клітин свідчить про активність процесів відновлення. Виявлено найбільшу площу поширення GFAP+ астроцитів та CD34+ ($> 61\%$) у групі ІшІ. Доповнено наукові дані про чітке зростання ступеня експресії GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин із перебігом захворювання (тау Кендала 0,774; $p < 0,001$ для GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин, тау Кендала 0,512; $p = 0,001$) при всіх типах інсульту.

Встановлено імуногістохімічним методом істотне зростання частоти виявлення τ -білка та поетапне нагромадження його спочатку внутрішньоклітинно в нейронах, із наступним потраплянням у нейропіль та інтерналізацією в астроцити (тау Кендала 0,359; $p=0,023$). Цей процес найшвидше відбувався при ГІ порівняно з ІшІ та ІшІ з ГТ, що потребує подальшого дослідження.

Вперше виявлено паралельне протікання в часі процесів репарації та дегенерації, які засвідчено одночасним і взаємним підвищенням експресії GFAP+ астроцитів, CD34+ клітин (тау Кендала 0,740; $p<0,001$) та виявленням і поширенням τ -білка (тау Кендала 0,484; $p=0,002$).

Практичне значення отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше на основі інтеграції результатів гістологічного дослідження розроблено оптимальний перелік кількісних і напівкількісних критеріїв, необхідних для визначення типу інсульту. Патент на корисну модель № u202104427 Бюлетень № 20, 2022р. «Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики інсультів головного мозку» «Спосіб патоморфологічного дослідження перифокальної тканини головного мозку з визначенням періоду інсультів різного типу».

На підставі даних комплексного імуногістохімічного та морфометричного дослідження запропоновано оптимальний перелік кількісних критеріїв, а також методів та методик, необхідних для визначення інтенсивності репарації та дегенерації в практичній роботі лікаря-патологоанатома.

Впровадження результатів дослідження. Результати проведеного дослідження та розроблені на їх основі рекомендації впроваджені у практичну роботу Львівського обласного патологоанатомічного бюро, централізованих патологоанатомічних відділень Івано-Франківської, Рівненської, Київської обласних клінічних лікарень, Львівського міського патологоанатомічного центру. Основні теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії та топографічної анатомії національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею. Разом із науковим керівником висунуто ідею та мету дисертаційної роботи. Самостійно проведено аналіз архівного матеріалу за 10 років. Імуногістохімічні дослідження, що проведено на базі лабораторії діагностично-консультативного центру «CSD Health care», м. Київ проаналізовані спільно з науковим керівником. Забір матеріалу, макро- та мікроскопічні дослідження, статистична обробка матеріалу, аналіз наукової літератури з проблемами цього наукового дослідження проведено автором самостійно. Всі розділи дисертації, теоретичні та практичні висновки написані дисертанткою особисто. Виступи на наукових форумах підготовлені та здійснені авторкою самостійно. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні. Матеріали цієї роботи не були використані в інших дисертаціях.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень та основні положення кандидатської наукової роботи доповідалися на XV конгресі Світової Федерації Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 2014); на XIV З'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства (Одеса, 2015); на XVI Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Берлін-Київ, 2016); на XVII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Тернопіль, 2018); на 5th European Stroke Organization Conference (Milan, Italy, 2019); на Міжнародній науково-

практичній конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (Вінниця, 2019); на щорічній конференції української асоціації нейрохірургів «Шляхи покращення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (Буковель, 2019); на 7 Підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 6 статей, які входять до міжнародних наукометричних баз, стаття у періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 7 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій, та один патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 208 сторінках комп'ютерного набору, з яких 155 сторінок займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (263 найменування, з яких 62 – кирилицею, 201 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 40 таблицями та 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ЗОНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ ТА СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія гострих порушень мозкового кровообігу

За останнє десятиріччя серед основних причин смерті в економічно розвинутих країнах стали неінфекційні захворювання, перше місце серед яких займають хвороби ССС. Їх поширеність становить 24,6%, а захворюваність – 6,8%. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно в світі від даних захворювань помирає понад 17 млн. людей, що складає 30% випадків смерті [2].

Згідно даних показника років життя, адаптованих до інвалідності (Disability – Adjusted Life Year, DALY, 2013), що розроблений ВООЗ для вимірювання глобального тягара хвороб, який охоплює роки здорового життя, втрачені через передчасну смертність та проживання з інвалідністю, найважливішою клінічно значимою патологією судинної системи є цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), а серед них найважчою формою – мозковий інсульт (МІ) [17]. Протягом останніх років частота мозкових катастроф має тенденцію до зростання. Так, за даними епідеміологічного дослідження Feigin VL and al. (2010 рік) кількість МІ за період 1990-2010 років зросла на 68% [10]. За дослідженням DALY, яке проводилось протягом 1990-2013 років, і в якому брали участь 188 країн, інсульт займає друге місце за смертністю (11,8% від загальної смертності у світі) після ішемічної хвороби серця (ІХС) (14,8% відповідно) [18].

Ще одне дослідження GBD (Global Burden of Disease, 2015) доводить зростання захворюваності на інсульт у молодому і середньому віці та рекомендує не розглядати інсульт як захворювання, що стосується людей тільки старшого віку, зважаючи на те, що дві третини всіх випадків інсультів зустрічаються у людей віком до 70 років [3, 19]. Водночас важливим фактором,

який сприяє зростанню захворюваності на інсульт за епідеміологічними прогнозами є фактор, який вказує, що впродовж 2017-2050 років число літніх людей в Європі зросте на 35% [6], що буде чинити вагомий тиск на систему охорони здоров'я та спричиняти значні соціально-економічні витрати [7].

Згідно з дослідженням DALY захворюваність, поширеність на ІшІ та внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) серед чоловіків є вищою порівняно з жінками. При порівнянні захворюваності з 1990 по 2013 роки кількість жінок, які захворіли на ІшІ зросла з 2,14% до 3,28% (на мільйон), а чоловіків – з 2,17% до 3,62%. На даному проміжку часу зросла і кількість захворюваності на ГІ: у жінок з 0,86% до 1,53%, а у чоловіків – із 1,03% до 1,84% (на мільйон) [18].

Водночас за останні десятиріччя у всьому світі рівень захворюваності на інсульт у людей віком від 20 до 65 років зріс на 25% [5]. Так, за результатами епідеміологічного дослідження А. Westover et al. (2007) з'ясовано, що в структурі захворюваності на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у пацієнтів віком 20-44 роки переважали ГІ (55% випадків), а частка ІшІ становила 45% від загальної кількості ГПМК, у той час як серед пацієнтів віком старше 44 років, навпаки, переважали ІшІ, що відповідало 80% випадків від усіх ГПМК [20].

ССЗ і ЦВЗ є важливою медикосоціальною проблемою і в Україні. Вони займають перше місце в структурі захворюваності і є причиною 2/3 усіх летальних випадків. Ця патологія також є основною причиною інвалідності та суттєво впливає на тривалість і якість життя пацієнтів [21].

Щорічно в Україні відбувається 146 000 інсультів, 90 000 людей помирають від ГПМК, 20 000 людей, що перенесли інсульт, стають інвалідами та потребують сторонньої допомоги, 36% від усіх інсультів в Україні трапляються у людей працездатного віку [21].

Таким чином, висока захворюваність, поширеність і смертність від інсультів в Україні, а також рівень інвалідизації осіб, що вижили, робить необхідним подальше вивчення багатьох аспектів цієї патології з метою профілактики її виникнення та вибору оптимальної лікувальної тактики.

Зважаючи на те, що більшість досліджень базується на матеріалі клінічних обстежень, аналіз автопсійного матеріалу залишається актуальним. Морфологічний підхід дозволяє об'єктивізувати діагноз, а патогістологічне дослідження сприяє виясненню основних етіологічних чинників інсульту та їх ролі у тривалості та особливостях перебігу захворювання.

У минулі десятиліття в Україні та країнах пострадянського простору використовували класифікацію судинних уражень головного та спинного мозку Є.В. Шмідта (1985), проте міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду (МКХ-10) є найбільш поширеною у використанні у всьому світі, в т.ч. в Україні. Згідно даних класифікацій інфаркти мозку поділяються на ті, що виникли при тромбозі екстрацеребральних магістральних артерій, тромбозі чи емболії церебральних артерій. Її розділяють на нетравматичні субарахноїдальні крововиливи та нетравматичні крововиливи в мозок [21, 22].

У 10% при ІшІ в результаті реперфузії та/або тромболітичної терапії, чи при ендоваскулярному втручанні у пацієнтів із гострою оклюзією сонної артерії розвивається вторинна геморагічна трансформація зони ішемії. Такі інфаркти класифікують як ішемічні інфаркти з геморагічною трансформацією (ІшІ з ГТ) [23-25]. Класифікація ІшІ з ГТ базується на нейровізуалізаційних критеріях і паралельному погіршенні неврологічного статусу пацієнта. Згідно даних нейровізуалізації у світі використовують розширену гейдельберзьку класифікацією з якої було вибрано критерії ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II)), which divides hemorrhagic transformation into four subtypes) [24]. Згідно даних критеріїв ІшІ з ГТ поділено на геморагічні інфаркти-1 (ГІ-1) – які містять розсіяні петехії без мас-ефекту; 2 (ГІ-2) – геморагічні інфаркти, які містять зливні петехії без мас-ефекту; паренхіматозні гематоми-1 (ПГ-1) – які займають до 30% об'єму інфаркту з незначним мас-ефектом; та ПГ-2 – крововиливи, які займають більше 30% зони інфаркту із значним мас-ефектом [24].

При проведенні нашого дослідження ми використали класифікацію МКХ-Х, згрупували матеріал згідно даної класифікації, беручи до уваги і критерії класифікації ІшІ з ГТ.

1.2 Етіологія та фактори ризику мозкових інсультів

Згідно даних ВООЗ виявлено понад 300 факторів ризику, які викликають ІХС та інсульт [11]. Атеросклероз із ураженням сонних артерій в одному випадку викликає атеротромботичний інсульт за механізмом артеріо-артеріальної емболії, а в іншому є причиною гемодинамічного типу інсульту [26-28]. Ці типи ІшІ в загальній структурі всіх верифікованих ГПМК за ішемічним типом (за класифікацією TOAST) становлять 34% і 15% відповідно [29].

При гіпертонічній хворобі (ГХ) артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія, ожиріння, гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем – захворювання та фактори, які стрімко зростають і поширюються в популяції, сприяючи розвитку серцево-судинних захворювань і ІшІ та ГІ [4, 9, 11, 21, 30, 31].

Артеріальна гіпертензія (АГ), уражаючи судини мікроциркуляторного русла (МЦР) серця, призводить до гіпертрофії та патологічного ремоделювання лівого шлуночка і стає причиною фібриляції передсердь, яка може бути джерелом емболії. Окрім цього, АГ сприяє розриву аневризм і артеріовенозних мальфomaцій (АВМ), викликаючи субарахноїдально-паренхіматозні крововиливи [32-36]. Цукровий діабет (ЦД) відноситься до факторів розвитку інсульту і збільшує його виникнення в 2-6 разів. Згідно даних Фрамінгемського дослідження ризик смерті від інсульту у хворих на ЦД у 2,8 разів більший, аніж у осіб без ЦД і ця коморбідність у 3,8 разів частіше стає причиною ІшІ порівняно з особами без ЦД [37-39]. А в поєднанні з атеросклерозом і/або АГ, гіперхолестеринемією, може бути складовою частиною метаболічного синдрому та стає причиною розвитку захворювань як малих, так і великих артерій головного мозку, викликаючи лакунарні або півкульні інсульти [35, 40, 43].

ІшІ розвивається у близько 2% пацієнтів, які захворіли на інфаркт міокарда (ІМ). Недавно перенесений інфаркт відноситься до доведених, а інфаркт міокарда давністю 2-6 міс. – до ймовірних кардіальних факторів ризику

інсульту. Серцева недостатність є причиною близько п'ятої частини ІшІ, а ІХС збільшує ризик його виникнення вдвічі [37, 44, 45]. Згідно даних чотирьох епідеміологічних досліджень, проведених у США, Японії, Ісландії та Англії, при наявності клапанної миготливої аритмії, ризик [38] розвитку ІшІ зростає у 6 разів [11, 33, 46].

Вагоме місце серед факторів ризику посідають патологічна звивистість сонних артерії (СА) (часто в поєднанні з атеросклеротичним ураженням у зоні біфуркації та в гирлі), неспецифічні аортоартеріїти, аневризми СА, фібро'язова дисплазія, гіпоплазія й аплазія артерій кола Вілізія [37], дифузні захворювання сполучної тканини, васкуліти, незапальні артеріопатії [47]. Ще одним із багатьох захворювань, які можуть сприяти розвитку інсультів у молодому віці, вважається незарощене овальне вікно (Синдром Елерса-Данлоса, MASS-фенотип, синдром Марфана) [34, 47, 48], мієлофіброз, хемодектоми та післяпроменеві стенози СА [47, 49, 50].

Щодо етіології виникнення ГІ окрім гіпертонічної хвороби (ГХ), прийому антикоагулянтів, сімейного анамнезу (генетична схильність), перенесеного в минулому ІшІ, вживання алкоголю, гіперхолестеринемія [51, 52] (зокрема у молодих людей), також можуть бути і хвороби крові: лейкози, гемофілія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура [53], генетично обумовлені порушення згортання крові (недостатність XIII фактора у жінок), поліморфізм гену $\alpha 1$ – антихімотрипсину, що призводить до крововиливу без артеріальної гіпертензії. У жінок розвиток ГІ пов'язаний із гормонозалежними хворобами репродуктивної системи та прийомом оральних контрацептивів [49, 50, 52, 53]. ГІ у 42,7% випадків розвиваються у людей віком 20-45 років, водночас у людей старшого віку даний показник є майже втричі меншим і становить 15,7% [45, 53].

Протягом останніх десятиліть з'явилися нові фактори ризику розвитку інсульту, такі як нічна гіпертонія, синдром сонних апное, зниження вмісту ендогенного тканинного активатора плазміногену, підвищення кількості гомоцистеїну, збільшення концентрації D-димеру в сироватці крові [50].

Хвороби крові, такі як, справжня поліцитемія, тромбоцитопенічна пурпура, серповидно-клітинна анемія, теж відносять до факторів ризику ГПМК [44, 55].

Окрім вище зазначених факторів ризику ГПМК, генетично обумовлені патологічні стани, такі як дисплазія сполучної тканини (що маніфестує у судинній аномалії, артеріальні аневризми, пролапс мітрального клапана); гіпертрофічна кардіоміопатія, церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія [48, 51, 56], MELAS-синдром, CADASIL-синдром, первинний і вторинний антифосфоліпідний синдром, хвороба Фабрі та хвороба моя-моя [34, 57]. Паранеопластичні процеси головного мозку, міксоми та рабдоміоми серця розцінюються як фактори, що можуть спричинити як ІшІ так і ГІ [56-58].

Інфекційні захворювання, такі як церебральний васкуліт, викликаний герпетичною інфекцією (I, II, III, IV, V типів), вірусом грипу, бактерійними і туберкульозним менінгітами, ВІЛ-інфекцією, можуть бути причинами розвитку гострих судинних захворювань головного мозку [34, 53, 57].

Відомо, що ризик судинних мозкових катастроф зростає з віком, тому у світі щорічне збільшення на 9 млн. осіб віком старші 65 років, яке трактується за даними епідеміологічних досліджень, як «старіння населення», призводить до суттєвого зростання захворюваності на ЦВЗ [4].

1.3 Сучасні погляди на морфогенез процесів пошкодження, реактивного запалення, репарації та дегенерації

Після гострої судинної травми викликаной ішемією чи крововиливом процеси пошкодження, нейрозапалення та загоєння призводять до розвитку гліозу, післяінфарктних кист, інкапсульованої гематоми, а також стають фактором, який стимулює судинно-індуковану дегенерацію головного мозку [59].

Нагромадження нових даних (одержаних переважно на основі експериментальних досліджень) про особливості процесів пошкодження,

регенерації та дегенерації головного мозку потребує узагальнень та перегляду деяких положень. Гостре пошкодження, неспецифічна запальна реакція та організація у перифокальній тканині мозку вважаються основними ланками патологічних змін у головному мозку й описані у багатьох дослідженнях. Проте, післяінсультна репарація, дегенерація нейронів, які здійснюються за рахунок спільних регуляторних механізмів та за участю тих самих структурних елементів, про які відомо значно менше, потребують подальшого вивчення.

При ішемічному пошкодженні головного мозку навколо ділянки некрозу формується зона ішемічної напівтіні (пенумбра), що перфузується з субоптимальною швидкістю (16-18 мл/100 г/хв). Пенумбра при відсутності адекватної терапії може приєднатися до ядра інфаркту, або відновити нормальну життєдіяльність [10, 60]. При відсутності лікування в межах терапевтичного вікна, що становить 3-4,5 год., у перифокальній зоні мозку відбуваються незворотні зміни. Найбільш чутливими до ішемії є нейрони, а олігодендроцити, астроцити й ендотелій судин із меншою інтенсивністю реагують на гіпоксію [61, 62].

Сучасна лікувальна тактика спрямована на швидке відновлення кровообігу в межах «терапевтичного вікна», що становить 3-4,5 год. із моменту розвитку інсульту.

При ГІ первинне пошкодження тканини головного мозку після внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) виникає внаслідок механічного пошкодження асоційованого з гідростатичним тиском гематоми на перигематомну ділянку та стає причиною розвитку ішемії. Вторинне пошкодження тканини головного мозку, спричинене вазогенним набряком, який розвивається в першу добу в результаті появи тромбіну, лізису еритроцитів, вивільнення гемоглобіну та конвертації його в гем-оксигеназу-1 ензим (НО-1) і перетворенням у гем та залізо, а також активацією системи комплементу, виходу білків плазми з крові та пошкодженням ГЕБ [9, 63, 64]. Продукти розпаду еритроцитів нейротоксичні і призводять до розвитку вторинного цитотоксичного набряку, стимулюють нейрозапалення та

пошкодження нейронів. Гем та залізо-індукований нейротоксичний механізм пошкодження мозку індукує оксидантний стрес через HO-1 і через залізо-опосередковану продукцію вільних радикалів – так звану фентон-реакцію [65, 66].

Крововилив у тканину мозку, яка первинно зазнала ішемічного пошкодження розвивається при відновленні мозкового кровообігу у пошкоджених судинах, прийомі антикоагулянтів [67, 68], або в результаті церебральної емболії. На сьогодні до кінця не встановлено чи не лише один механізм призводить до розвитку як петехіальних крововиливів у зону некрозу, так і паренхіматозних геморагічних інфарктів. Деякі автори вважають, що петехіальні геморагічні інфаркти 1-го типу (ПІ-1 типу) і петехіальні геморагічні інфаркти 2-го типу (ПІ-2 типу) пов'язані з тривалістю ішемії та вважаються хорошим прогностичним критерієм для пацієнтів, оскільки вказують на ранню реперфузію у ще дієздатну тканину мозку, а паренхіматозні геморагічні інфаркти 1-го типу (ПІ-1 типу) і паренхіматозні геморагічні інфаркти 2-го типу (ПІ-2 типу) не мають чіткого зв'язку з важкістю перебігу. Спільним при всіх варіантах ІшІ з ГТ є травма та/або реконструкція кровоносних судин, які є складовою гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) та частиною нейросудинної одиниці (НСО) [24, 69-71]. Ще однією з головних причин трансформації ІшІ в ІшІ з ГТ вважається активація тканинного плазміногену, що здійснюється за кількома механізмами, один із яких – це відновлення кровотоку шляхом фібринолізу. Окрім цього, важлива роль у розвитку геморагічної трансформації належить експресії матриксних металопротеїназ ММП-9, ММП-2, ММП-3 через активацію тканинним плазміногеном некротизуючого фактора NFκB та виходу їх у кров [70, 72]. Виявлення ММП-9 у сироватці крові в результаті пошкодження ГЕБ у ранній період ІшІ з ГТ за даними дослідження було поганим прогностичним критерієм у перебігу інсульту [73]. Водночас геморагічну трансформацію ІшІ пов'язують із впливом феритину та інгібіторів активатора плазміногену PAI-1 та тромбін-активованого інгібітора фібринолізу (TAFI), концентрація яких зростає при ІшІ з ГТ. Окрім того, збільшення

продуктів розпаду фібриногену через 2 год. після тромболізису у хворих із ІшІ були вагомими предикторами геморагічної трансформації. Гострі зміни нейронів при ІшІ з ГТ є типовими як і при ІшІ, не зважаючи на більш важкий перебіг даного типу інсульту порівняно з ІшІ [70, 74].

Вважається, що при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ у головних клітинах головного мозку – нейронах, які першими зазнають гострих змін у вигляді некрозу [75-77], відбувається порушення метаболізму в мітохондріях, дезінтеграція рибосом та субстанції Ніссля і такі нейрони називають «червоними». Еозинофільні нейрони можна побачити до 2-6 місяців із моменту розвитку ГПМК [78]. Такі зміни Т.В. Шулятнікова (2015) описує при стабілізованому інфаркті [79, 80]. Поряд із вказаними змінами нейронів, можна побачити і нейрони з вакуолізованою, збільшеною в розмірах блідопрофарбованою цитоплазмою, зі зниклим ядром та ядерцями – так названі «тіні» нейронів, які виявляють як у найгострішому, так і в гострому і хронічному відновному періодах протягом 2-6 місяців. Такий тип нейронів відповідає прогресуючому перебігу інфаркту [81]. У фіналі захворювання нейрони дезінтегруються, розпадаються на безструктурні уламки. Продукти їх розпаду розташовуються дифузно в нейропілі, навколо загиблих клітин [76, 82, 83]. Уламки нейронів поглинаються макрофагами (що трансформуються у «піністі» макрофаги) та елімінують продукти розпаду [84].

Пошкодження нейронів у перигематомній ділянці продовжується після первинної травми [75, 85, 86] та гострі зміни цих клітин як і при ІшІ виявляють після 3-х год. із початку захворювання. З'являються нейрони з ознаками набряку, темними ядрами та зруйнованими нуклеосомами, в наступні 12 год. після внутрішньомозкового крововиливу ВМК, виявляється велика кількість темних нейронів із деформованими ядрами та перикаріонами [75, 85, 87]. Окрім загибелі нейронів шляхом некрозу, в експерименті, в результаті токсичного впливу геміну та/або гемоглобіну виявляли і нейрони, що загинули шляхом фероптозу та некроптозу [88-90].

Описані зміни передчасної загибелі нейронів, які вичерпали свої можливості для боротьби за виживання в критичних умовах, тривають у діапазоні часу з 1-го по 60-й день [75, 81, 83]. Окрім гострого пошкодження нейронів, у результаті ішемії/реперфузії також відбувається порушення регуляції апоптозу, який здійснюється з допомогою білків родини Bcl-2, і які поділяються на два класи: ті, що сповільнюють апоптоз (Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Bfl-1, Breg-1, Mcl-1, A-1) і ті, які його індукують (Bax, Bak, Bok). Співвідношення білків Bcl-2 агоністів та антагоністів апоптозу визначає здатність нейронів і інших клітин реагувати на зовнішні та внутрішні апоптичні сигнали [91, 92]. У результаті ішемії відбуваються зміни схожі з некрозом нейронів, тобто пошкодження мітохондрій, плазматичної мембрани та ендоплазматичної сітки [42, 93]. Індукований гострою гіпоксією апоптоз починається в перші 60 хв. – 24 год. у постреанімаційних померлих хворих в експерименті та вважається важливим ланцюгом патогенезу інсульту. Водночас із апоптозом відбувається апоікіс – апоптозоподібний вид запрограмованої клітинної смерті, який виникає в результаті патологічної взаємодії між клітиною та матриксом [94, 95]. Виявлена імуногістохімічним методом експресія в нейронах Bax, CD95/Fas за даними дослідників В.А. Туманського та А.В. Євсєєва (2008) свідчить про ініціацію та патологічно індукований апоптоз нейронів [83].

Окрім нейронів, резидентна мікроглія, що складає до 10% від загальної кількості клітин головного мозку, теж зазнає змін у результаті зниження перфузії головного мозку [96]. Активація мікроглії гострою гіпоксією на ранніх етапах пошкодження призводить до посилення експресії мембранних молекул (головним чином рецепторів і молекул міжклітинної адгезії MAC-1, CD1, ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 тощо) та розвитку спочатку змін зовнішнього вигляду, а з часом і реорганізації цитоскелету, збільшення їх тіла. Такі клітини стають схожими на макрофаги [97] та виконують фагоцитуючу функцію, поглинаючи продукти розпаду клітин [98-100]. Ряд авторів вказують на подвійну роль мікроглії [12, 94, 101] як у гострій, так і в хронічній фазі

відновлення при ІшІ та ГІ. За даними цих дослідників, під дією протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 та IL-13, мікроглія M2 виділяє нейротрофічні фактори, нейтралізуючи токсичні продукти та стимулюючи міграцію у вогнище пошкодження стовбурових клітин із метою збереження та виживання нейронів [102, 103]. M2 мікроглія здійснює фагоцитоз некротизованої тканини та фрагментів гематоми. Окрім цього M2 мікроглія стимулює загоєння та нейрогенез, сприяє зменшенню набряку головного мозку і зменшує неврологічний дефіцит пацієнтів у цілому [94, 101, 104, 105]. В іншому випадку активована M1 мікроглія викликає пошкодження тканини мозку шляхом виділення прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин, інтерлейкіну IL1b), нейросудинних протеаз, таких як матриксна металопротеїназа (ММП-9) [94, 102, 106-108]. Мікроглія, що зазнала змін стимулює астроцити, а вони, своєю чергою, секретуючи прозапальні (до прикладу, IL-1 β , IL-6) та протизапальні цитокіни, контролюють функції мікроглії [101] та виявляються у гліальних рубцях, псевдокистах і вздовж провідних шляхів, підкіркових ядер, виконуючи нейропротекторну та регенераторну функцію [12, 109, 110].

За нормальних умов астроцити перебувають у стані спокою, виконують нейротрофічну функцію шляхом анаеробного гліколізу, виділяють різні вазоактивні речовини, контролюють ГЕБ із двонаправленим контролем кровотоку [12, 111], здійснюють синаптичну передачу імпульсів і формують коротко- та довготривалу пам'ять. При настанні ішемії та реперфузії [112, 113, 98], або в результаті тиску гематоми та дії продуктів деградації еритроцитів астроцити набувають паличкоядерної, чи амебовидної форми, розташовуючись периваскулярно та перинейронально в нейропілі перифокальної зони головного мозку [8]. У зоні некрозу астроцити зазнають незворотніх змін і гинуть, а в перифокальній зоні виявляються астроцити з набряклою світлою цитоплазмою, збільшеною кількістю мітохондрій і відтиснутим на периферію блідим ядром. Такі змінені астроцити розташовуються в переважній більшості навколо капілярів і некротизованих нейронів. Післяінсультна активація астроцитів за даними різних авторів у перифокальній зоні головного мозку

відбувається впродовж 24-72 год. від початку захворювання та триває протягом кількох тижнів [8, 85, 110, 114]. На 2-му тижні (у фазі хронічної організації) захворювання цитоплазма астроцитів збільшується в кілька разів, з'являються так звані гемістоцитарні астроцити. Такі зміни астроцитів вказують на їх метаболічну активність [115-117], яка підтверджується ультраструктурними проявами у вигляді значного збільшення кількості мітохондрій, рибосом та комплексу Гольджі. На завершальній стадії зона загибелі тканини мозку стає водянистою з наявністю еозинофільних безструктурних мас (клітинне сміття), в подальшому формується порожнина, або навколо ділянки некрозу формується «гліальний рубець» [118]. Функції «гліального рубця» остаточно не вивчені, проте, як відомо, вони спрямовані на відновлення зони пошкодження та регенерацію [110-120]. Гліальний рубець створює каркас для утворення нової судинної сітки. Для цього астроцити активують клітини ендотелію та фіброласти в пошкодженій зоні мозку [121, 122].

Імуногістохімічним маркером активності астроцитів у багатьох автопсійних дослідженнях та в експерименті є експресія астроцитами гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) навколо зони ішемії та перигематоми [119, 123, 124]. У перигематомній зоні в експерименті дифузно, з високою щільністю було відмічено розташування GFAP+ астроцитів, що свідчило про підвищену проліферацію цих клітин. Натомість, при порівнянні з контрольним дослідженням GFAP+ астроцити в головному мозку були виявлені поодинокі в значно меншій кількості [85, 76, 125].

Запалення, як комплексна судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження, розвивається з перших годин інсульту (у фазі гострого нейронального пошкодження) є ще одним механізмом, який пошкоджує мозкову тканину при ГПМК [76]. Механізми запалення при ІшІ та ГІ схожі [126]. Нейрозапалення після гострої ішемії здійснюється з задіянням кількох механізмів, включаючи енергетичний і метаболічний дефіцит, кальцій-регульований клітинний апоптоз і дегенерацію, а також через мієлін-асоційований інгібітор регенерації [117, 127]. Процес реактивного запалення

починає реалізовуватись при активації астроцитів, мікроглії, атракції лейкоцитів, збільшенні концентрації прозапальних цитокінів (включно з IL-1 β , TNF- β), моноцитарних хемокинів (MIP-1 α , MCP-1) та інших активних речовин. Багато клінічних і експериментальних досліджень продемонстрували взаємозв'язок і кореляцію між вираженістю запальної реакції в головному мозку та важкістю динаміки перебігу і прогнозом ІшІ [76], а кількість лейкоцитів, згідно даних літератури, корелювала з об'ємом гематоми [136]. Щодо збільшення об'єму гематоми при ГІ, або геморагічної трансформації ІшІ, то комплексний вплив моноцитів, мікроглії на ендотеліальні клітини сприяють підвищеній проникності ГЕБ і геморагічній трансформації шляхом експресії ММП-9, TNF- α і IL-6 [72, 128]. Проте, окремими дослідниками також встановлено, що деякі підгрупи активованих моноцитів можуть водночас і сповільнювати геморагічну трансформацію ішемічного інсульту [134-136]. Також виявлено клінікогенетичну схильність до розвитку ІшІ з ГТ у пацієнтів, які мали (Val1000Ple) дефект гена альфа-2-макроглобуліну [70] та приймали антикоагулянту терапію.

Основні клітини, що беруть участь в усіх періодах інсульту це – гранулоцити, лімфоцити, макрофаги. Поява запального інфільтрату та збільшення кількості клітин, стимульованих ішемією головного мозку та некрозом клітин, відбувається в результаті антигенної стимуляції, що призводить до виходу лейкоцитів із позасудинного русла в критичну зону мозку [122].

Нейтрофіли в периферійній крові є одними з перших клітин, які реагують як на ішемічне, так і на геморагічне пошкодження головного мозку, підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і шляхом виділення медіаторів запалення сприяють розвитку набряку і пошкодженню [129, 130]. При ГІ первинні лейкоцити потрапляють у тканину головного мозку в результаті розриву стінки судини, а надалі міграція лейкоцитів здійснюється під впливом імунної стимуляції через ГЕБ [8, 122, 131]. Кількість нейтрофілів зростає протягом перших 4-6 год. із початку захворювання. Збільшення

кількості нейтрофілів, яку пов'язують із важкістю перебігу та розмірами вогнища ураження, вважають несприятливим прогностичним фактором для пацієнтів [122, 132-134]. Завдяки ще одному клінічному дослідженню було встановлено, що у випадку, коли кількість N2 – протизапальних нейтрофілів не перевищувала критичну величину по відношенню до об'єму пошкодження мозку, дані клітини здійснювали протизапальну функцію й обмежували зону альтерації. В іншому випадку, при міграції у перифокальну зону головного мозку N1 – прозапальних нейтрофілів та секрецією ними протеаз, нейтрофіли руйнували нейрони. Такі зміни були характерні при реперфузійному пошкодженні головного мозку після перенесеної ішемії та ставали причиною геморагічної трансформації [96-98, 135, 136]. Важлива роль у важкості перебігу інсульту належить також апоптозу нейтрофілів, із допомогою якого обмежується запалення шляхом зменшення надходження токсичних продуктів лейкоцитів у критичну зону мозку, що полегшує перебіг захворювання, зменшує неврологічний дефіцит і покращує реабілітацію пацієнтів у відновному періоді [137, 138].

Одним із найважливіших впливів нейтрофілів на важкість перебігу інсульту є виділення ними вільних ДНК [129, 137, 139]. Нейтрофільно-залежний механізм тромбозу ровивається шляхом вивільнення з нуклеосом гранул білків і формування позаклітинних нейтрофільних пасток (NET). Нейтрофіли, позаклітинні нуклеосоми разом із тромбоцитами стимулюють утворення фібрину й обмежено-індукований венозний тромбоз [140, 141]. Окремими дослідниками був співставлений перебіг інфаркту мозку з рівнем ДНК нейтрофілів у плазмі крові. Зростання рівня ДНК у плазмі крові пацієнтів із ІшІ відбувалось у перші 24 год. та зростало впродовж 3-5 днів із моменту захворювання після появи неврологічних симптомів і це було важливим патерном для ранньої діагностики важкості інсульту та ймовірної його геморагічної трансформації [132, 134, 140, 142]. Також, максимальне зростання рівня нуклеосом відбувалось впродовж 3-5 днів із моменту захворювання та зберігалось протягом 12 місяців і корелювало з об'ємом ураження тканини

головного мозку та смертністю протягом першого року життя [142, 143]. Ще в одному дослідженні встановлено, що NET брали участь у розвитку не тільки венозного, але і артеріального тромбозу [74, 143-145]. Кількість та співвідношення нейтрофілів (NET) до лімфоцитів (NLR) – два маркери, які в аналізі крові трактують як субклінічне запалення, і які були незалежно пов'язані з геморагічною трансформацією ІшІ [70].

Після перенесеного ІшІ активовані нейтрофіли виділяють прозапальні фактори, такі як цитокіни (IL-1 β , IL-6, IL-8), протеази (ММП-3, ММП-9, еластазу, катепсин G, протеїнкаіназу-3), кілька видів реактивного кисню (ROS) (супероксид, хлорнуватисту кислоту), хемокіни (CCL2, CCL3, CCL5), TNF, що сприяє пошкодженню ГЕБ та міграції через ендотелій судин у зону пошкодження В- та Т-лімфоцитів, моноцитів, клітин-попередників та опасистих клітин [63, 67, 122]. Рекрутовані моноцити, мігруючи в зону запалення, здійснюють фагоцитоз пошкоджених клітин головного мозку та нейтрофілів із пришвидшеним апоптозом.

Окрім вторинного пошкодження, запалення стимулює репарацію та перебудову зони ураження. На ці процеси впливають моноцити, що з'являються в перші 24 год. після ІшІ, проникаючи в зону ішемічної «півтіні», та диференціюються в зрілі макрофаги. В експерименті при зменшенні кількості активованих моноцитів зменшується негативна динаміка перебігу ІшІ та геморагічна трансформація ділянки інфаркту [65]. За даними А. Petrone та співавторів (2019) [146] встановлено, що зростання рівня лімфоцитів відносно нейтрофілів у гострому періоді інсульту (48-72 год.) було хорошим прогнозом перебігу інсульту. Інші експериментальні дослідження виявляли Т-лімфоцити у спинномозковій рідині та в перигематомній ділянці головного мозку через 6 год. із моменту крововиливу, де вони відігравали нейропротекторну функцію. Також, у даному дослідженні було встановлено, що лімфоцити, окрім нейтрофілів, також сприяли розвитку запалення та незворотньому пошкодженню нейронів [131]. Т-лімфоцити, виділяючи прозапальні цитокіни та цитотоксичні речовини, збільшували зону ішемії, як при ВМК [132], так і при

ІшІ, що негативно корелювало з обсягом інфаркту за шкалою важкості інсульту (NIHSS) [147]. Шляхом поточної цитометрії було встановлено, що CD4⁺ Т-лімфоцити переважали над нейтрофілами через добу після інсульту, а максимальна експресія CD8⁺ Т-лімфоцитів спостерігалась на 5-й день. За даними ще одних дослідників CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцити зростали протягом 14 днів із моменту розвитку ішемії [135, 148]. Поряд з іншими Т-лімфоцитами у тканину мозку при ІшІ та ГІ проникали і імуносупресивні регуляторні Т-лімфоцити (Tregs) (Gao et al., 2014), які виконували нейропротекторну функцію [128, 132, 135, 149]. В експерименті було доведено, що системне введення Tregs лімфоцитів через 2, 6 та 24 год. після оклюзії середньої мозкової артерії (СМА) приводило до значного зменшення зони пошкодження та зниження неврологічного дефіциту до 4-х тижнів. Treg лімфоцити пригнічували продукцію ММП-9 нейтрофілами, зменшували проникність ГЕБ та міграцію лейкоцитів у пошкоджену тканину головного мозку. Регулюючі Т-лімфоцити виступали ранніми нейропротекторами, проникаючи в тканину пошкодженого мозку [63, 103, 140, 150].

Патофізіологічна роль В-клітин і природних клітин-кілерів при ВМК мало вивчена. Враховуючи незначну інфільтрацію В-лімфоцитів порівняно з Т-лімфоцитами у перифокальній тканині мозку при ГІ дослідники вбачають їх незначну роль у протіканні ВМК [147, 148]. Встановлено, що зменшення В-лімфоцитів не впливало на величину інфаркту мозку та не стимулювало розвиток запалення [147].

Інсульт-індуковане пошкодження ГЕБ вважається одним із найважливіших факторів, який обмежує терапевтичне часове вікно і на яке спрямовані терапевтичні підходи в лікуванні інсульту. Анатомічно ГЕБ включає ендотелій судин МЦР, перицити, астроцити, нейрони з відростками, периваскулярну мікроглію та базальну пластинку, що утворюють нейросудинну одиницю (НСО). НСО сприяє підтримці ГЕБ, який відіграє важливу фізіологічну роль у регуляції целюлярної проникності, іонному балансі, транспорті поживних речовин та адекватній гемодинаміці мозку [151]. Після

IшІ, рівень про- та протизапальних інтерлейкінів зростає. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1), фактор некрозу пухлини (TNF-), ІЛ-6, ІЛ-10, інтерферон- γ (ІФН- γ) та трансформуючий фактор росту- α (TGF- α) є ключовими медіаторами у пошкодженні ГЕБ [12, 151-153]. ІЛ-1 стимулює нейрозапалення, підвищує проникність ГЕБ, а TNF збільшує вогнище ішемії мозку [136, 151, 154]. Окрім даних медіаторів на руйнування ГЕБ при ішемії впливають ММП-2 і ММП-9, які руйнують колаген IV типу базальної мембрани судин головного мозку [151, 155-157]. Щодо взаємодії астроцитів із ГЕБ під час гострої гіпоксії, то за даними одного дослідження була встановлена пряма позитивна кореляція між зростанням кількості даних клітин, ступенем захисту пошкодженого ГЕБ та динамікою захворювання. Водночас інші автори вказують, що реактивні астроцити пошкоджують ГЕБ, виділяючи ангіогенний фактор росту (VEGF) [151, 158, 159]. Пошкодження ГЕБ при ГІ розвивається за схожим механізмом у результаті набряку та запалення, а в більш пізній період вторинне пошкодження зумовлене екстравазацією колагенази і тромбіну та процесами відновлення – ангіогенезом. Також, на пошкодження ГЕБ впливає рівень K^+ , Na^+ , Cl^- . Зниження рівня K^+ як при ГІ, так і при ІшІ, свідчить про перифокальний дифузний набряк нейропілю, а збільшення рівня Na^+ та Cl^- призводить до розвитку цитотоксичного набряку [160-163].

Внутрішньоорганні, піальні, пенетруючі та нутрієнтні артерії і артеріоли містять гладком'язові клітини, що в умовах гострої ішемії змінюють свої контрактильні властивості, не дозволяють судинному руслу реагувати на метаболічні порушення і сприяють збільшенню мозкового кровообігу та місцевого гемостазу [164]. На високоспецифічну функцію гладком'язових клітин та їх проліферацію і диференціювання впливає ендотелій, який виділяючи ендотелін і оксид азоту при гострій ішемії, призводить до зниження скоротливої здатності великих судин головного мозку. На фоні макроангіопатії, в результаті зниження рівня ендотеліальних факторів, збільшується проникність судин другого і третього порядку [126, 132]. У дослідженні субарахноїдальних крововиливів встановили, що збільшення фактора

Віллебранта у сироватці крові в ранні терміни пов'язане з негативним прогнозом для перебігу САК [128]. У ряді експериментальних досліджень при моделюванні ІшІ було встановлено, що в результаті гострої гіпоксії ендотеліальні клітини впродовж 6-8 год. гинуть шляхом апоптозу, а через 6-24 год. після модульованої оклюзії мозкової артерії, а також шляхом аутофагії [165]. При ГІ окрім первинного пошкодження стінок судин механічним тиском розвивається вторинне пошкодження цитотоксичними продуктами розпаду крові, запаленням, набряком та вторинною ішемією, що призводять до загибелі ендотеліальних клітин шляхом апоптозу і фероптозу. Апоптоз і фероптоз ендотеліальних клітин характерний і для судин у перифокальній зоні головного мозку при ІшІ [165, 166].

Окрім хронічних змін артеріол у вигляді нерівномірного гіалінозу та склерозу є також гострі зміни ендотелію судин пенумби у вигляді набряку та інвагінації в просвіт. Дані зміни призводять до виходу компонентів плазми та стають причиною вазогенного набряку [63, 163, 167]. В експериментальних дослідженнях Т.В. Шулятнікова (2010) дослідила, що просвіти судин перифокальної тканини головного мозку можуть містити декілька варіантів змін: 1-й варіант – обтуруючі, щільно з'єднані з ендотелієм еритроцитарні та змішані тромби – це судини з виключеним кровообігом; 2-й варіант – судини з наявністю еритроцитарних тромбів без адгезії до ендотелію та з плазматичними стазами – це судини із зупиненим кровоплином і 3-й варіант – судини з редукованим кровообігом із спустошеними просвітами та спалими стінками [168].

Існує кілька рівнів відновлення функціональної активності головного мозку після ішемії. Перший рівень – це істинне відновлення, яке можливе лише при збереженні нейронів у тому випадку, коли патологічне вогнище розвинулось у результаті набряку та гіпоксії, але побудоване в більшості з інактивованих клітин. Другий рівень – це компенсація за рахунок функціональної перебудови і втягнення нових структур у процеси відновлення, і третій рівень – це реадаптація та пристосування до дефекту тканини мозку,

який утворився [169]. Підґрунтям для відновлення функції головного мозку після пошкодження на кожному рівні задіяні механізми нейропластичності, тобто здатності нервової тканини змінювати структурно-функціональну організацію під впливом ендо- та екзогенних факторів [169]. Реалізація таких змін на клітинному рівні включає синаптичне ремоделювання, неосинаптогенез, позасинаптичну нейрональну передачу збудження, структурні зміни дендритів і аксональний спраутінг. Метаболічні зміни захоплюють нейрони, гліальні клітини та нейронально-гліальні взаємозв'язки [169].

Перифокальна зона головного мозку вважається найбільш інтенсивною ділянкою церебральної репарації та активного ангиогенезу. Численні фактори росту індуковані гіпоксією, ММП та інші молекули [170], сприяють реконструкції судин, неоангиогенезу та формуванню нейросудинних зв'язків [171-173], які покращують функцію головного мозку. Неоангиогенез і репарація запускаються через 12-24 год. із моменту настання ішемії, максимально розвиваються протягом перших 7-ми діб та тривають впродовж наступних 4 тижнів [170-173]. Ангиогенез у післяінсультному періоді може відігравати подвійну роль: із однієї сторони, висока мікросудинна щільність у перифокальній зоні головного мозку покращує перфузію та зменшує неврологічний дефіцит, а, з іншої, – більш швидко елімінує некротичний детрит [166, 174].

Окрім ангиогенезу, васкулогенез (утворення нових судин із клітин-попередників із кісткового мозку під дією факторів росту з подальшою диференціацією в зрілі ендотеліоцити) та артеріогенез (який активується при підвищенні тиску на стінку судини при частковій, або повній оклюзії її просвіту) теж приймають участь у післяінсультній репарації мозку [15].

Враховуючи вищенаведені дані, сучасні методи лікування спрямовані на зменшення розміру інфаркту, відновлення нейронів, мікроглії, астроцитів, реорганізацію екстрацелюлярного матриксу та адекватну реперфузію, що може бути досягнута лише шляхом ангиогенезу та відновлення нейросудинних

зв'язків дрібних артерій та артеріол, які галузяться в глибині тканини мозку і формують капілярну сітку МЦР [15, 176].

Стосовно механізмів та проявів дегенерації багато питань залишаються не виясненими, хоча дегенерація головного мозку та її основні різновиди описані досить детально. Хронічна ішемія головного мозку, ІшІ, ЧМТ, ГІ та хвороба Альцгеймера (ХА) є руйнівними неврологічними розладами, складні взаємозв'язки між якими до кінця не зрозумілі [177]. Патологія судин головного мозку ключовий елемент цих захворювань. Вона реалізується через зв'язок із позанейрональним відкладанням β -амілоїду й інтранейрональним накопиченням τ -білка і призводить до розвитку посттравматичного синдрому, хронічної травматичної енцефалопатії та судинної деменції [178, 179].

Процеси дегенерації в мозку після перенесеного інсульту залежать від активності групи клітин, таких як нейрони з їх відростками – аксонами [180]. Окрім апоптозу, некрозу й аутофагії в основі постінсультної (після ішемії/реперфузії) дегенерації лежить порушення фосфорилювання мікротубулоасоційованого τ -білка [181, 182]. У здоровому мозку існує шість ізоформ τ -білка, що утворюються в результаті альтернативного слайсінга транскрипту гену, розміщеного на 17 хромосомі. Функція τ -білка полягає у стабілізації мікротрубочок та забезпечує їх міцність. τ -білок взаємодіє з актином цитоскелету відростків нейронів, закріплює ферменти протейнінази та фосфатази, а також регулює внутрішньоклітинний транспорт везикул. Фосфорилювання τ -білка регулює як нормальні, так і патологічні ефекти [177, 183]. експерименті було встановлено, що τ -білок відіграє важливе значення у захисті цілісності геномної ДНК та РНК нейронів. Вчені також довели, що за нормальних умов τ -білок відіграє захисну роль у збереженні функції пам'яті в умовах ексайтотоксичності, що індукована амілоїдом та епілепсією. Окрім наведеного, динамічна мережа мікротрубочок, надана τ -білком, є ключовою і для правильної міграції нових нейронів із нейрональних ніш у зону пошкодження [183]. Дисфункціональний τ -білок – це один із нейротоксичних

білків, який накопичується в нейронах при порушеннях мозкового кровообігу та тісно пов'язаний із низкою патологічних процесів при ІшІ та при ГІ [66, 183].

Після порушення нейроваскулярного зв'язку, оксидантного стресу, ексайтотоксичності [183-185] (підвищенні активності кальцій-залежних кіназ або зміни гомеостазу глутамату) та нейрозапаленні, відбувається дефосфорилювання, рефосфорилювання та гіперфосфорилювання τ -білка. Гіперфосфорилюваний τ -білок є найбільш токсичним для головного мозку. Він агрегується в нейронах у формі нейрофібрилярних клубків. Останнє призводить до дестабілізації мікротрубочок із порушенням аксонального транспорту, розвитку нейрональної дегенерації і загибелі нейронів [183, 186].

Окрім некрозу при ІшІ та ГІ нейрони гинуть шляхом апоптозу та аутофагії. В одному дослідженні було встановлено, що рівень τ -білка безпосередньо прямо корелював із збільшенням специфічних маркерів аутофагії [187], а інші дослідження вказували на те, що після гіперперфузії, аутофагія зменшувала кількість вироблення патологічного τ -білка. Ще одне дослідження довело, що при зменшенні маркерів аутофагії зменшувалася і зона некрозу [188].

Нейрозапалення у відповідь на ішемію/реперфузію вторинно впливає на фосфорилювання τ -білка. Так, науковці встановили неоднозначну роль τ -білка в розвитку дегенерації нейронів: за одними даними патологічний τ -білок тісно пов'язаний із запальним каскадом, тобто даний білок може стимулювати запалення, на противагу іншим авторам, які вказують, що запалення «сприяє» утворенню гіперфосфорилюваного білка через медіатор запалення інтерлейкін-1 β (IL-1 β) [184, 188]. За даними інших досліджень, запалення зменшує гіперфосфорилювання τ -білка шляхом активації мікроглії [189, 190]. Окрім зв'язку з нейрозапаленням гіперфосфорилюваний τ -білок також збільшує проникність ГЕБ шляхом опосередкованої дії прозапальних цитокінів (TNF- α та хемокіну) і також пошкоджує ендотелій судин головного мозку [183].

Після виходу з нейронів у позаклітинний простір τ -білок інтерналізується іншими клітинами мозку, а саме локально та більш віддалено розташованими

нейронами, астроцитами та олігодендроцитами і таким чином поширюється в ЦНС [1].

Окрім нейронів у контексті таупатій у численних експериментах було досліджено і поведінку мікроглії та астроцитів. Однією з можливих гіпотез того, що астроцити є найбільшою групою гліальних клітин, які виробляють прозапальні фактори, стають реактивними та найбільш мобільними з усіх клітин, оскільки вони набувають амебоїдної форми при гіперфосфорилюванні τ -білка в нейронах [191]. Динамічні мікрогліальні клітини у таупатичному мозку виявляють інтенсивну фагоцитарну активність – окрім поглинання τ -білка також усувають майже вдвічі більше апоптичних нейронів порівняно з мікрогліальними клітинами здорового мозку. Незважаючи на численні дослідження, не до кінця з'ясоване питання, чому гіперфосфорильований τ -білок не виявляється в крові всіх пацієнтів із ІшІ [183]. Окремі дослідники вважають, що виявлення τ -білка в крові у пацієнтів із ІшІ та ГІ відбувається в результаті запалення, дії ММП-9 та τ -білка, що інтерналізуєчись в астроцити, порушує їх функцію. Останнє призводить до руйнування цілісності НСО та збільшує проникність ГЕБ. Такий механізм патологічних процесів відіграє вирішальну роль у поширенні τ -білка кровоносною системою [183, 192]. Підсумовуючи використані джерела літератури стосовно патогенних аспектів, залишається відкритим питання про те, як астроцити контактують із модифікаціями τ -білків і чи є вони визначальними клітинами, що не беруть участі (сторонні спостерігачі) у розвитку τ -індукованої нейродегенерації та розповсюдженні τ -білка в мозку [193, 194, 177].

Окрім вищезазначеного, у ряді експериментальних досліджень вчені припускають, що ендотеліальні клітини можуть пошкоджуватись гіперфосфорилюваним τ -білком, із наступним зменшенням кровоплину в судинах та подальшою гіперперфузією мозку, а не тільки бути першопричиною розвитку інсульту [183, 184].

Підводячи підсумки вчені Chen X. та Hua J (2019) виявили потенційні механізми стимуляції синтезу та впливу τ -білка на розвиток дегенерації при

інсультах різного типу, що включають окислювальний стрес, апоптоз, аутофагію, екзайтотоксичність, запалення, пошкодження ендотелію й ангиогенез. Отже, τ -білок може стояти на перетині безлічі регуляторних механізмів основних патологічних змін при інсульті ІшІ [183].

Такі етіопатогенетичні та морфологічні результати дають змогу сформулювати необхідність у подальших дослідженнях для створення терапевтичних стратегій у попередженні, ранній діагностиці, хірургічному та медикаментозному лікуванні інсультів, а також виробленні нових підходів до лікування інсульт-опосередкованої дегенерації головного мозку [183, 195-199].

Таким чином проведений аналіз літературних джерел показав, що остаточно невирішений ряд важливих питань:

- не повністю проведені системні дослідження присвячені комплексному вивченню процесів репарації та ангиогенезу при інсультах головного мозку різного типу;
- не з'ясовані основні етіопатогенетичні фактори прогресування дегенеративних змін головного мозку при інсультах;
- потребують подальшого вивчення особливості морфологічних проявів пошкодження та загоєння при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ;
- потребують модифікації та розробки діагностичні алгоритми оцінки процесів пошкодження, запалення, регенерації та дегенерації для використання у практичній роботі патоморфолога.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Дослідження проводились на базі кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького протягом 2017-2021 років.

Ретроспективне дослідження базувалось на матеріалах автопсій виконаних у Львівському обласному патологоанатомічному бюро за десять років (2010-2019), в яких у патологоанатомічному діагнозі фігурував ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ.

Проспективне дослідження проводилось у КЗ ЛОР Львівському обласному патологоанатомічному бюро (ЛОПАБ) та Львівській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги протягом 2015-2019 років у яких було відібрано випадки автопсій із діагнозом ГПМК.

Морфологічними проявами інсульту були зона розм'якшення тканини головного мозку, енцефалолізис із, або без вторинних крововиливів, гематома головного мозку, крововилив у субарахноїдальні простори. Патогенетичні варіанти ГПМК вважали достовірними при наявності морфологічних ознак ураження судин головного мозку (атеросклероз, артеріовенозна мальформація та аневризма).

Гіпертонічну хворобу морфологічно підтверджували при наявності гіпертрофії лівого шлуночка серця, артеріосклеротичного нефросклерозу. Кардіальний генез ГПМК вважали достовірним при наявності постінфарктного кардіосклерозу, гострого інфаркту міокарда, атеросклеротичного нефросклерозу, також враховували ГПМК в яких фоновим захворюванням фігурував цукрових діабет із морфологічними проявами ураження підшлункової залози і мікро- та макроангіопатіями.

У дослідження архівного матеріалу було включено автопсії проведені у ЛОПАБ протягом десяти років при аналізі яких із 9759 секцій було виділено

1092 випадки з ознаками інсульту різного генезу. В проспективне дослідження було включено 71 секційний випадок померлих внаслідок ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ. Також, для проведення морфометричного дослідження було зроблено 118 мікрофотографій. Окрім вищевказаних досліджень було відібрано 21 випадок для проведення імуногістохімічного дослідження.

2.2 Методи дослідження

Проаналізовано патологоанатомічні діагнози всіх розтинів, проведених на базі ЛОПАБ за 2010-2019 роки. Автопсії з діагностованим інсультом включені у групу архівного матеріалу. При вивченні протоколів розтинів виявляли основні етіологічні чинники, можливі додаткові патогенетичні фактори, а також особливості перебігу захворювання (статеві-вікові характеристики, основне захворювання, безпосередня причина смерті).

При макроскоповому дослідженні поточного матеріалу після проведення патологоанатомічного розтину головний мозок виділяли повністю з черепної коробки і після фіксації в розчині 10% формаліну розрізали на фронтальні або горизонтальні блоки разом із лептоменіском і судинами поверхні головного мозку. Для більш детального патогістологічного дослідження була розроблена схема згідно якої проведено забір перифокальної тканини головного мозку діаметром 25 мм із 4-х полів навколо ділянки некрозу, або навколо гематоми. Випадки, у яких зона некрозу та перифокальна ділянка головного мозку не поширювалась на сіру речовину головного мозку були виключені з дослідження (рис. 2.1).

При оцінці макроскопових змін тканини мозку з ішемічним інфарктом у кожному випадку встановлювали локалізацію згідно басейну кровопостачання, величину та ймовірну давність некрозу. Виявлені інфаркти мозку, що локалізувались у басейнах артерій як каротидної, так і вертебробазиллярної систем, були класифіковані як обширні (займають весь

басейн даних артерій), великі (займають весь басейн однієї з артерій), середні (інфаркти, що виникають у межах басейну окремих гілок артерій), малі лакунарні інфаркти (займають до 10-15 мм і локалізуються в глибоких відділах півкуль) і малі поверхневі інфаркти (займають до 10-15 мм, але локалізуються в корі мозку або мозочка).

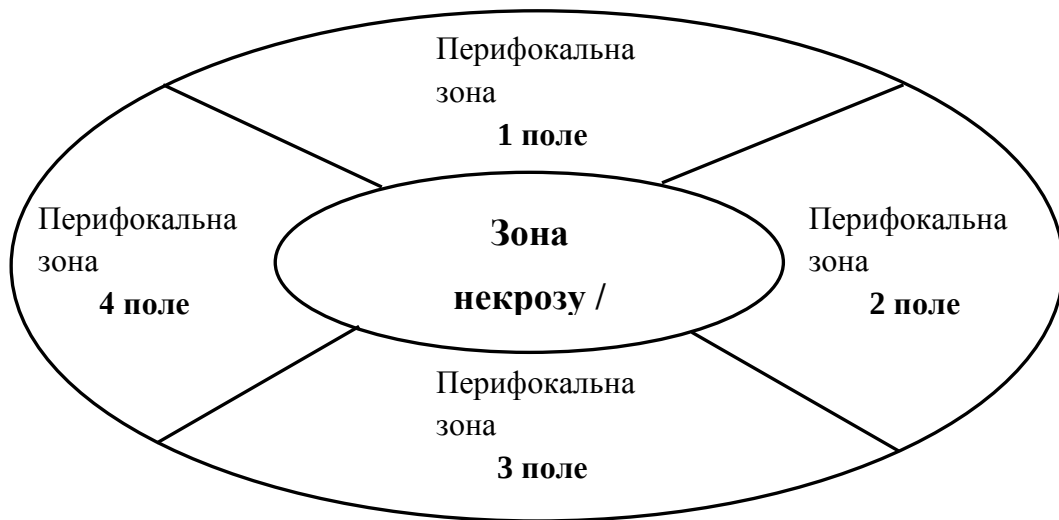


Рисунок 2.1 – Схема забору перифокальної тканини головного мозку при інсультах різного типу

Виявлені крововиливи в головний мозок класифіковані залежно від розташування гематоми на супратенторіальні та субтенторіальні. Супратенторіальні гематоми великих півкуль головного мозку відносно внутрішньої капсули поділяються на медіальні, латеральні, змішані, з поширенням, або без поширення крові у шлуночки головного мозку та у субарахноїдальні простори. Субтенторіальні крововиливи розподілили за локалізацією у мості, довгастому мозку, півкулях мозочку, або з одночасним ураженням кількох структур одночасно враховували поширення крові у шлуночки та у субарахноїдальні простори великих півкуль мозку та субарахноїдальні простори півкуль мозочка.

При макроскоповому дослідженні внутрішньомозкових крововиливів керувались рекомендаціями визначення об'єму гематом за формулою

Е.Г. Педаченко, В.О. Федирко (1997); А.Н. Морозов і співавторів (2007) [200]. Згідно даних рекомендацій більш ніж у половині випадків – у 15-ти автопсіях (53,57%) спостерігались гематоми великих розмірів ($\geq 100 \text{ см}^3$), у 10-ти випадків (35,71%) становили крововиливи середніх розмірів (від 51 до 100 см^3) та у 3-х випадках (10,72%) (до 50 см^3) макроскопово виявлялись гематоми малих розмірів.

Діагностовані ішемічні інфаркти головного мозку з геморагічною трансформацією макроскопово оцінювали як ішемічні інфаркти: вогнища некрозу з петехіальними крововиливами, або паренхіматозними крововиливами в зону некрозу з, або без поширення в шлуночкову систему та субарахноїдальні простори з локалізацією в басейнах артерій як каротидної, так і вертебробазиллярної систем, із аналогічним поділом за величиною ураження, який використали при класифікації ІшІ. Також враховували поширення крові у субарахноїдальні простори великих півкуль і шлуночки мозку та субарахноїдальні простори півкуль мозочка.

Важкість інсульту визначали залежно від наявності та вираженості проявів захворювань таких як церебральний атеросклероз, АГ, ІХС, ЦД, хронічні хвороби нирок, мікронодулярний цироз печінки, що призводили до інсульту та згідно патологоанатомічних розтинів були кваліфіковані як фонові, або супутні захворювання.

Для патогістологічного дослідження вирізані ділянки тканини головного мозку фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоджували у спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. На санному мікротомі виготовляли серійні зрізи товщиною 3-5 мкм, які поміщали на предметні скельця для стандартного патогістологічного фарбування гематоксиліном та еозином.

Гістологічні зрізи вивчали під світлооптичним мікроскопом «Zeiss Primo Star» (Німеччина), мікрофотографування проводили на мікроскопі Leica DM 750/4 (Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC 420 (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Для опису патогістологічних уражень була розроблена схема, яка дозволяла максимально враховувати різні варіанти морфологічних змін, незалежно від їх генезу. Основні прояви описували згідно провідних патологічних процесів, які спостерігаються в мозку при інсультах: альтерація, неспецифічна запальна реакція, репарація, ангиогенез та дегенерація.

Для діагностики періоду інсульту матеріал згрупували відповідно до класифікації фаз перебігу інфаркту мозку Н.І. Мена і співавтори (2004) [201] у три фази: I – фаза гострого нейронального пошкодження (1-3 день від розвитку інфаркту), II – фаза гострої організації (4-7 день із початку захворювання) і III – фаза хронічної організації (через 7 днів від початку захворювання) та клінікорадіологічної класифікації стадій організації гематоми W. Bradley (2007) [202] залежно від того, яка форма гемоглобіну переважала у вогнищі крововиливу і включала 4 стадії організації гематоми: I – найгостріша стадія (перші години з моменту крововиливу, в якій присутній оксигемоглобін), II – гостра стадія (1-3 доби з моменту крововиливу, в гематомі наявний дезоксигемоглобін), III – рання підгостра стадія (3-7 діб від початку захворювання в гематомі присутній внутрішньоклітинний метгемоглобін), III – пізня підгостра стадія (яка починається з 7 днів до 2-3 тижнів від початку захворювання, і в якій виявляється позаклітинний метгемоглобін), IV – хронічна стадія (через 3-4 тижні з початку захворювання, в даній фазі виявляється значна кількість кінцевих продуктів розпаду гемоглобіну – гемосидерин і феритин).

У дослідженні випадків із ГІ автопсії померлих у 0 год. (до 12 год.) та IV стадії були виключені (оскільки виживаність пацієнтів у IV стадії була низькою).

Досліджували лише випадки з летальним завершенням ГІ впродовж гострої, ранньої та пізньої підгострої стадій.

Для опису загальнопатологічних процесів при інсульті: гострого та хронічного пошкодження, реактивного запалення, репарації, ангиогенезу,

а також якісних змін структурних елементів головного мозку були використані морфологічні еквіваленти та терміни, які представлені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Морфологічні еквіваленти та прояви змін у перифокальній зоні
головного мозку при інсульті

Ознаки	Морфологічні еквіваленти проявів
Пенумбра	Перифокальна ділянка мозку, розташована навколо зони некрозу
«Червоні» нейрони	Нейрони з коагуляційним некрозом – еозинофільні нейрони з базофільним, пікнотичним ядром із конденсованим хроматином
«Тіні» нейронів	Нейрони з колікваційним некрозом – вакуолізованою, збільшеною в розмірах блідопрофарбованою цитоплазмою, зі зниклим ядром та ядерцями
Нейрони з хронічними змінами	Нейрони з постадійним накопиченням ліпофусцину: 1 стадія – в невеликій кількості в цитоплазмі; 2 стадія – перинуклеарно; 3 стадія – на одному полюсі клітини; 4 стадія – в значній частині цитоплазми; 5 стадія – руйнування ядра, збереження оболонки нейрона, зменшення нейрона в об'ємі
Геміоцитарні астроцити (геміоцити)	Активовані астроцити з набряклою світлою цитоплазмою, збільшеною кількістю мітохондрій та відтиснутим на периферію блідим ядром
Реактивний гліоз	Наявність геміоцитів навколо зони некрозу в результаті порушення кровопостачання
Ізоморфний тип гліозу	Дрібні гліальні рубці в результаті старіння мозку без зміни цитоархітектоніки мозку
Анізоморфний тип гліозу	Гліальні рубці в результаті гострого пошкодження мозку зі зміною цитоархітектоніки мозку
Corpora amilacea	Поліглюкосанові утвори, похідні астроцитів, які містять залишки зруйнованих елементів тканини головного мозку, антитіла, захоплюються макрофагами і елімінуються через ГЕБ у лімфатичну систему
Гліомезодермальна капсула	Розташовується по периметру гематоми, в склад входить запальний інфільтрат із нейтрофілів, або лімфоцитів та макрофагів, геміоцитарні астроцити та новостворені капіляри

Після проведеного дослідження на основі виявлених мікроскопових змін при інсультах різного типу та керуючись загальнопатологічними процесами і їх морфологічними проявами була розроблена універсальна напівкількісна шкала, яка дозволила комплексно оцінити та трактувати зміни в перифокальній

тканині головного мозку залежно від типу та періоду інсульту. При цьому, окремі ознаки були нами модифіковані та доповнені для єдиного підходу при порівнянні змін у різних патогенетичних групах з врахуванням перебігу інсульту: гострого нейронального періоду інсульту (до 3-х днів із моменту розвитку ГПМК і також гострого (4-7 день від початку інсульту) та хронічного відновного періодів інсульту (більше 7-ми днів від розвитку інсультів різного типу) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Схема патогістологічного опису перифокальної тканини головного мозку

Ознака	Критерій (ступінь вираженості змін)
1	2
Відсутні зміни для всіх критеріїв	0
I. Гострі зміни нейронів «червоні» нейрони («Red» neurons) «тіні нейронів» («Shadow» neurons) «червоні» та «Тіні» нейронів («Red» neurons + «Shadow» neurons)	1 2 3
II. Вогнища випадіння нейронів незначні (поодинокі) помірні виражене спустошення нейронію	1 2 3
III. Реактивний астрогліоз поодинокі геміоцити помірна кількість значна кількість	1 2 3
IV. Неоангіогенез початковий помірновиражений добре розвинута капілярна сітка	1 2 3
V. Хронічні зміни нейронів незначні помірні виражені	1 2 3
VI. Corpora amylacea поодинокі (вогнищево) помірна кількість значна кількість	1 2 3
VII. Гліальні рубці поодинокі помірно (2 в полі зору) значно (більше 2 в полі зору)	1 2 3

Продовження табл. 2.2

1	2
VIII. Інфільтрат нейтрофільний	
вогнищево	1
дифузно	2
IX. Інфільтрат лімфомакрофагальний	
вогнищево	1
дифузно	2
X. Зміни стінок судин	
склероз	1
гіаліноз	2
некроз	3
XI. Просвіти судин	
звужені	1
дилатовані	2
тромб	3
XII. Навколосудинний простір	
крововиливи малих розмірів	1
крововиливи великих розмірів	2
крововиливи+гемосидерин	3
XIII. Гліомезодермальна капсула	
початкове формування до 30% площі перигематоми	1
31-60% периметру перигематоми	2
>61% периметру перигематоми	3

Для поглибленого дослідження хронічних змін нейронів було проведено морфометричне дослідження. Зроблено серію знімків гістологічних препаратів перифокальної зони головного мозку забарвлених гематоксиліном та еозином групи контролю і всіх груп дослідження із абсолютно рівномірним заміром нейронів кори та підкіркових ядер головного мозку, а також здійснено заміри ядер та ліпофусцину (у групі контролю ліпофусцин не вимірювали, оскільки взяли тканину головного мозку без пошкодження) із використанням мікроскопу «Zeiss Primo Star» (Німеччина), мікрофотографування проводили на мікроскопі Leica DM 750/4 (Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC 420 (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8 при збільшенні $\times 400$. Серію було виконано від випадкової початкової точки кожного препарату із однаковим кроком до протилежного краю гістопрепарату таким чином, щоб рівномірно охопити все поле дослідження. З кожного препарату було отримано 7 знімків, всього в морфометричному дослідженні було використано 118 знімків. Для проведення лінійних замірів було використано програмне

забезпечення ImageJ v.1 камерою LeicaDFC 51.j8 [203, 204] із використанням інструменту «Straight» після калібрування співвідношення пікселя до мікрометра (2,588 пікселя = 1,0 мкм). Всі протоколи замірів зберігалися у вигляді електронних таблиць для подальшої статистичної обробки отриманих результатів.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) проводилось на базі лабораторії діагностично-консультативного центру «CSD Health care», м. Київ. Зрізи перифокальної тканини головного мозку товщиною 4-6 мкм наносили на спеціальні адгезивні предметні скельця Super Frost Plus, потім депарафінували відповідно до прийнятих стандартів, після чого використовували первинні антитіла.

Наступний етап імуногістохімічного дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління En Vision (Dako Cytomation). Експресія антигенів, які вивчали в тканині мозку, мала вигляд чіткого коричневого внутрішньоклітинного (внутрішньоцитоплазматичного) та позаклітинного профарбовування під час дослідження на вищезазначеному обладнанні.

Для всіх імуногістохімічних маркерів оцінку проводили в 9 полях зору, що за площею відповідало 1 мм² і для підвищення достовірності оцінки використовували середнє значення від виявлених змін у 9 полях зору.

Імуногістохімічне дослідження проводили в трьох напрямках. Перший – вивчення морфологічних особливостей процесів репарації – оцінка активності астрогліозу, другий – оцінка реорганізації МЦР і ангіогенезу, і третій напрямок – дослідження дегенерації в перифокальній тканині головного мозку. Для оцінки даного дослідження використовували моноклональне антитіло до гліального кислого протеїну астроцитів (GFAP) («Dako Cytomation», Данія), який відображає активність астрогліозу, маркер попередника стовбурових ендотеліальних клітин – CD34, Moa-Hu CD34 ClassII, Clone QBEnd 10 («Dako Cytomation», Данія), який відображає утворення нових недиференційованих судинних структур та моноклонального антитіла τ -білок (Tau AB-3 Neo Markers

Fremont, CA Tau AB-3, Rabbit. Lot: 1429A15041, RB-14-29-A0, США), який відображає дегенерацію нейронів.

Результати імуногістохімічної реакції маркерів GFAP+ і CD34+ оцінювали напівкількісним методом із урахуванням площі виявлення та поширення GFAP+ астроцитів і CD34+ клітин у полі зору: 1) займана площа до 30%; 2) від 31 до 60%; 3) розташування GFAP+астроцитів та CD34 + клітин більше >60% від усієї перифокальної тканини головного мозку. Для кожного маркера виконували контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивних або помилково негативних результатів.

Результати імуногістохімічної реакції маркеру Tau AB-3 оцінювали напівкількісним методом із урахуванням забарвлення нейронів, астроцитів та нейропілю. Порівнювали поєднання одночасного виявлення τ AB-3, як внутрішньоцитоплазматично в нейронах та астроцитах, так і екстрацелюлярно в нейропілі, враховуючи поєднання різних комбінацій між собою. Для кожного маркера виконували контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивних або помилково негативних результатів.

На основі всієї зібраної інформації створено базу даних, яка була структурована і містила наступні складові частини: основні клінічні дані про хворих: паспортні дані, основний клінічний діагноз, безпосередня причина смерті, наявність атеросклерозу судин головного мозку, аневризми та артеріовенозні мальформації судин головного мозку, гіпертензії, хронічної ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, цукрового діабету; мікроскопові показники морфологічних проявів найважливіших патологічних процесів: гостре, хронічне пошкодження, дегенерація, інфільтрація, репарація, ангіогенез.

Статистичну обробку даних проводили з допомогою пакету STATISTICAfor WINDOWS 6.0 (Stat Soft, USA). Частоту якісних характеристик у групах порівнювали з допомогою точного критерію Фішера. Різницю між групами вважали істотною при $p=0,05$, отриманому при оцінці з допомогою двостороннього критерію [205]. Враховуючи порівняно невелику статистичну силу вибірки, до уваги також бралися результати, отримані при оцінці

з допомогою одностороннього критерію, а значення p від 0,05 до 0,10 оцінювалося як тенденція до взаємозв'язку, яка потребує подальшої перевірки на великих ретельно дібраних групах матеріалу [206].

Порівняння параметричних і рангових характеристик між групами у тому числі експресії досліджуваних маркерів, виражених у напівкількісних шкалах, проводили з застосуванням непарного U-критерію Манн-Вітні. Для оцінки динаміки вираженості експресії відповідно до періодів захворювання застосовували метод рангової кореляції за Кендалом (критерій τ у Кендала) [207].

Багатофакторний аналіз для оцінки впливу різних взаємопов'язаних факторів на конкретний патогістологічний маркер проводили з допомогою множинної регресії покроковим методом (forward stepwise).

Всі результати морфометричного дослідження перед проведенням описової статистики та подальшого аналізу проходили перевірку на нормальність розподілу із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки за результатами перевірки всі дані мали відмінний від нормального характер розподілу, то для їх представлення та порівняння було використано методи аналізу непараметричних даних. Для представлення центральної тенденції було обрано медіану та квартилі – me [25%; 75%], де me – медіана, 25% – перший квартиль, 75% – третій квартиль. У таблицях додатково вказували мінімальні та максимальні значення у вибірці. Для виявлення достовірності різниці отриманих даних було використано ранговий непараметричний критерій Краскела-Уолліса для трьох та більше груп. При наявності достовірності за результатами обрахунку критерію Краскела-Уолліса порівняння між конкретними групами проводили за допомогою апостеріорного (пост-хок) тесту Дана. Різниця між групами вважалась достовірною при $p < 0,05$. Для графічного представлення було використано боксплоти (ящики з вусами). Всі статистичні обрахунки та створення графіків проводилося за допомогою програмного забезпечення RStudio v.1.4.1106 [208, 209].

РОЗДІЛ 3
АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ РІЗНИХ ТИПІВ ІНСУЛЬТІВ
У ПЕРІОД З 2010 ПО 2019 РОКИ
(НА ОСНОВІ АРХІВНОГО АВТОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ)
3.1 Частота інсультів за матеріалами автопсій

При вивченні матеріалів автопсій, проведених на базі ЛОПАБ у період із 2010 по 2019 роки, було виділено групу померлих, у яких діагностували гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, геморагічним типом та ішемічним типом з геморагічною трансформацією. Упродовж 10 років загалом було виконано 9759 розтинів, із них випадки з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) склали 1092 (11,19%) (рис. 3.1).

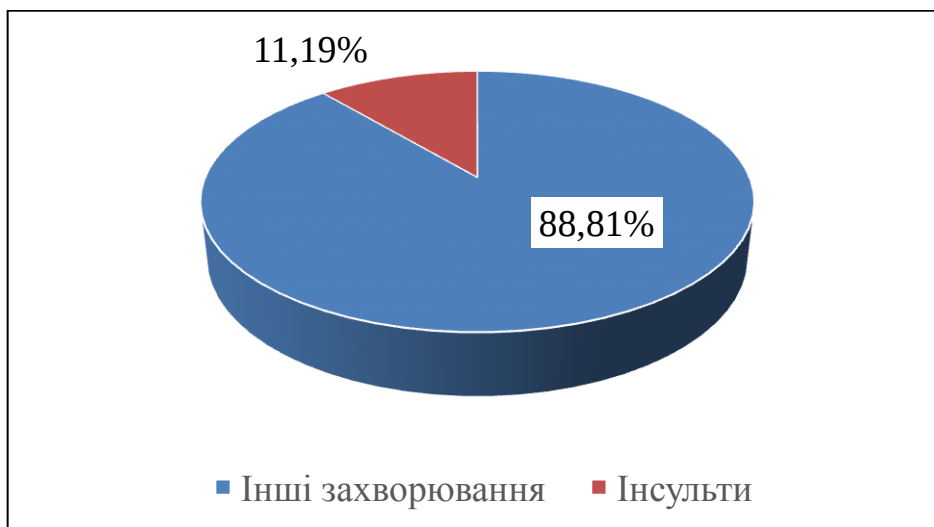


Рисунок 3.1 – Частка інсульту виявленого при розтинах
упродовж 2010-2019 років

Суттєвих відмінностей у кількості розтинів із встановленим ГПМК у різні роки протягом досліджуваного періоду не спостерігали (табл. 3.1). Вони коливались у межах від 9,11% (у 2013 році) до 12,89% (у 2015 році) без тенденцій до зростання чи зменшення їх кількості. Отримані результати

збігаються з даними епідеміологічних досліджень, проведених на основі клінічного матеріалу [20, 210].

Таблиця 3.1

Розподіл кількості померлих осіб внаслідок інсульту з урахуванням статі
за 2010-2019 роки, абс. ч. (%)

Роки	Загальна кількість розтинів	Інсульт		Чоловіки		Жінки	
	абс. ч.	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
2010	864	110	12,73	67	60,91	43	39,09
2011	856	109	12,73	65	59,63	44	40,37
2012	944	108	11,44	71	65,74	37	34,26
2013	988	90	9,11	41	45,56	49	54,44
2014	1046	114	10,90	59	51,75	55	48,25
2015	1001	129	12,89	79	61,24	50	38,76
2016	1029	111	10,79	60	54,05	51	45,95
2017	993	99	9,97	58	58,59	41	41,41
2018	969	112	11,56	63	56,25	49	43,75
2019	1069	110	10,29	59	53,64	51	46,36

Протягом досліджуваного періоду у структурі захворювання на ГПМК за гендерним розподілом серед померлих відмічено дещо більше переважання осіб чоловічої статі – 56,96% та відповідно виявлено меншу частоту випадків інсульту у осіб жіночої статі (48,04%) без істотної динаміки (рис. 3.2).

Розподіл летальних випадків з ГПМК за віковими групами згідно вікової періодизації за ВООЗ [211]: подано на рис. 3.3. У структурі смертності від інсульту переважали особи похилого і старечого віку. Однак, якщо взяти до уваги смертність осіб молодого віку, яка у відсотках склала 5,34 та летальні випадки від ГПМК осіб середнього віку, які становила 22,16%, то сумарно смертність людей даних вікових груп загалом перевищувала на 25% від загальної кількості автопсій. Найменший відсоток смертності від інсульту склали довгожителі, що відповідно становило 3,93% від загальної кількості автопсій пацієнтів з гострими судинними ураженнями головного мозку.



Рисунок 3.2 – Питома вага чоловіків та жінок у структурі смертності від гострих порушень мозкового кровообігу

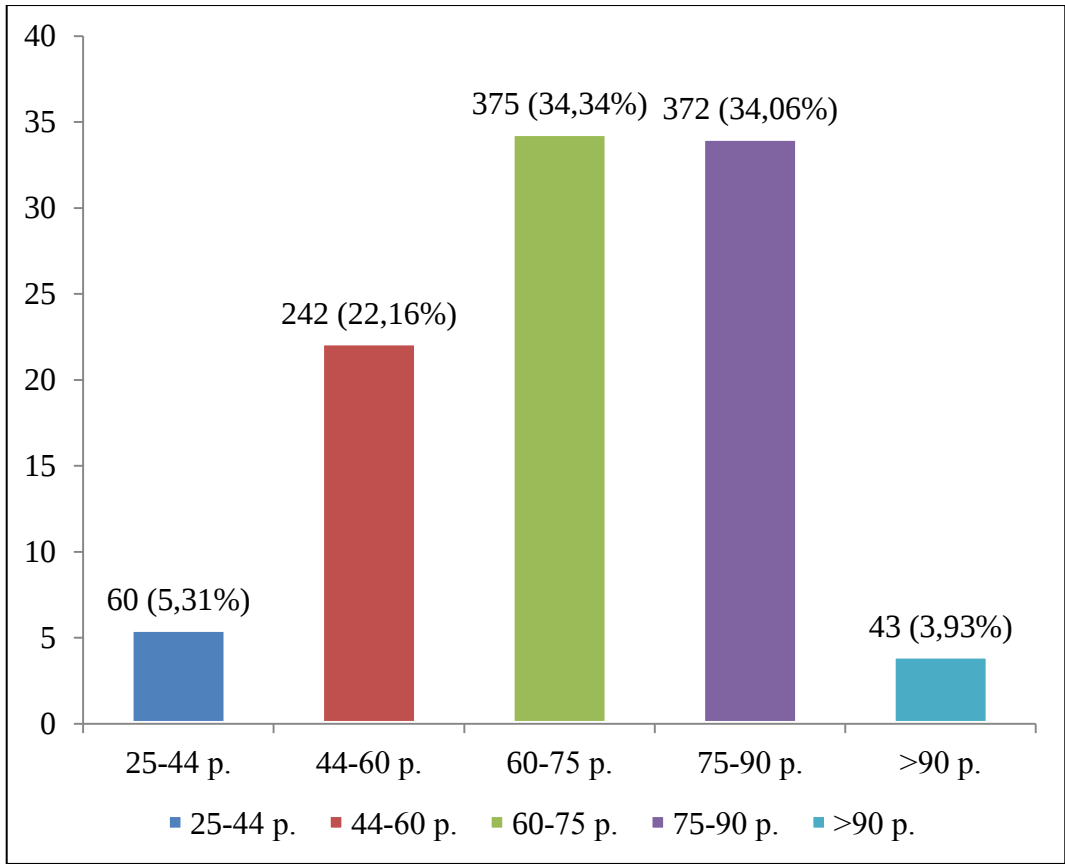


Рисунок 3.3 – Розподіл летальних випадків ГПМК за віком

При оцінці динаміки вікового складу померлих осіб від ГПМК протягом 2010-2019 років засвідчено тривожну тенденцію збільшення частки випадків у осіб молодого віку (тау Кендала -0,049; $p < 0,01$). Таке зростання відмічено за рахунок збільшення їх відсотка з 2013 року (табл. 3.2). Також, виявлено періодичне коливання смертності впродовж досліджуваного періоду у осіб як середнього, так і похилого та старечого віку. Динаміка смертності осіб ≥ 90 р. залишалась відносно невеликою і становила 3,93% від загальної кількості випадків смертності від ГПМК.

Таблиця 3.2

Віковий розподіл летальних випадків гострих порушень мозкового кровообігу впродовж 2010-2019 років, (за матеріалами патологоанатомічних досліджень),

абс. ч. (%)

Роки	25-44 р.		44-60 р.		60-75 р.		75-90 р.		>90 р.		Заг. к-ть
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
2010	4	3,64	23	20,91	33	30,00	43	39,09	7	6,36	110
2011	4	3,67	26	23,85	31	28,44	44	40,37	4	3,67	109
2012	2	1,85	25	23,15	37	34,26	38	35,19	6	5,56	108
2013	2	2,22	18	20,00	28	31,11	38	42,22	4	4,44	90
2014	5	4,39	26	22,81	50	43,86	32	28,07	1	0,88	114
2015	10	7,75	32	24,81	42	32,56	38	29,46	7	5,43	129
2016	9	8,11	33	29,73	32	28,83	34	30,63	3	2,70	111
2017	9	9,09	16	16,16	38	38,38	34	34,34	2	2,02	99
2018	10	8,93	24	21,43	41	36,61	31	27,68	6	5,36	112
2019	5	4,55	19	17,27	43	39,09	40	36,36	3	2,73	110
Усього	60		242		375		372		43		1092

Необхідно вказати, що вік чоловіків, які померли від інсульту, був істотно нижчим – медіана 64 р (від 20 до 94 р.) [нижній-верхній квартилі 56-75] на противагу 76 р. (від 23 до 100 р.) [квартилі 66-83] у жінок ($p < 0,001$, критерій Манн-Вітні). Виявлено, що тенденція «омолодження» інсульту протягом оцінюваного періоду 2010-2019 років характерна насамперед для чоловіків – тау Кендала 0,058, ($p = 0,03$), натомість для жінок відзначено тільки погранично статистичну значущість тенденції (тау Кендала -0,054; $p = 0,08$).

При поглибленому аналізі вибірки померлих із різними патогенетичними типами ГПМК засвідчено переважання упродовж усього досліджуваного періоду випадків із ІшІ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл померлих осіб із різними типами ГМПК за матеріалами патологоанатомічних досліджень упродовж 2010-2019 років, абс. ч. (%)

Роки	Загальна кількість інсультів	Ішемічний інсульт		Геморагічний інсульт		Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
2010	110	69	62,73	33	30,0	8	7,27
2011	109	75	68,81	24	22,02	10	9,17
2012	108	74	68,52	33	30,56	1	0,93
2013	90	61	67,78	25	27,78	4	4,44
2014	114	74	64,91	35	30,70	5	4,39
2015	129	84	65,12	31	24,03	14	10,85
2016	111	68	61,26	41	36,94	2	1,80
2017	99	68	68,69	28	28,28	3	3,03
2018	112	62	55,36	41	36,61	9	8,04
2019	110	81	73,64	27	24,55	2	1,82
Усього	1092	716	65,57	318	29,12	58	5,31

Частота ІшІ серед усіх випадків смерті пацієнтів з інсультом коливалася від 55,36% до 73,64%. Переважання було статистично істотним як за весь період сумарно, так і окремо за всі роки ($p < 0,01$) за винятком 2018 (погранична істотність – односторонній тест $p = 0,054$). Істотно рідше причиною смерті був ГІ і найрідкіснішою причиною смерті був ІшІ з ГТ. Загалом, за 10 років у 65,57% виявили ІшІ, у 29,12% автопсій було констатовано ГІ, а ІшІ з ГТ діагностували у 5,31% (рис. 3.4). Тобто, співвідношення частоти розвитку ІшІ до ГІ і до ІшІ з ГТ становило 12,7 : 5,67 : 1.

Серед чоловіків і жінок співвідношення інсультів різного типу як причини смерті істотно відрізнялося – у чоловіків була вищою частота геморагічного і нижчою – ішемічного інсульту ($p = 0,017$; критерій хі-квадрат). Аналогічним був результат аналізу частоти різних типів інсульту з урахуванням коливань по роках протягом досліджуваного періоду. Чіткої тенденції до

зростання частоти певного типу інсульту протягом 2020-2019 років не виявлено, натомість медіана частки ІшІ у чоловіків становила 60,26% (від 50,79% до 74,57%), а в жінок 70,59% (від 61,22% до 78,00%) ($p=0,017$; критерій Манн-Вітні), ГІ відповідно 31,01% (21,54-45,00%) у чоловіків на противагу 25,68% (18,00-32,65%) ($p=0,038$) у жінок (табл. 3.4).

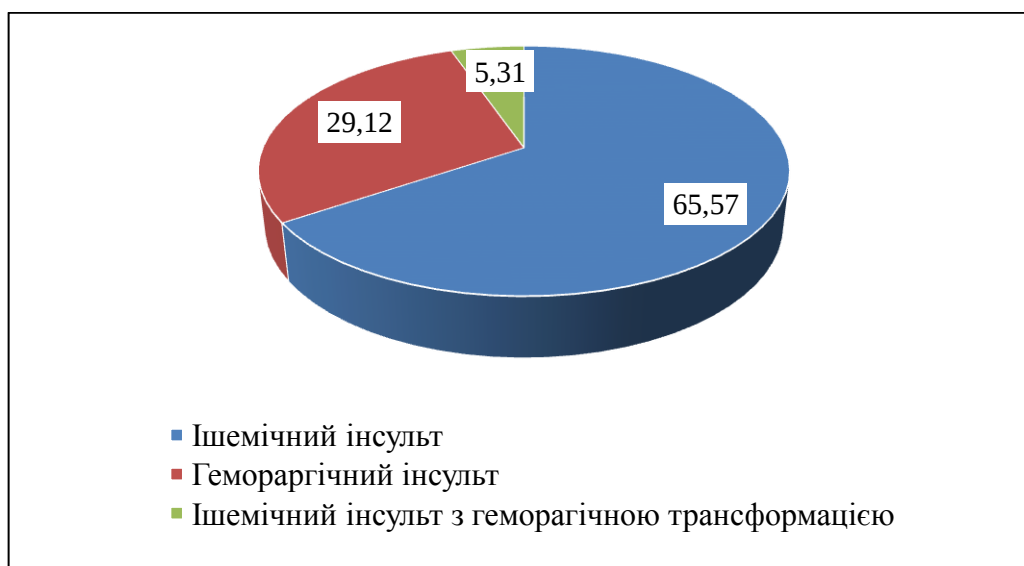


Рисунок 3.4 – Співвідношення різних типів інсульту серед виявлених при розтині у період з 2010 року по 2019 рік

Таблиця 3.4

Розподіл за статтю при ІшІ, ГІ та Іш з ГТ, абс. ч. (%)

Стать	Ішемічний інсульт	Геморагічний інсульт	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією
Чоловіки	386 (62,06%)	198 (31,83%)	38 (6,11%)
Жінки	330 (70,21%)	120 (25,53%)	20 (4,26%)

Вік померлих із ГІ був істотно нижчим у порівнянні з обома іншими групами ($p<0,05$; критерій Манн-Вітні) як загалом, так і серед чоловіків (табл. 3.5, рис. 3.5). Вік жінок, які померли внаслідок ГІ був істотно менший порівняно з ІшІ. При порівнянні з групою ІшІ з ГТ – різниця була пограничною ($p=0,06$).

Таблиця 3.5

Вік пацієнтів залежно від типу інсульту і статі, медіана
(мінімальний – максимальний) [25-75%]

Група	Ішемічний інсульт	Геморагічний інсульт	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією
Усі пацієнти:	72 (20-100) [62-81]	62 (23-95) [53-73]*	67,5 (30-95) [58-78] †
з них: чоловіки	67 (20-93) [58-77]	59 (24-94) [50-67]*	66 (30-92) [58-77] †
жінки	77 (36-100) [68-84]	68 (23-95) [61-77]*	77 (35-95) [64-84] †

Примітки:

* Істотна відмінність порівняно з групою ІшІ, $p < 0,05$ (критерій Манн-Вітні);

† Істотна відмінність порівняно з групою ГІ, $p < 0,05$ (критерій Манн-Вітні)

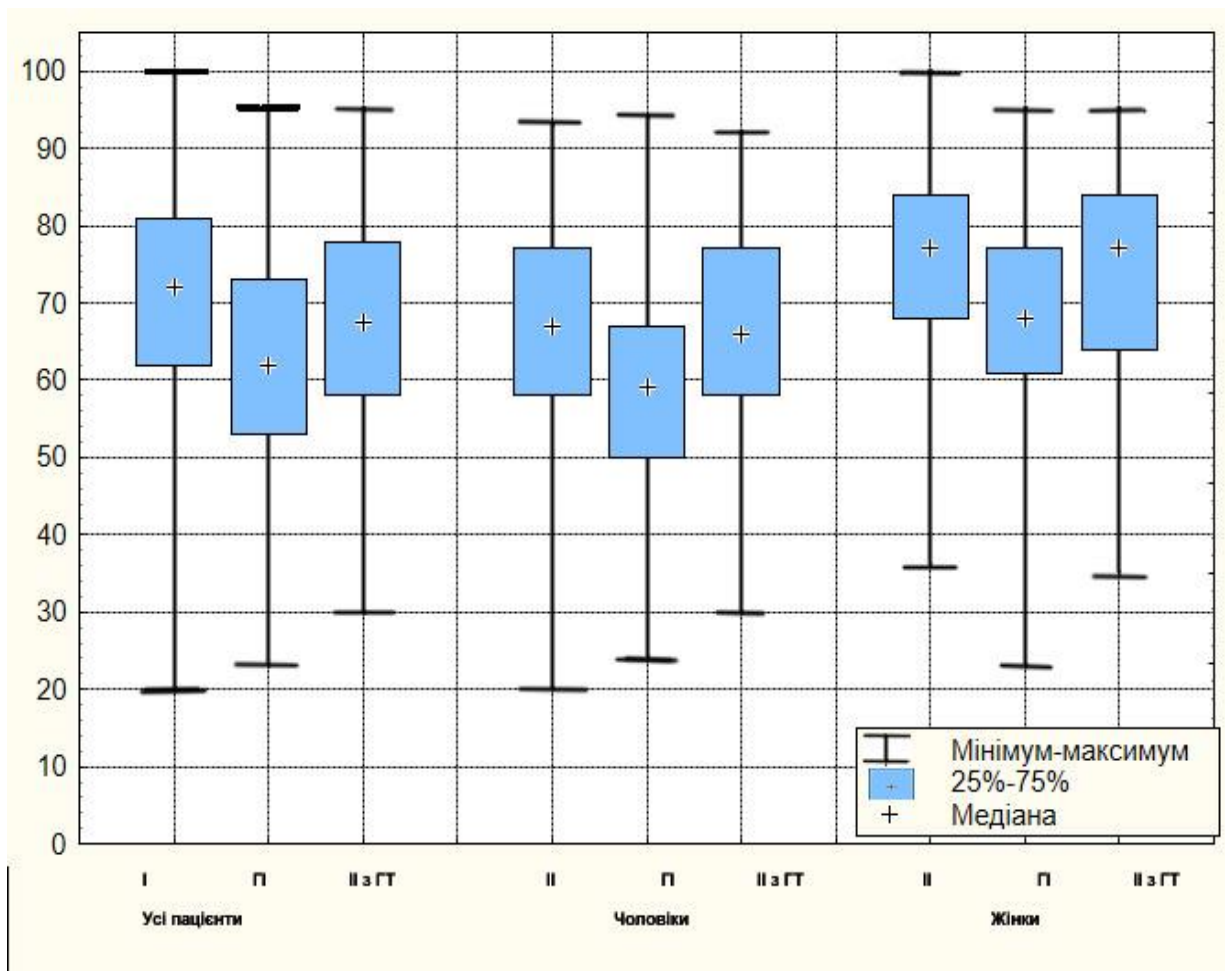


Рисунок 3.5 – Вік пацієнтів залежно від типу інсульту та статі
(мінімальний-максимальний) [25-75%], медіана

3.2 Етіологічні чинники розвитку гострих порушень мозкового кровообігу

При вивченні протоколів розтинів виявляли основні етіологічні чинники, наявні додаткові патогенетичні фактори, а також особливості перебігу захворювання.

Для аналізу етіологічного профілю у досліджуваних групах перш за все були виділені випадки інсульту, що виник на тлі атеросклерозу судин головного мозку. Кількість автопсій осіб, у яких було виявлено фіброзно-ліпідні бляшки судин головного мозку склала 734, що становило 67,22% від загальної кількості секцій померлих внаслідок ГПМК.

Ще частіше ніж атеросклероз судин головного мозку була виявлена гіпертонічна хвороба, яку констатовано у 804 секційних випадках (73,62%), яка, окрім змін судин головного мозку за гіпертензивним типом, морфологічно підтверджувалась гіпертрофією лівого шлуночка серця та гломерулосклерозом. У значної кількості автопсій 562 (51,4%), у патологоанатомічному діагнозі було вказано наявність ІХС, що у частині випадків призводила до кардіоемболічного варіанту ішемічного інсульту. В окремих випадках – 52 (4,7%) було задокументовано одночасний розвиток інфаркту головного мозку та інфаркту міокарда. При цьому, інфаркт міокарду фігурував другим основним захворюванням. ЦД у поєднанні з атеросклерозом церебральних, коронарних, мезентеріальних артерій, аорти, а також із ожирінням, ГХ, розвинувся у 119 пацієнтів та становив 10,89% від усіх випадків із інсультом впродовж 10 років. Захворювання нирок, які були причиною розвитку ГІ за досліджуваний період, становили 40 випадків (3,66%). Септичний ендокардит аортального та/або мітрального клапанів виявили у 25 випадках (2,2%) і він був причиною емболічного інфаркту головного мозку у пацієнтів молодого, середнього та похилого віку.

Аневризма аорти та її основних гілок, найчастіше загальних сонних артерій, майже у всіх випадках спричиняла розвиток ішемічного інфаркту –

у 14 (1,28%) від усіх ГПМК за досліджуваний період. Аневризма гілок внутрішніх сонних артерій та судин вертебробазиллярного басейну атеросклеротичного генезу була зафіксована при проведенні секції у 12 випадках (1,09%), а вроджену патологію артерій головного мозку встановили у 9 випадках (0,82%), яка також ставала причиною розвитку ГІ. У значній частині випадків було виявлено поєднання описаних вище захворювань між собою (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Фактори ризику розвитку гострих порушень мозкового кровообігу, абс. ч. (%)

Фактори	Роки									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Гіпертонічна хвороба	87	87	84	69	83	73	90	68	83	80
Атеросклероз черевного відділу аорти	68	77	77	67	74	93	76	75	73	92
Атеросклероз судин головного мозку	77	81	79	54	70	85	74	67	71	75
Ішемічна хвороба серця	58	46	47	47	52	51	51	62	64	48
Ожиріння	25	21	18	20	21	23	19	20	24	23
Інші супутні захворювання	7	11	16	8	20	16	33	31	26	18
Цукровий діабет	5	6	12	12	10	17	14	13	16	14
Інфаркт міокарда	7	6	1	3	4	7	7	5	9	3
Хвороби нирок	4	7	3	4	4	5	3	2	7	1
Хвороби ендокринної системи	1	1	1	1	4	4	4	3	4	2
Аневризми аорти та її гілок	2	1	1	2	0	2	0	1	1	4
Аневризми судин головного мозку	2	1	1	0	1	0	4	1	2	0
Артеріовенозні мальформації	0	0	1	1	4	2	0	0	1	0

При ІшІ і при ІшІ з ГТ порівняно з ГІ достовірно частіше виявляли атеросклероз судин головного мозку. Також, частіше виявляли ЦД, ендокардит, інфаркт міокарда, хронічну ІХС, атеросклероз черевного відділу аорти

(табл. 3.7). Натомість, у групі ГІ істотно частіше виявляли артеріовенозні мальформації, аневризми судин головного мозку, ГХ та хвороби нирок. Окрім вищезазначених патологій, у 186 пацієнтів (17,03%) прижиттєво виявлено (за даними історій хвороб) та підтверджено і задокументовано під час секції з подальшою морфологічною діагностикою інші захворювання, що могли потенційно сприяти розвитку інсульту, хоча етіологічно не були пов'язані з основною патологією. Ця група включала дисплазію судин головного мозку, криптогенну епілепсію, системні захворювання сполучної тканини у тому числі васкуліти, мікронодулярний цироз печінки, пухлини гемопоетичної системи, пухлини наднирників і шлунково-кишкового тракту тощо.

Таблиця 3.7

Етіологічні чинники і фонові захворювання при інсультах, абс. ч. (%)

Фактор	Ішемічний інсульт	Геморагічний інсульт	Ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією	Усього
Гіпертонічна хвороба	496 (69,27%) [†]	266 (83,65%)*	42 (72,41%) [†]	804
Атеросклероз судин головного мозку	620 (85,59%) [†]	62 (19,50%)*	51 (87,93%) [†]	733
Атеросклероз черевного відділу аорти і її гілок	525 (73,32%) [†]	211 (66,35%)*	46 (79,31%)**	772
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	388 (54,19%) [†]	102 (32,08%)*	36 (62,07%) [†]	526
Ожиріння	137 (19,13%)	54(16,98%)	13 (22,41%)	214
Цукровий діабет	92 (12,85%) [†]	21 (6,6%)*	6 (10,34%) [†]	119
Пухлини	36 (5,02%) [†]	24 (7,55%)	1 (1,72%) [†]	61
Інфаркт міокарда	45 (6,28%) [†]	4 (1,26%)*	3 (5,17%) [†]	52
Хвороби нирок	10 (1,40%) [†]	30 (9,43%)*	1 (1,72%) [†]	41
Ендокардит	21 (2,93%) [†]	2 (0,63%)*	2 (3,45%)**	25
Аневризми аорти і її основних гілок	9 (1,26%) [†]	4 (1,26%)	1 (1,72%)	14
Аневризми судин головного мозку	2 (0,28%) [†]	10 (3,14%)*	-	12
Хвороби крові	2 (0,28%) [†]	9 (2,3%)*	-	11
Артеріовенозні мальформації	2 (0,28%) [†]	7 (2,20%)*	-	9
Системні захворювання сполучної тканини	6 (0,84%)	1 (0,31%)	-	7
Васкуліти	4 (0,56%)	1 (0,31%)	1 (1,72%)	6

Примітки: *Істотна відмінність порівняно з групою ІшІ, $p < 0,05$; [†] істотна відмінність порівняно з групою ГІ, $p < 0,05$; ** погранична відмінність порівняно з групою ГІ, $p < 0,1$

Висновки до розділу 3

Протягом досліджуваного періоду було виконано 9759 розтинів, із яких випадки ГПМК склали 1092 (11,19%). Серед померлих від ГПМК було дещо більше чоловіків – 56,96%. При віковому розподілі переважали особи похилого і старечого віку, але частка померлих середнього і молодого віку від ГПМК перевищувала 25%. Частота автопсії ІшІ істотно переважала ($p < 0,01$) за весь період сумарно порівняно з випадками ГІ та ІшІ з ГТ. Вік чоловіків, які померли від інсульту був істотно нижчим (медіана середнього віку 64 р.), ніж жінок (медіана середнього віку 76 р.). Виявлена тенденція «омолодження» інсульту протягом оцінюваного періоду з 2010 по 2019 р. за рахунок чоловіків – тау Кендала – 0,058 ($p = 0,03$).

Найчастішими етіологічними чинниками розвитку ГПМК була ГХ, атеросклероз судин головного мозку, ІХС, ЦД, ожиріння. Захворювання нирок, септичний ендокардит аортального та/або мітрального клапанів, аневризми аорти та її основних гілок, найчастіше загальних сонних артерій, артеріовенозні мальформації, аневризми судин головного мозку виявляли в меншій кількості випадків, проте дані захворювання також були причиною розвитку інсультів різного типу.

Результати дослідження, викладені у розділі 3, опубліковані в наступній науковій праці:

Фаліон РІ. Аналіз автопсій осіб працездатного віку, померлих в Львівській області протягом дванадцяти років (2004-2015). Досягнення біології та медицини. 2016; 2(28):43-7. *(Дисертантка провела дослідження ретроспективного матеріалу та здійснила аналіз отриманих результатів летальних випадків інсультів, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).*

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ЗОНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ

Проспективний матеріал включав 71 секційний випадок померлих внаслідок ішемічного, геморагічного та ішемічного з геморагічною трансформацією інсульту (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Загальна характеристика та обсяг дослідженого матеріалу
(проспективний матеріал), абс. ч. (%)

Інсульт	Чоловіки			Жінки		
	абсолютне число	%	середній вік	абсолютне число	%	середній вік
ІшІ (n=25)	17	68,00	61,50±6,17	8	32,00	68,60±6,40
ГІ (n=28)	20	71,40	50,75±3,25	8	28,60	57,88±4,08
ІшІ з ГТ (n=18)	12	66,67	60,92±3,30	6	33,30	68,83±4,21
Загалом (n=71)	49	69,01	57,00±1,81	22	30,09	64,77±2,38

Досліджувана нами група включала 49 чоловіків (69,01%) та 22 жінки (30,09%). Було виділено 25 автопсій із ІшІ (17 чоловіків та 8 жінок), 28 автопсій із ГІ (20 чоловіків та 8 жінок) та 18 випадків ІшІ з ГТ (12 чоловіків та 6 жінок). Середній вік померлих осіб від ГПМК жіночої статі становив 64,77±2,38 років і чоловічої статі – 57,00±1,81 років.

4.1 Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті

У перифокальній тканині головного мозку при ІшІ з різною частотою, у різні часові періоди виявляли нейрони з ознаками як коагуляційного так і колікваційного некрозу, водночас були виявлені і нейрони з хронічними змінами, також ділянки нейропілю з втратою нейронів і реактивні зміни астроцитів.

Окрім присутності ознак гострого та хронічного пошкодження макроскопово виявляли реактивне запалення з інфільтрацією перифокальної тканини головного мозку запальними клітинами, процеси загоєння у вигляді неоангіонезу та формування гліальних рубців, зміни в стінках судин МЦР та в навколосудинних просторах.

При ІшІ домінуючим варіантом гострих змін нейронів були «червоні» нейрони: у 1-му періоді їх виявлено у всіх випадках, у 2-му – у половині та у 3-му з більшою частотою – у 91,7% (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Гострі зміни нейронів у перифокальній зоні головного мозку при ІшІ
залежно від періоду ІшІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=6)	3-й період (n=12)	Статистична значущість різниці між групами
«Червоні» нейрони	7 (100%)	3 (50%)	11 (91,7%)	ні
«Тіні» нейронів	2 (28,6%)	4 (66,7%)	11 (91,7%)	$p_{1-3} < 0,01$
У т.ч. поєднані гострі зміни нейронів	2 (28,6%)	1 (16,7%)	10 (83,3%)	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Натомість, у перифокальній зоні головного мозку частота виявлення «тіней» нейронів істотно зростала відповідно до періоду (відмінність істотна при порівнянні 1-го і 3-го періодів). При порівнянні між періодами ІшІ зростала і частота виявлення поєднання обох типів гострих змін нейронів, яке стало типовим для 3-го та 2-го періоду ІшІ (рис. 4.1).

Окрім нейронів, які загинули шляхом коагуляційного, або колікваційного некрозу у 1-му періоді в досліджуваній зоні головного мозку виявляли також і нейрони з хронічними змінами. Кількість випадків із наявністю таких нейронів із часом перебігу ІшІ істотно зростала. У 1-му періоді дані зміни виявляли у менш, ніж половині випадків – у 42,8%. У 2-му і в 3-му періодах ІшІ

в перифокальній зоні головного мозку нейрони з хронічними змінами спостерігали майже в кожному з випадків, з істотною різницею ($p_{1-3} < 0,05$) для 3-го періоду захворювання порівняно з 1-м. Такі зміни нейронів можна пояснити як тривалим, компенсованим порушеннями мозкового кровообігу, так і гострим станом, який не лише призвів до смерті частини нейронів, але й стимулював розвиток як хронічних змін у даних клітинах, так і їх пришвидшений апоптоз (табл. 4.3).

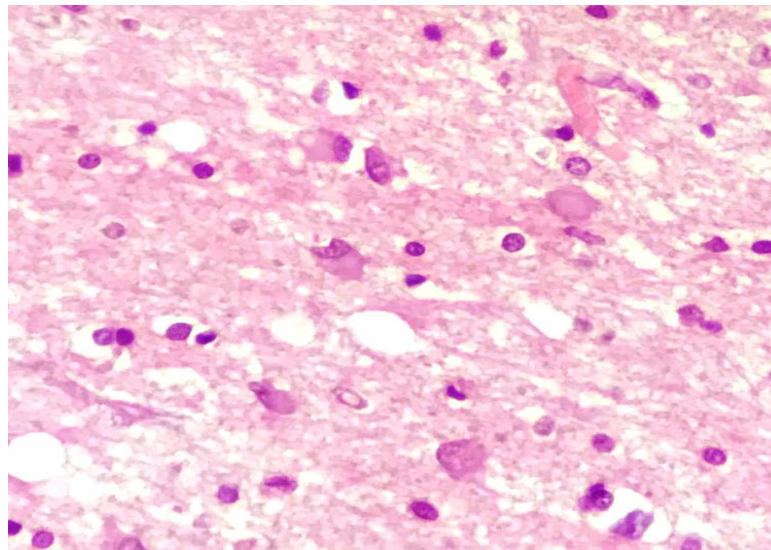


Рисунок 4.1 – Ішемічний інсульт. Перифокальна тканина головного мозку:
«тіні» нейронів, мікроглія, набряклий нейропіл
із формуванням поодиноких псевдокист (3-й період).
Забарвлення гематоксиліном і еозином, x400

У період гострого нейронального пошкодження (1-3 день ІшІ) у перифокальній зоні головного мозку окрім гострих змін структурних складових мозку та набряку нейропілю, що в окремих випадках набував вигляду кистозно розширених порожнин, були виявлені і ділянки з відсутністю нейронів та оголенням нейропілю. Такі зміни спостерігали упродовж усіх періодів захворювання. З прогресуванням ІшІ в досліджуваній зоні головного мозку частота виявлення ділянок нейропілю з втратою нейронів змінювалась.

У перші три дні такі зміни були виявлені в менш ніж половині досліджуваних випадків – 42,9%. У наступні часові проміжки вогнища випадіння нейронів були присутні у більш ніж половині випадків: у 2-му періоді – 66,7% і у 3-му періоді – 58,3% ІшІ (рис. 4.2).

Таблиця 4.3

Частота виявлення нейронів із хронічними змінами, вогнищ випадіння нейронів та «corpora amilacea» у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ІшІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=6)	3-й період (n=12)	Статистична значущість різниці між групами
Нейрони з хронічними змінами	3 (42,8%)	5 (83,3%)	11 (91,7%)	$p_{1-3} < 0,05$
Вогнища випадіння нейронів	3 (42,9%)	4 (66,7%)	7 (58,3%)	ні
Corpora amilacea	5 (71,4%)	5 (83,3%)	8 (66,7%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

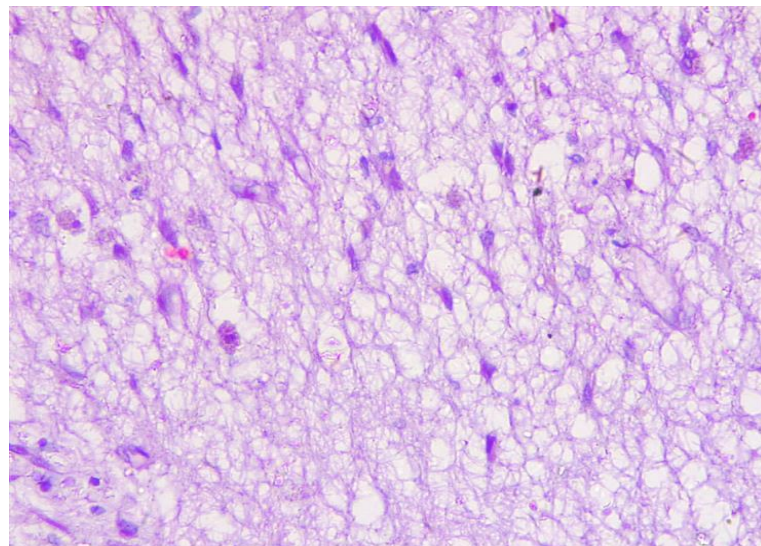


Рисунок 4.2 – Ішемічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку: нейрони з хронічними змінами, ділянка нейропілю з відсутністю нейронів, поодинокі клітини мікроглії.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

СоАм у перифокальній зоні головного мозку (як результат підвищеного місцевого метаболізму) загалом були типовою знахідкою, як у 1-му періоді ІшІ, так і в наступних – 2-му та 3-му виявляли у значній частині випадків, хоч і без істотної динаміки упродовж досліджуваного періоду захворювання. СоАм виявляли відповідно у 71,4% у перші три дні з початку розвитку ІшІ, у 83,3% з четвертого по сьомий день після виникнення ІшІ та у 66,7% випадків у періоді хронічної організації (після семи днів від початку захворювання) (рис. 4.3).

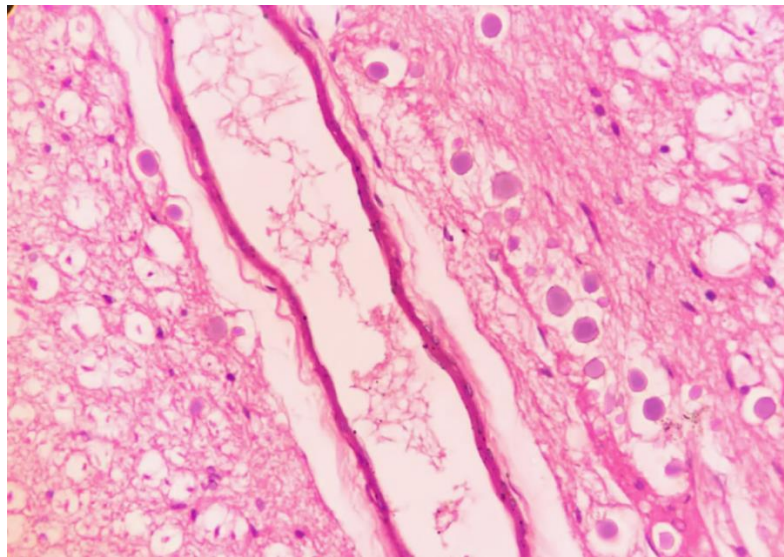


Рисунок 4.3 – Ішемічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку:

значна кількість *Сorpora amilacea*, поодинокі клітини мікроглії,
нейропіль із вираженими набряком із формуванням кистозних порожнин
склерозована стінка судини

Забарвлення гематоксиліном і еозином, х400

У відповідь на гостре пошкодження розвивалось реактивне запалення, при якому нейтрофіли інфільтрували перифокальну зону головного мозку і в 1-му та 2-му періоді ІшІ. Дані клітини виявляли у переважній більшості випадків ІшІ (у 85,7% у 1-му періоді і у 83,3% у 2-му періоді). У 3-му періоді захворювання інфільтрація нейтрофілами істотно зменшувалась – дані клітини

виявляли лише у четвертій частині (25%) досліджуваних випадків із істотною різницею при порівнянні з періодами ІшІ ($p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$) (табл. 4.4, рис. 4.4).

Таблиця 4.4

Наявність та склад запального інфільтрату в перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ІшІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=6)	3-й період (n=12)	Статистична значущість різниці між групами
Нейтрофільний інфільтрат	6 (85,7%)	5 (83,3%)	3 (25%)	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Лімфомакрофагальний інфільтрат	3 (42,9%)	6 (100%)	11 (91,7%)	$p_{1-3} < 0,05$

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

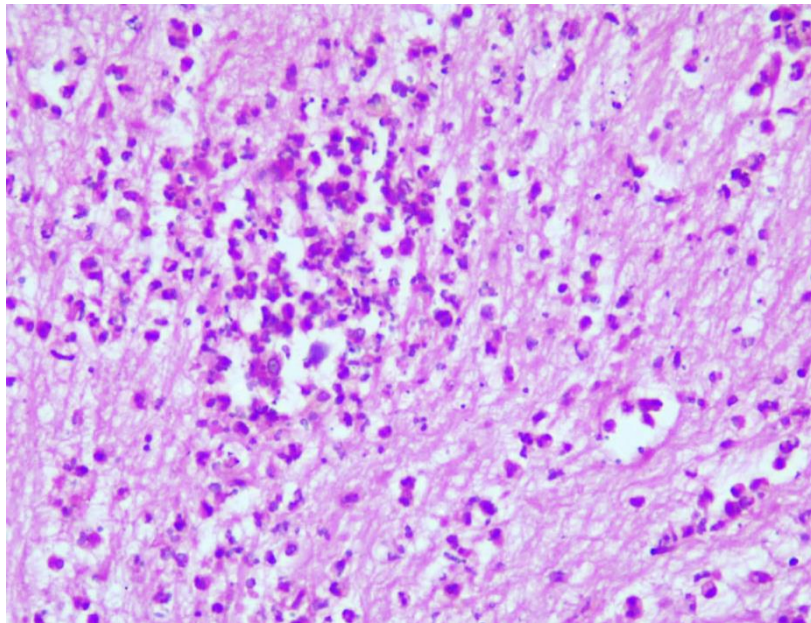


Рисунок 4.4 – Ішемічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку: реактивне запалення з наявністю нейтрофілів та мікрогліальною реакцією.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

На відміну від нейтрофілів, лімфоцити та макрофаги в поодиноких випадках спостерігали в період гострого нейронального пошкодження, проте з часом, у період гострої та хронічної організації кількість випадків із виявленням даного типу інфільтрату зростала та була присутня майже у всіх дослідженнях у 2-му та 3-му періоді (істотна різниця порівняно з 1-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$)).

Навколо ядра некрозу астроцити активувались та трансформувались у гемістоцити ще в 1-му періоді ІшІ (наприкінці 2-3 дня з початку захворювання). Дані клітини були виявлені у більшості випадків (85,71%). Із перебігом ІшІ частота виявлення гемістоцитарних астроцитів зростала та у 2-му і 3-му періоді трансформовані астроцити виявили у всіх досліджуваних випадках ІшІ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота виявлення реактивного астрогліозу, ангиогенезу та гліальних рубців у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ІшІ*, абс. ч. (%).

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=6)	3-й період (n=12)	Статистична значущість різниці між групами
Реактивний астрогліоз	6 (85,7%)	6 (100%)	12 (100%)	ні
Ангиогенез	2 (28,6%)	5 (83,3%)	11 (91,7%)	$p_{1-3} < 0,05$
Гліальні рубці	1 (14,3%)	1 (16,7%)	3 (25%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Ранній ангиогенез у поодиноких випадках спостерігали в 1-му періоді ІшІ. З перебігом інсульту частота виявлення новостворених капілярів зростала, у 2-му періоді була присутня у більшості досліджень (83,3%) (рис. 4.5), а у періоді хронічної організації (3-му періоді) навколо ядра некрозу капілярну сітку виявляли майже в усіх дослідженнях (91,7%), різниця істотна порівняно з 1-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$).

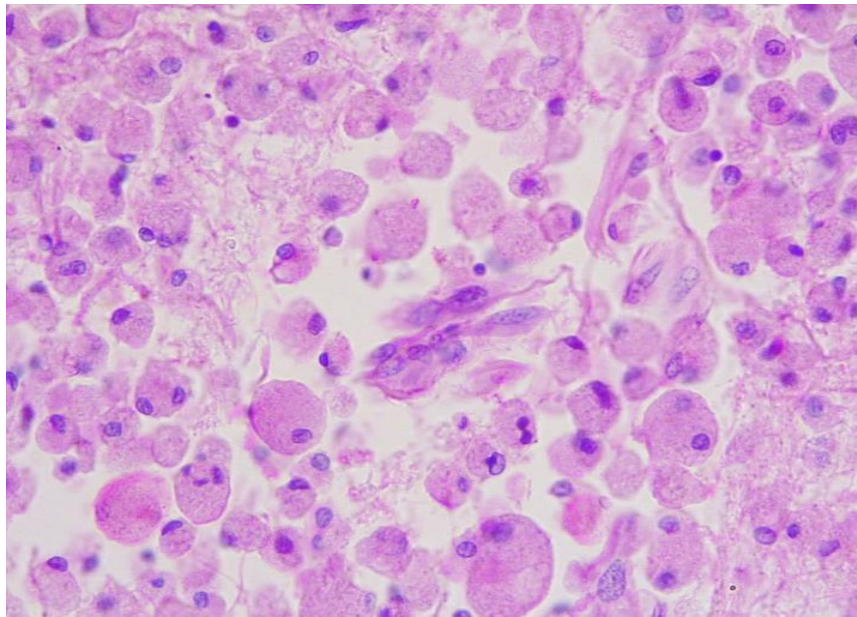


Рисунок 4.5 – Ішемічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку:

множинні гіпертрофовані астроцити,

поодинокі новостворені капіляри

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

Дрібні, поодинокі розташовані за ізоморфним типом гліальні рубці в перифокальній тканині головного мозку як результат тривалого, некритичного порушення кровопостачання та фізіологічного процесу старіння мозку виявляли як в 1-му, так і в 2-му періоді ІшІ. У 3-му періоді, у 25% досліджень, виявляли гліоз як за ізоморфним, так і за анізоморфним типом, у результаті дрібних некрозів у перифокальній зоні мозку як результат локального порушення кровопостачання в судинах МЦР. Останнє з певними застереженнями можна розглядати як слабовиражену динаміку зростання даних змін.

При аналізі варіантів змін судин МЦР із найбільшою частотою в усіх періодах ІшІ переважали зміни у вигляді склерозу (табл. 4.6). У 1-му періоді склероз судин МЦР був переважною формою ураження артеріол і капілярів та виявлявся у більш ніж половині випадків, що підтверджувало етіологію розвитку

ІшІ. У 2-му періоді частота виявлення склерозу судин МЦР була найбільшою – у 83,3%, така ж частота виявлення судин МЦР зі склерозом стінки була і у пізньому підгострому періоді без статистичнозначущої динаміки.

Таблиця 4.6

Характеристика змін судин МЦР та крововиливів у перифокальній зоні
головного мозку залежно від періоду ІшІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=6)	3-й період (n=12)	Статистична значущість різниці між групами
Склероз судин	4 (57,1%)	5 (83,3%)	9 (75%)	ні
Гіаліноз судин	3 (42,9%)	1 (16,7%)	3 (25%)	ні
Некроз судин	0	0	0	ні
Крововиливи у навколосудинному просторі	4 (57,1%)	4 (66,7%)	5 (41,7%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Артеріоли з гіалінозом стінок у перифокальній тканині головного мозку виявляли в меншій кількості випадків. Найчастіше гіаліноз судин МЦР (42,3%) був у матеріалі, отриманому в пацієнтів, які померли у 1-му і 2-му періоді ІшІ, що впливало на перебіг інсульту та раннє настання смерті. А у 2-му і 3-му періодах ІшІ дані зміни судин МЦР виявляли в 1/4 і меншій кількості випадків, що було істотно рідше, порівняно з виявленням склерозу МЦР у даних групах ($p<0,05$). Гостре пошкодження стінки судин у вигляді некрозу у цій групі пацієнтів не було виявлено в жодному з періодів захворювання, що вказувало на наявність ГХ із більш доброякісним перебігом. Діapedезні крововиливи у навколосудинний простір у результаті підвищеної проникності судин МЦР спостерігали у кожному з періодів дослідження. Частота виявлення крововиливів із перебігом ІшІ істотно не змінювалась, в 1-му та 2-му періоді дрібні геморагії виявляли у більш ніж половині випадків, а в 3-му періоді периваскулярні крововиливи спостерігали у 41,7% випадків.

4.2 Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті

У результаті первинної травми через значний тиск крові на тканину мозку та вторинної травми, впливу компонентів позасудинної крові розвивалось пошкодження перифокальної зони головного мозку при ГІ. У перигематомній ділянці розвивалось гостре та хронічне пошкодження, що протікало з асептичним запаленням. Дані процеси поєднувались із реактивними змінами астроцитів, із стимулюванням їх функції, а також проліферацією капілярів, формуванням гліальних рубців та гліомезодермальної капсули.

Переважаючим варіантом гострих змін нейронів у перифокальній зоні головного мозку був коагуляційний некроз. «Червоні» нейрони у 1-му періоді виявляли майже у всіх випадках ГІ. У 2-му та 3-му періодах нейрони, що зазнали коагуляції виявляли з дещо меншою частотою – у 87,71%. Водночас при ГІ частота виявлення «тіней» нейронів із часом (відповідно до періоду ГІ) дещо зростала, без статистичної істотності в межах досліджуваної вибірки. У 1-му та 2-му періоді частота виявлення «тіней» нейронів не перевищувала 30% від загальної кількості випадків, а в 3-му періоді ГІ – дані клітини виявляли у 42,85% (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Гострі зміни нейронів у перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті залежно від тривалості*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=14)	2-й період (n=7)	3-й період (n=7)	Статистична значущість різниці між групами
«Червоні» нейрони	13 (92,85%)	6 (85,71%)	6 (85,71%)	ні
«Тіні» нейронів	3 (21,42%)	2 (28,57%)	3 (42,85%)	ні
У т.ч.: поєднання «червоних» і «тіней»	2 (14,29%)	1 (14,28%)	2 (28,57%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Деяка позитивна динаміка була відмічена також щодо частоти поєднання «тіней» та «червоних» нейронів, хоча при ГІ поєднання обох типів ураження нейронів були поодинокими в усіх періодах перебігу ГІ (рис. 4.6 – А, В).

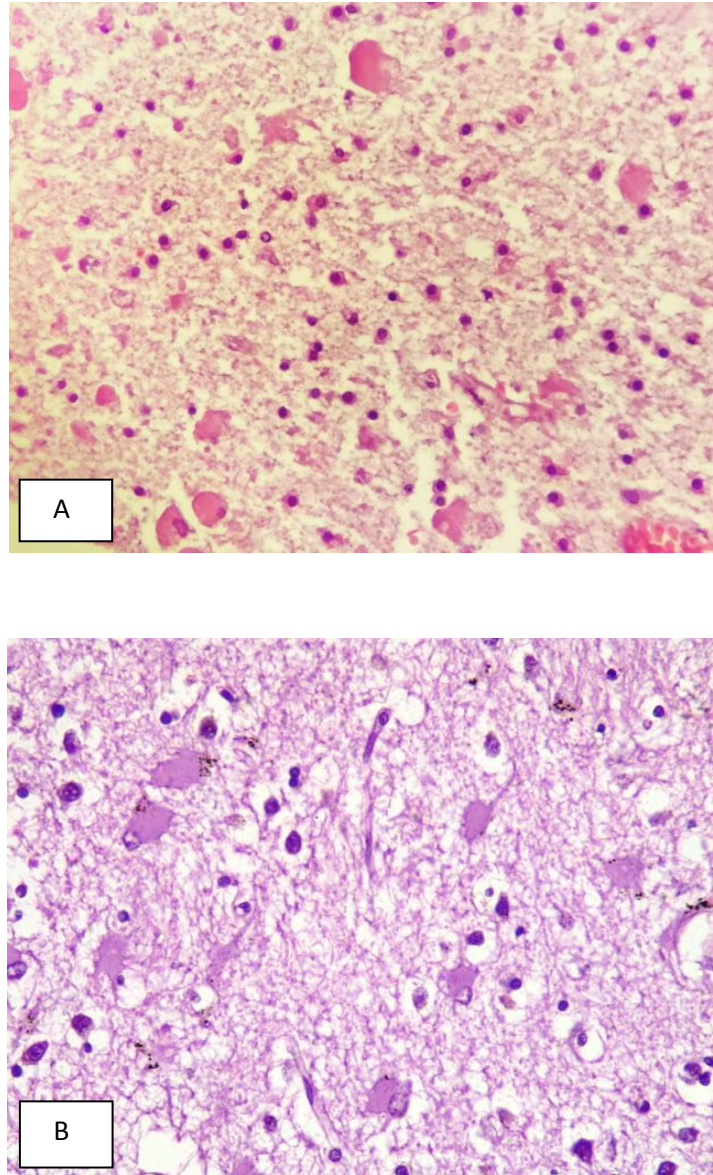


Рисунок 4.6 – Геморагічний інсульт.

А – перифокальна тканина головного мозку з «червоними» нейронами, мікроглією (1-й період).

В – перифокальна зона головного мозку: «червоні» та «тіні» нейронів, мікроглія, новостворені капіляри та набряклий нейропіль (2-й період).

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Нейрони з хронічними змінами були виявлені ще на ранніх термінах захворювання. Кількість випадків із наявністю нейронів різної форми та розміру, а також із зміненим ядром та наявністю ліпофусцину в поодиноких випадках виявляли у 1-му періоді в перифокальній зоні головного мозку при ГІ (28,57%). Із часом, у 2-му та 3-му періодах захворювання частота виявлення нейронів із ознаками хронічних змін істотно зростала і була виявлена у більш ніж третині випадків у кожному з цих періодів (табл. 4.7, рис. 4.7).

Таблиця 4.7

Частота виявлення нейронів із хронічними змінами, вогнищ випадінь нейронів та согрога amilasea в перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ГІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=14)	2-й період (n=7)	3-й період (n=7)	Статистична значущість різниці між групами
Нейрони з хронічними змінами	4 (28,57%)	6(85,71%)	6 (85,71%)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
Вогнища випадінь нейронів	2 (14,29%)	2 (28,57%)	2 (28,57%)	ні
Согрога amilasea	4 (28,57%)	3 (42,85%)	3 (42,85%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

При ГІ у перифокальній тканині головного мозку спостерігали ділянки нейропілю з відсутністю нейронів. Такі зміни виявляли в поодиноких випадках (28,57%) в перші три дні. У 2-му і 3-му періодах зони з відсутністю нейронів були присутні з більшою частотою – у 28,58% (хоча і без статистично істотної різниці).

СоAm загалом були не частою знахідкою у 1-му, так і у наступних – 2-му та 3-му періодах ГІ. Частота виявлення даної ознаки зростала упродовж досліджуваних періодів ГІ. У 1-му періоді СоAm виявлено у 28,57% випадків. Із перебігом захворювання кількість випадків із наявністю СоAm незначно

зростала. СоАм складало 42,85% від загальної кількості автопсій у кожній із цих груп.

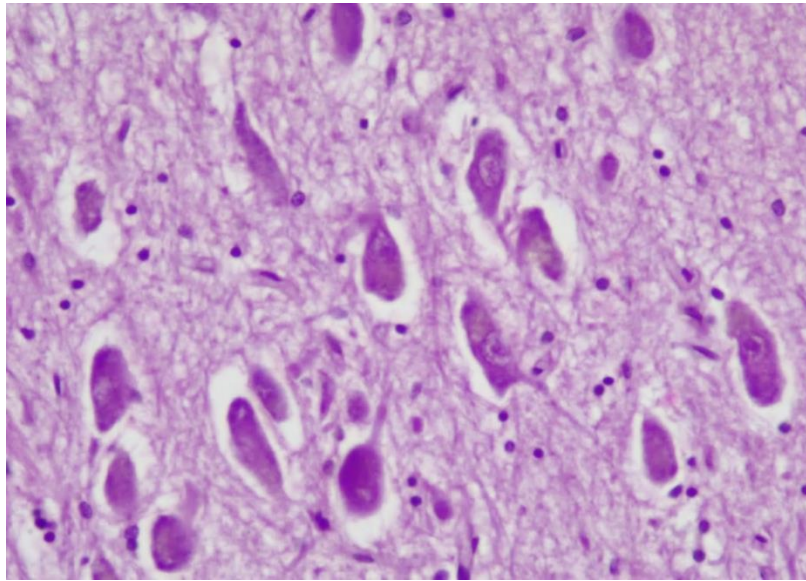


Рисунок 4.7 – Геморагічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку:

підкіркові нейрони з хронічними змінами

(із зменшеним ядром та відсутністю ядра з навколоядерним та дифузним розташуванням ліпофусцину в цитоплазмі), мікроглія, нейропіль із вираженим набряком. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

У перифокальній зоні головного мозку при ГІ окрім гострих незворотніх змін нейронів, нейронів із хронічними змінами, ділянок спустошення нейропілью та наявністю СоАм, у відповідь на механічний тиск гематоми та в результаті впливу тромбіну і продуктів розпаду еритроцитів (гемоглобіну, гему, заліза), в перифокальній зоні головного мозку при ГІ відбувалася інфільтрація запальними клітинами: нейтрофілами, лімфоцитами та макрофагами, які змінювали один одного відповідно до періоду ГІ (табл. 4.8).

Нейтрофіли виявляли у більшій частині випадків у перифокальній зоні у 1-му та 2-му періоді ГІ, а у 3-му періоді частота виявлення випадків із даними клітинами зменшувалась (хоч і не істотно в межах групи) – такий склад інфільтрату виявляли у 28,57% препаратів (рис. 4.8 – А, В).

Таблиця 4.8

Наявність та склад запального інфільтрату в перифокальній зоні
головного мозку залежно від періоду ГІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=14)	2-й період (n=7)	3-й період (n=7)	Статистична значущість різниці між групами
Нейтрофільний інфільтрат	9 (64,28%)	5 (71,42%)	2 (28,57%)	ні
Лімфомacroфагальний інфільтрат	4(28,57%)	5 (71,42%)	6 (85,71%)	$p_{1-3} < 0,05$

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

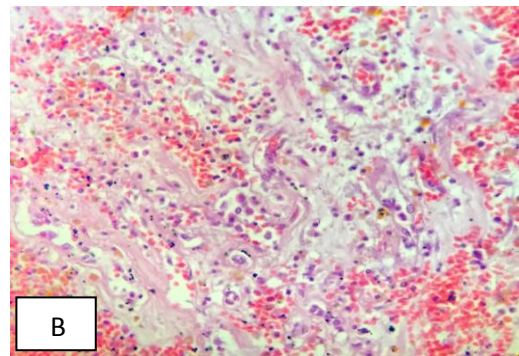
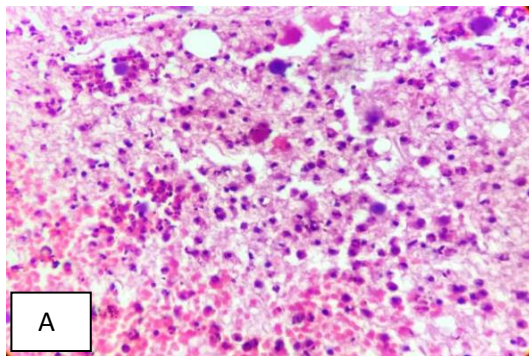


Рисунок 4.8 – Геморагічний інсульт: перифокальна тканина головного мозку
А – нейтрофіли, *сarroa amilacea* (1-й період). В – еритроцити, гемосидерин,
щільна капілярна сітка з облітерованими просвітами (3-й період).

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Лімфоцити та макрофаги виявляли у 28,57% випадків ще у 1-му періоді захворювання. У 2-му періоді ГІ лімфоцити та макрофаги спостерігали у більш ніж у 2/3 випадків. У 3-му періоді такий склад запальних клітин був присутній майже у всіх випадках (істотна різниця порівняно з 1-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$)).

Астроцити в результаті гострої судинної травми, трансформовані у великі клітини з напівпрозорою цитоплазмою та відтиснутим на периферію ядром, у поодиноких випадках були виявлені у 1-му періоді ГІ (табл. 4.9). У гострому

(2-му) та хронічному (3-му) періоді організації ГІ гемістоцити було виявлено у більшості випадків – у 85,71%, із істотною різницею ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$) порівняно з 1-м періодом (рис. 4.9 – А, В).

Таблиця 4.9

Частота виявлення реактивного астрогліозу, ангіогенезу та гліальних рубців у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ГІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=14)	2-й період (n=7)	3-й період (n=7)	Статистична значущість різниці між групами
Реактивний астрогліоз	2 (14,29%)	6 (85,71%)	6 (85,71%)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
Ангіогенез	2 (14,29%)	3 (42,85%)	6 (85,71%)	$p_{1-3}<0,05$
Гліальні рубці	2 (14,29%)	2 (28,57%)	3 (42,85%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

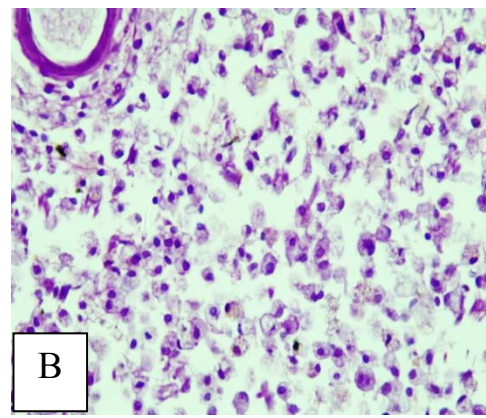
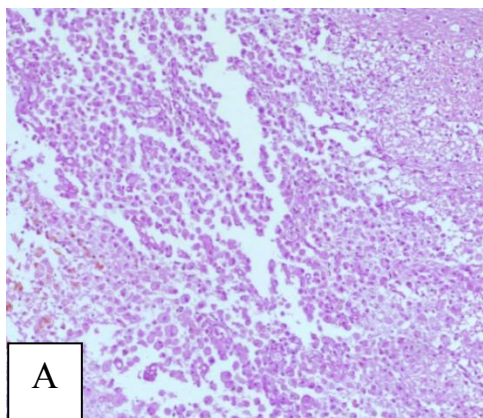


Рисунок 4.9 – Геморагічний інсульт. Перифокальна зона головного мозку:

А – значна кількість гемістоцитарних астроцитів (3-й період).

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х100.

В – гемістоцити з прозорою цитоплазмою та відтиснутим на периферію ядром, поодинокі гемосидерофаги, склерозована стінка судини заповнена

гемолізованими еритроцитами (3-й період)

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Неоангіогенез, як складову частину процесу загоєння в перифокальній зоні головного мозку при ГІ виявляли у 14,29% випадків у гострому періоді (на третій день) ГІ. З перебігом захворювання частота виявлення проліферуючої тонкої капілярної сітки зростала та у 2-му періоді ГІ була присутня майже у половині випадків – 42,85%. У періоді хронічної організації (3-му) ГІ навколо гематоми, множинні переплетені капіляри виявляли майже у всіх дослідженнях (85,71%) (різниця істотна порівняно з 1-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$)).

Дрібні, поодинокі розташовані гліальні рубці за анізоморфним типом у 1-му та 2-му періоді ГІ у перигематомній тканині головного мозку виявляли в частині випадків – у 14,29%. Лише у періоді підгострої організації (3-му) гліоз за анізоморфним типом виявляли у майже половині з досліджуваних випадків – 42,85%, що з певними застереженнями можна розглядати як слабовиражену динаміку зростання даних змін впродовж досліджуваного періоду даного захворювання.

При дослідженні змін судин МЦР, у 1-му періоді ГІ гіаліноз артеріол як фоновий для виникнення інсульту стан судин МЦР виявляли у переважній більшості випадків – у (85,71%). При порівнянні характеру змін судин МЦР відмітили високоістотне переважання над склерозом ($p < 0,001$) (табл. 4.10).

У 2-му та 3-му періоді захворювання гіаліноз артеріол хоч і дещо рідше, але у більш ніж половині випадків виявляли порівняно зі склерозом (погранична істотність при односторонньому тесті для 3-го періоду) (рис. 4.10).

Крововиливи великих розмірів у навколосудинний простір у результаті підвищеної проникності судин МЦР виявляли у всіх випадках 1-го, 2-го та 3-го періоду ГІ. В ділянках крововиливів окрім свіжих та гемолізованих еритроцитів, спостерігали і продукт їх розпаду – гемосидерин. Даний пігмент зрідка – у 14,28% виявляли у гострому періоді в перифокальній зоні головного мозку при ГІ.

Таблиця 4.10

Характеристика змін судин мікроциркуляторного русла та крововиливів у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ГІ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=14)	2-й період (n=7)	3-й період (n=7)	Статистична значущість різниці між групами
Склероз судини	2 (14,29%)	3 (42,86%)	2 (28,57%)	ні
Гіаліноз судини	12 (85,71%)	4 (57,14%)	5 (71,43%)	ні
Некроз судини	2 (14,28%)	0	1 (14,28%)	ні
Крововиливи у навколосудинному просторі	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	ні
Гемосидерин	2 (14,28%)	3 (42,85%)	6 (85,71%)	$p_{1-3} < 0,05$

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

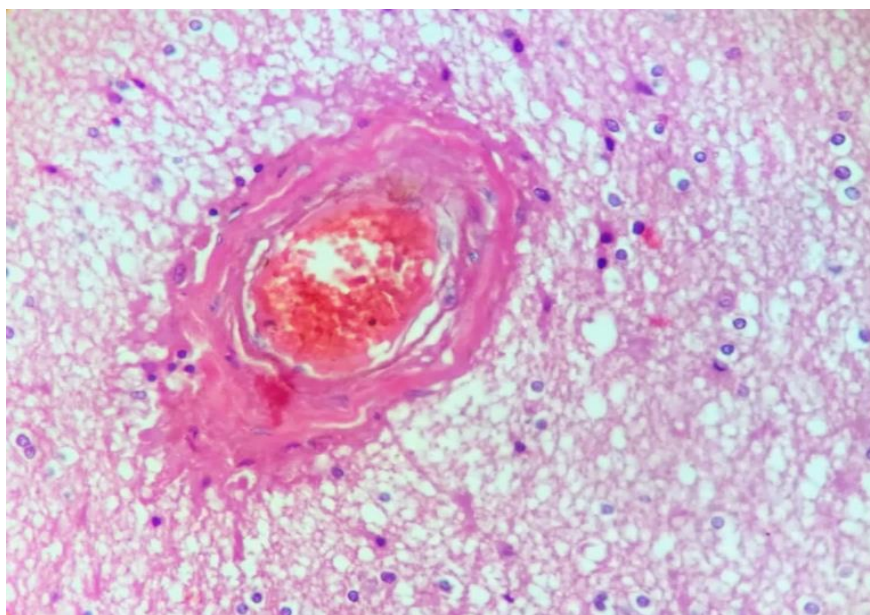


Рисунок 4.10 – Геморагічний інсульт.

Перифокальна тканина головного мозку:

артеріола з гіалінозом стінки, в просвіті свіжі та гемолізовані еритроцити та гемосидерин, поодинокі клітини мікроглії, нейропіль зі значним набряком.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

Найчастіше гемосидерин був наявним у досліджуваному матеріалі у 3-му періоді (істотно частіше, $p_3 < 0,05$, порівняно з 1-м періодом), що вказувало на давність ГІ та деградацію еритроцитів із перебігом основного захворювання.

4.3 Патоморфологічні зміни у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією

У результаті гострого порушення кровообігу, розвитку ішемії/реперфузії та крововиливів у зону некрозу в перифокальній тканині головного мозку процеси пошкодження, інфільтрації запальними клітинами та репарації перебігали паралельно в часі.

При ІшІ з ГТ нейрони зазнавали як коагуляційного, так і коліквацийного некрозу, але у всіх досліджуваних періодах (як у 1-му, так і в 2-му та в 3-му періоді) переважало поєднання «червоних» і «тіней» нейронів в одному випадку автопсії (рис. 4.11).

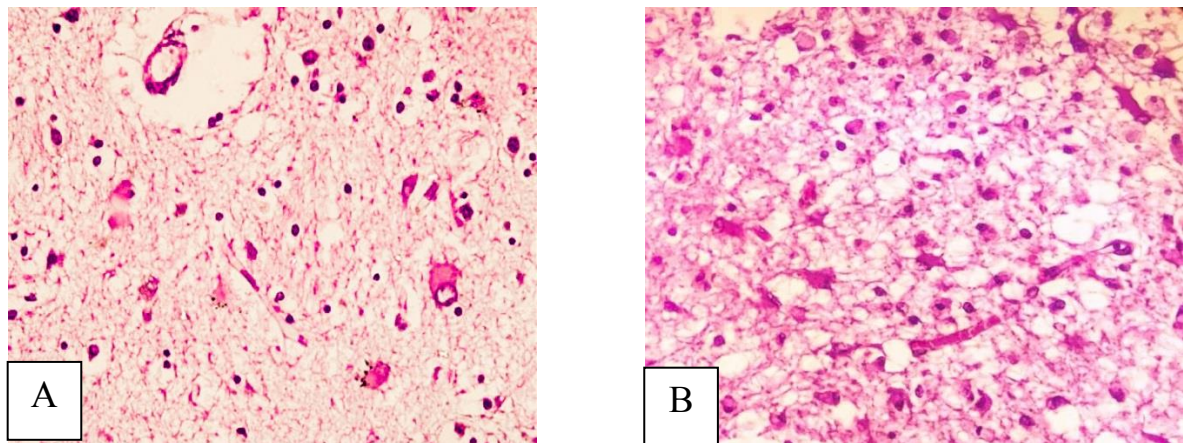


Рисунок 4.11 – Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією. Перифокальна тканина головного мозку: А – «тіні» та «червоні» нейрони, мікроглія (2-й період). В – «червоні» нейрони, гемістоцитарні астроцити, мікроглія, тонкостінні капіляри. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х 400

Динаміки характеру частоти виявлення ізольованих та поєднаних «червоних» та «тіней» нейронів упродовж досліджуваного періоду захворювання виявлено не було (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Гості зміни нейронів у перифокальній зоні головного мозку
залежно від періоду ІшІ з ГТ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=5)	3-й період (n=6)	Статистична значущість різниці між групами
«Червоні» нейрони	7 (100%)	4 (75,14%)	5 (83,33%)	ні
«Тіні» нейронів	6 (85,71%)	4 (75,14%)	6 (100%)	ні
У т.ч.: поєднання «червоних» і «тіней»	6 (85,71%)	3 (75,14%)	5 (83,33%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Водночас із нейронами, що зазнали гострих змін мікроскопово виявляли і нейрони з хронічними змінами – зі зменшеними розмірами, зморщеним ядром, із наявністю ліпофусцину. Такі зміни спостерігали ще у 1-му періоді ІшІ з ГТ у переважній більшості випадків (у 83,33%). У перифокальній зоні головного мозку у 2-му та 3-му періоді ІшІ з ГТ частота виявлення нейронів із хронічними змінами зростала. Такі нейрони виявляли у 100% випадків ІшІ з ГТ. При співставленні даної ознаки в досліджуваній групі по періодах захворювання виявлено істотне переважання у вибірці у 1-му і 3-му періоді ($p<0,05$) і погранично істотне у 2-му періоді ІшІ з ГТ ($p=0,052$, за одностороннім критерієм Фішера) (табл. 4.12).

У 1-му періоді при ІшІ з ГТ мозку вогнища з випадінням нейронів спостерігались менш як у третій частині досліджень (28,57%). У 2-му та 3-му періодах кількість випадків із втратою нейронів та оголенням нейропілю зростала. У всіх випадках, у 100% були виявлені дані зміни з істотною відмінністю ($p<0,05$) порівняно з 1-м періодом ІшІ з ГТ.

Таблиця 4.12

Частота виявлення нейронів із хронічними змінами, вогнищ випадінь нейронів та *corpora amilacea* в перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ІшІ з ГТ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=5)	3-й період (n=6)	Статистична значущість різниці між групами
Нейрони з хронічними змінами	5 (83,33%)	5 (100%)	6 (100%)	ні
Вогнища випадінь нейронів	2 (28,57%)	5 (100%)	6 (100%)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
<i>Corpora amilacea</i>	6 (85,71%)	4 (80%)	5 (83,33%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

CoAm, як і нейрони з хронічними змінами в перифокальній зоні головного мозку при ІшІ з ГТ спостерігали у переважній більшості випадків, у всіх 3-х досліджуваних періодах ІшІ з ГТ (як у 1-му, так і в наступних – 2-му та 3-му періодах) (рис. 4.12).

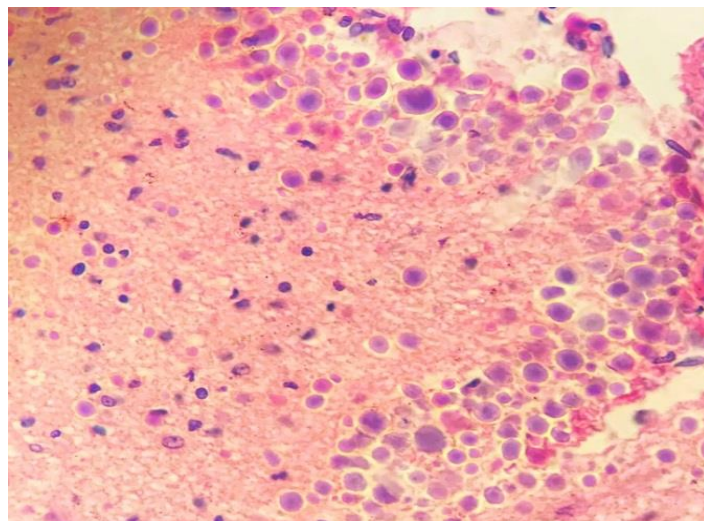


Рисунок 4.12 – Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією.

Перифокальна тканина головного мозку: значна кількість *corpora amilacea* та мікроглії. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

Реактивне запалення у перифокальній тканині головного мозку з наявністю нейтрофілів виявляли з перших днів захворювання. Дані клітини були присутні у всіх випадках у 1-му періоді ІшІ з ГТ, а з часом перебігу захворювання, у 2-му та 3-му періодах, частота виявлення нейтрофілів поступово зменшувалась із істотною відмінністю ($p_{1-3} < 0,05$) порівняно з 1-м періодом (табл. 4.13). Лімфоцити та макрофаги без істотної динаміки спостерігали в перифокальній зоні головного мозку у всіх періодах ІшІ з ГТ. Такі зміни переважали у більшості випадків ІшІ з ГТ в 1-му та 3-му періоді, а у 2-му періоді лімфоцити виявляли в усіх випадках (рис. 4.13).

Таблиця 4.13

Наявність та склад запального інфільтрату в перифокальній зоні
головного мозку залежно від періоду ІшІ з ГТ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=5)	3-й період (n=6)	Статистична значущість різниці між групами
Нейтрофільний інфільтрат	7 (100%)	3 (60%)	2 (33,33%)	$p_{1-3} < 0,05$
Лімфомакрофагальний інфільтрат	6 (85,71%)	5 (100%)	5 (83,33%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Окрім вищевказаних змін структурних складових тканини головного мозку, в перифокальній зоні при ІшІ з ГТ астроцити теж зазнавали впливу ішемії/реперфузії та трансформувались у гемістоцити. Трансформовані астроцити були присутні в найгострішому періоді ІшІ з ГТ у незначній частині випадків – у 16,67%. У наступних – у 2-му та 3-му періодах ІшІ з ГТ частота виявлення випадків із наявними гемістоцитарними астроцитами зростала. Дані клітини були присутні у всіх випадках у гострому (2-му періоді) та хронічному періоді (3-му періоді) організації ІшІ з ГТ.

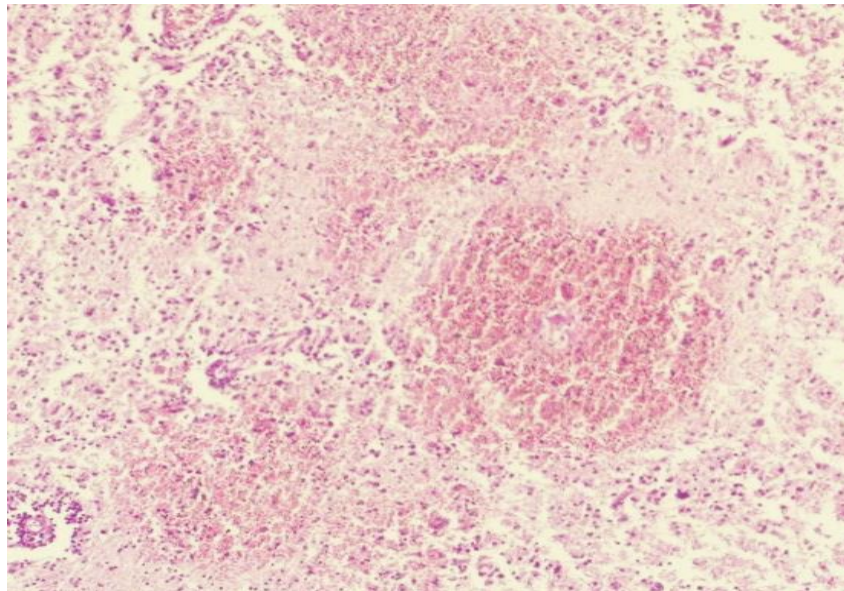


Рисунок 4.13 – Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією.

Перифокальна тканина головного мозку:

кільцевидні крововиливи, значна кількість нейтрофілів та мікроглії.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

При порівнянні виявлення гемістоцитарних астроцитів між періодами встановлено істотну різницю порівняно з найгострішим (1-м) періодом ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$) (табл. 4.14, рис. 4.14).

Таблиця 4.14

Частота виявлення реактивного астрогліозу, ангіогенезу та гліальних рубців у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду ІшІ з ГТ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=5)	3-й період (n=6)	Статистична значущість різниці між групами*
Реактивний астрогліоз	1 (16,67%)	5(100%)	6 (100%)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Ангіонез	1 (16,67%)	3 (60%)	6 (100%)	$p_{1-3} < 0,05$
Гліальні рубці	5 (83,33%)	3 (60%)	6 (100%)	ні

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

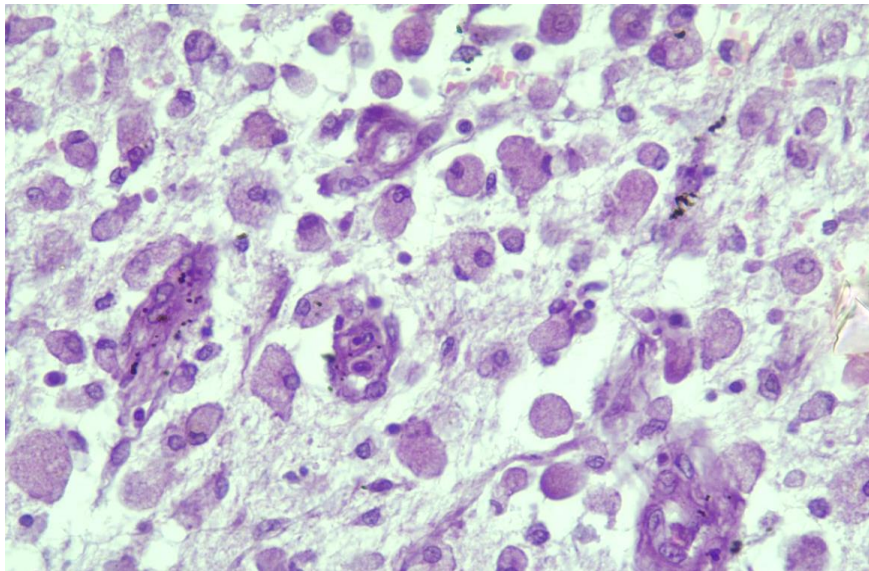


Рисунок 4.14 – Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією.

Перифокальна тканина головного мозку:

множинні гемістоцитарні астроцити, мікроглія,
набряклий нейропіль (3-й період).

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Окрім виявлення гемістоцитарних астроцитів, паралельно в часі, в перифокальній зоні головного мозку при ІшІ з ГТ виявляли і гліальні рубці за анізоморфним типом. Дану ознаку спостерігали в усіх часових проміжках у більшості автопсій. У 1-му та 2-му періодах захворювання гліальні рубці виявлено від 83,3 до 60% випадків, а у 3-му періоді (хронічної організації) такі зміни були присутні в усіх випадках у перифокальній зоні при ІшІ з ГТ (рис. 4.15).

Процеси репарації з формуванням новостворених судин у критичній тканині головного мозку виявляли у найгострішому (1-му) періоді захворювання в одному випадку (16,67%) ІшІ з ГТ. У більш пізні терміни захворювання – у 2-му періоді проліферуючі капіляри спостерігали у більш ніж половині випадків. А у пацієнтів, які померли у період підгострої організації (3-му) капілярну сітку виявляли у 100% випадках. При порівнянні частоти виявлення даної ознаки між періодами встановлено істотну різницю між 1-м та 3-м періодом ($p_{1-3} < 0,05$) (рис. 4.16).

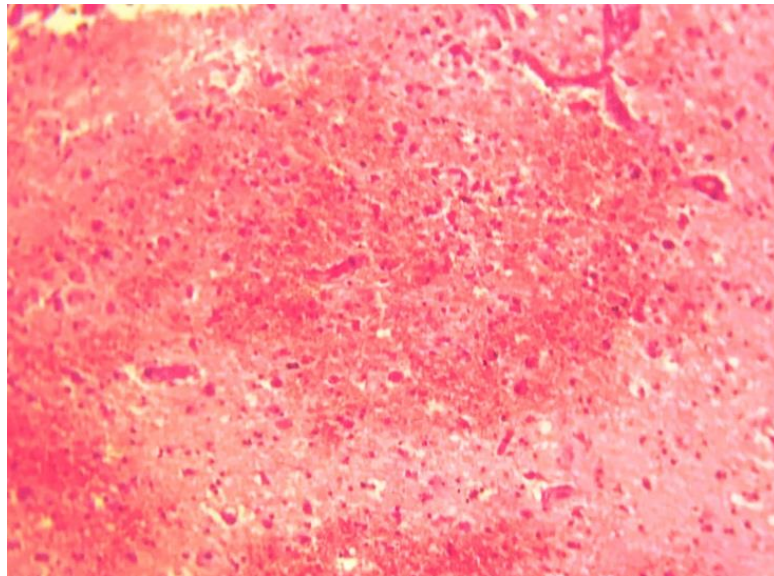


Рисунок 4.15 – Ішемічний інфаркт з геморагічною трансформацією.
Перифокальна тканина головного мозку: дрібні гліальні рубці за анізоморфним
типом, ділянки з крововиливами.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

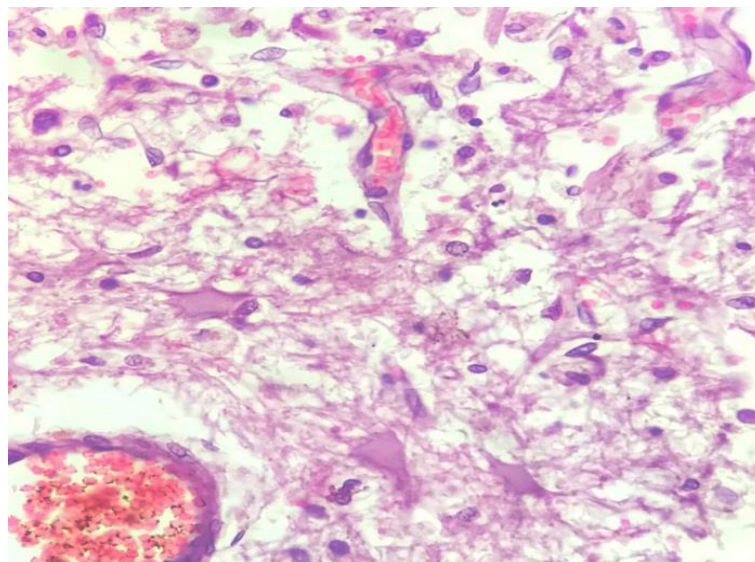


Рисунок 4.16 – Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією.
Перифокальна тканина мозку: «червоні» нейрони,
новостворені капіляри заповнені свіжими еритроцитами,
мікроглія, склерозована стінка судини із свіжими та гемолізованими
еритроцитами. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x400

При аналізі змін судин МЦР у перифокальній зоні головного мозку при ІшІ з ГТ виявлено істотне переважання гіалінозу артеріол над склерозом та некрозом – 83,33% ($p < 0,05$) стінки судин. У наступних – 2-му та 3-му часових періодах ІшІ з ГТ частка випадків із наявністю артеріологіалінозу зменшувалась. Натомість, хоч і не істотно, проте зростала частота випадків із наявністю склерозу МЦР (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Характеристика змін судин МЦР та крововиливів у перифокальній зоні головного мозку залежно від періоду при ІшІ з ГТ*, абс. ч. (%)

Ознака	1-й період (n=7)	2-й період (n=5)	3-й період (n=6)	Статистична значущість різниці між групами
Склероз судини	1 (14,29%)	2 (40%)	2 (33,33%)	ні
Гіаліноз судини	6 (85,71%)	3 (60%)	4 (66,67%)	
Некроз судини	1 (16,66%)	0	1 (16,66%)	ні
Крововиливи у навколосудинному просторі	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	ні
Гемосидерин	1 (14,29%)	3 (60%)	5 (83,33%)	$p_{1-3} < 0,05$

Примітка. *Різниця між показниками (ні – відмінність неістотна; p_{1-2} – різниця між показниками 1-го та 2-го періодів; p_{1-3} – різниця між показниками 1-го та 3-го періодів; p_{2-3} – різниця між показниками 2-го та 3-го періодів)

Окрім артеріосклерозу та артеріологіалінозу у перифокальній тканині головного мозку при ІшІ з ГТ діагностували і некроз судин МЦР, який виявляли у 1-му та 3-му періодах по одному (16,66%) випадку в кожному з цих періодів. У перифокальній тканині головного мозку при ІшІ з ГТ у всіх випадках упродовж трьох періодів виявили крововиливи різної величини у навколосудинних просторах, що відповідало дефініції типу інсульту. Окрім крововиливів, гемосидерин у критичній зоні мозку виявили в поодиноких випадках в перші три дні з моменту розвитку ІшІ з ГТ. З прогресуванням захворювання частота випадків із наявним гемосидерином зростала неістотно, в 2-му періоді даний пігмент був у 60% випадків, а у 3-му періоді – у 83,33% ($p_{1-3} < 0,05$).

Висновки до розділу 4

Підсумовуючи результати дослідження можна зазначити, що у 1-му періоді ІшІ в перифокальній зоні головного мозку було виявлено як нейрони з гострими змінами у вигляді коагуляційного некрозу, так і нейрони з хронічними змінами, вогнища випадіння даних клітин, гліальні рубці та *corpora amilacea*.

Поєднання в гострому нейрональному (1-му) періоді ІшІ гострих та хронічних змін у перифокальній зоні підтверджувало анамнез захворювання, що супроводжувався тривалим, компенсованим у часі порушенням кровопостачання головного мозку. З перебігом ІшІ в перифокальній зоні головного мозку навколо ядра некрозу у 2-му та 3-му періодах було відмічено істотне зростання кількості випадків із поєднанням «червоних» нейронів та «тіней» нейронів ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$), а також зростання частоти виявлення нейронів із хронічними змінами та *corpora amilacea* ($p_{1-3} < 0,05$ при порівнянні 1-го та 3-го періодів для нейронів із хронічними змінами). Реактивний астрогліоз та ангіогенез починали розвиватись у 1-му періоді ІшІ та з перебігом захворювання зростали (з істотною різницею порівняно з 1-м періодом для ангіогенезу $p_{1-3} < 0,05$), та в поєднанні з активованою мікроглією формували післяінфарктний гліальний рубець у пізньому відновному періоді ІшІ.

Запальний інфільтрат, утворений нейтрофілами, що виявляли в 1-му періоді ІшІ, поступово зменшувався у наступних двох періодах ($p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$) і змінювався на лімфоцити і макрофаги та був виявлений у період гострої (2-й) та хронічної (3-й) організації.

Зміни в перифокальній зоні головного мозку в ранні терміни залежали і від змін у судинах у вигляді склерозу та гіалінозу з периваскулярними дрібними крововиливами, хоча у 3-му періоді виявляли склероз МЦР.

На основі проведеного дослідження висунуто припущення, що пацієнти з ІшІ, у яких були більш виражені хронічні зміни головного мозку краще переживали 1-й період захворювання.

У результаті первинного та вторинного пошкодження в перифокальній тканині головного мозку при ГІ переважним варіантом загибелі нейронів був коагуляційний некроз. Із меншою частотою виявляли і нейрони з колікваційним некрозом. Хронічні зміни нейронів, вогнища випадіння, corpora amilacea та гліальні рубці спостерігали вже на ранніх термінах ГІ. Відмічено динаміку зростання частоти випадків із наявністю нейронів з хронічними змінами у 2-му та 3-му періодах ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$). Окрім гострих та хронічних змін структурних складових перифокальної зони у 1-му періоді виявляли поодинокі геміоцити, новостворені капіляри та встановили зростання частоти їх виявлення в 2-му та 3-му періодах ($p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,05$ для астрогліозу і $p_{1-3}<0,05$ для ангіогенезу). Зростала і частота виявлення випадків із наявністю гліальних рубців за анізоморфним типом із перебігом ГІ.

Доведено, що реактивне запалення асоціювалось із наявністю в перифокальній ділянці головного мозку нейтрофілів у 1-му періоді, а у 2-му та 3-му з лімфоцитів та макрофагів з істотною різницею між 1-м та 3-м періодами ($p_{1-3}<0,05$). Виявлено, що запальні клітини в комплексі з реактивним астрогліозом та неоангіогенезом формували гліомезодермальну капсулу і відмежовували гематому від перифокальної зони головного мозку. Переважаючим варіантом змін судин МЦР був гіаліноз. Крововиливи у навколосудинні простори з гемосидерином виявляли в поодиноких випадках на ранніх термінах із перебігом ГІ частота їх виявлення зростала.

Отримані результати дослідження групи ІшІ з ГТ встановили, що при даному типі інсульту було як ізольоване так і поєднання обох варіантів гострого пошкодження нейронів у одному випадку. Окрім гострих змін нейронів, у значній частині випадків виявляли нейрони з хронічними змінами, corpora amilacea та вогнища з випадінням нейронів (статистичнозначуща відмінність для ділянок із випадінням нейронів між 1-м та 2-м періодом та між 1-м і 3-м періодом $p_{1-2}<0,05$ і $p_{1-3}<0,05$), які вказували на важкість порушення церебрального кровопостачання.

Початковий реактивний астрогліоз і неоангіогенез виявляли в 1-му періоді ІшІ з ГІ та відмітили зростання частоти виявлення даних ознак в 2-му та 3-му ($p_{1-2} < 0,05$ і $p_{1-3} < 0,05$ для астрогліозу та $p_{1-3} < 0,05$ для ангіогенезу) періодах ІшІ з ГТ.

Доведено, що в результаті ішемії/реперфузії в перифокальній тканині головного мозку розвивалось реактивне запалення, в якому присутні нейтрофіли із переважанням у 1-му періоді ($p_{1-3} < 0,05$) та лімфоцити і макрофаги впродовж усіх періодів ІшІ з ГТ. Виявили зміни стінок судин МЦР при ІшІ з ГТ як у вигляді склерозу, так і гіалінозу. В окремих випадках виявили гостре пошкодження судин МЦР із трансмуральним фібриноїдним некрозом стінки.

Результати дослідження, викладені в розділі 4 представлені в наступних наукових працях:

1. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. 2020;14(2):36-43. *(Дисертантка провела дослідження автопсійного матеріалу, здійснила аналіз отриманих результатів випадків ІшІ, провела статистичну обробку та мікрофотографування, підготувала статтю до друку).*

2. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ, Житинська ГБ, Гаврилюк ОМ, Тумак ІМ. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020;4(74):125-30. *(Дисертантка провела дослідження фрагменту автопсійного матеріалу, здійснила аналіз отриманих результатів випадків ГІ, провела статистичну обробку та мікрофотографування, підготувала статтю до друку).*

3. Нетлюх АМ, Шевага ВМ, Фаліон РІ, Матолинець НВ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом. Ендоваскулярна нейрохірургія. 2020; 2(32):21-7. *(Дисертантка провела*

дослідження автопсійного матеріалу випадків ГІ здійснила аналіз отриманих результатів та мікрофотографування).

4. Нетлюх АМ, Грищук ОІ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ, Мандзюк ОВ, Боднар ОР, Фаліон РІ. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньомозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; 3(29):14-20. *(Дисертантка провела дослідження автопсійного матеріалу випадків із ГІ, здійснила детальний аналіз отриманих результатів та мікрофотографування).*

5. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Патент на корисну модель № u202104427 Бюлетень № 20, 2022 р. «Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики інсультів головного мозку» «Спосіб патоморфологічного дослідження перифокальної тканини головного мозку з визначенням періоду інсультів різного типу».

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕРИФОКАЛЬНІЙ ТКАНИНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ РІЗНОГО ТИПУ

5.1 Порівняння гострих, хронічних та дегенеративних змін нейронів у перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу

Аналіз проведеного патоморфологічного дослідження перифокальної ділянки головного мозку показав, що найгостріші зміни в ядрах нейронів вказували на значне порушення внутрішньоклітинного метаболізму. У результаті гострої ішемії в нейронах окрім пришвидшеного апоптозу відбувались ще два варіанти гострих змін. У першому варіанті ядра клітин зменшувались, ставали темно-базофільними, розвивалась коагуляція та конденсація хроматину і цитоплазма нейронів набувала інтенсивно профарбованого еозинофільного забарвлення («червоні» нейрони) (рис. 5.1 – А, В, С). У другому варіанті навколо зони некрозу виявляли нейрони з ознаками колікваційного некрозу: клітини набували більших розмірів, містили напівпрозору, вакуолізовану, гомогенну цитоплазму, ядра розташовувались на периферії та в подальшому розчинялись, такі нейрони нагадували «тіні» (рис. 5.1 – D, E, F). Зміни нейронів у вигляді колікваційного некрозу поєднувались з «червоними» нейронами, хоча при порівнянні між групами частота виявлених «тіней» нейронів у групі ІшІ з ГТ була істотно більшою, порівняно з групою ГІ та групою ІшІ з ГТ (табл. 5.1).

При мікроскоповому дослідженні перифокальної зони головного мозку лише у групі ІшІ частота виявлення нейронів із колікваційним некрозом істотно зростала з перебігом інсульту. При ГІ «тіні» нейронів виявляли у менш ніж половині випадків у досліджуваній ділянці головного мозку в усіх періодах, натомість при ІшІ з ГТ нейрони з колікваційним некрозом у трьох періодах були виявлені у переважній більшості випадків (у 1-му періоді 85,71%, у 2-му періоді 78%, у 3-му періоді 100%).

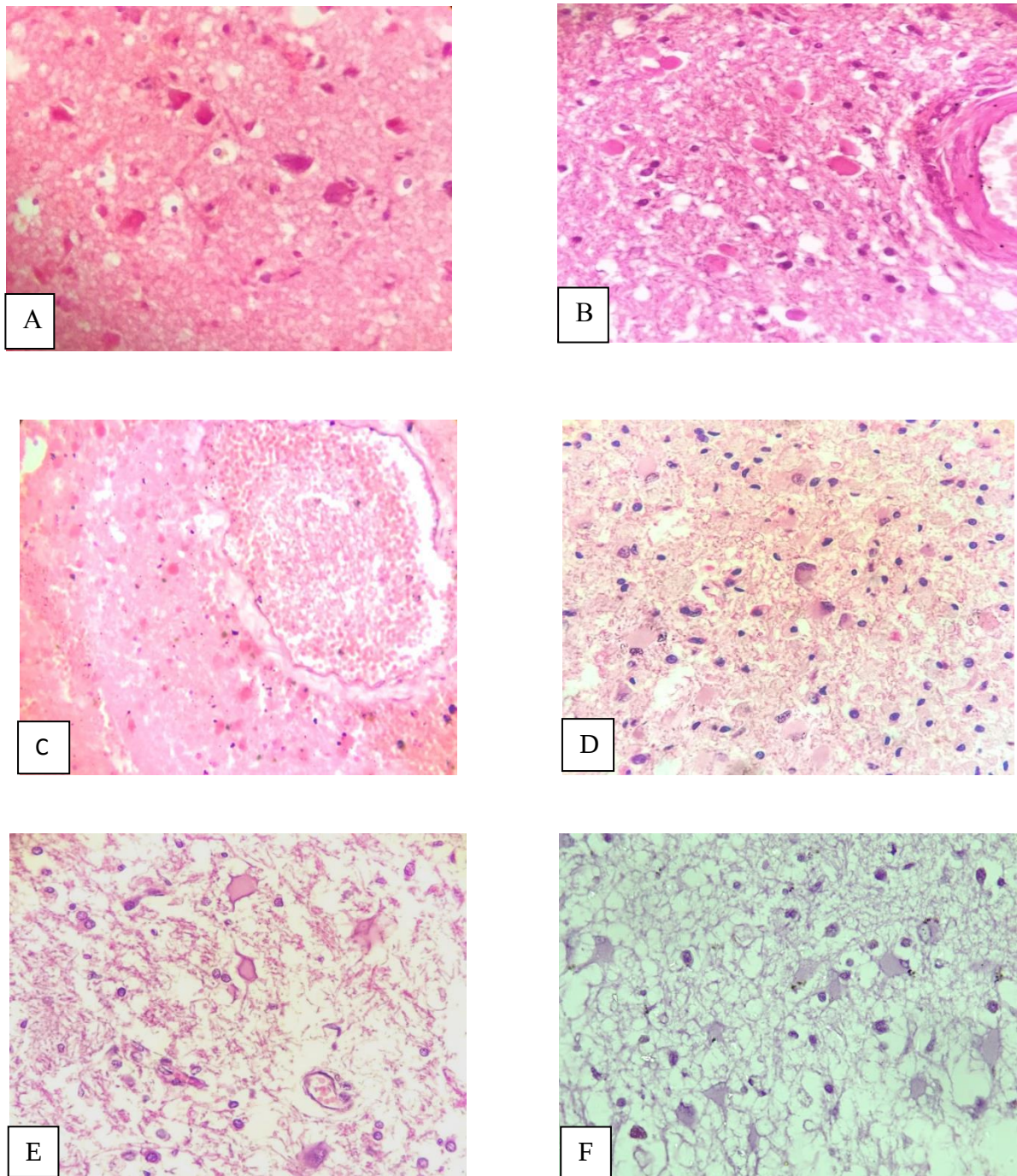


Рисунок 5.1 – Репрезентативні зміни у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу. А – ІшІ: «червоні» нейрони, мікроглія; В – ГІ «червоні» нейрони та артеріола з гіалінозом стінки; С – ГІ: «червоні» нейрони, периваскулярні крововиливи та капіляри із еритроцитами; D – ІшІ з ГТ: «тіні» нейронів, поодинокі гемістоцити, мікроглія; Е – «тіні» нейронів, мікроглія в набряклому нейропілі при ІшІ; F – «тіні» нейронів при ІшІ. Забарвлення гематоксилином та еозином, х400

Таблиця 5.1

Гострі зміни нейронів перифокальної тканини головного мозку
при інсультах різного типу залежно від періоду, абс. ч. (%)

Ознака/період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці між групами
«Червоні» нейрони				
1-й період	7 (100%)	13 (92,85%)	7 (100%)	ні*
2-й період	3 (50%)	6 (85,71%)	4 (75,14%)	ні
3-й період	11 (91,67%)	6 (85,71%)	5 (83,33%)	ні
«Тіні» нейронів				
1-й період	2 (28,57%)	3 (31,42%)	6 (85,71%)	$p_{1-3}=0,051^{**}$ $p_{2-3}=0,016$
2-й період	4 (66,67%)	2 (28,57%)	4 (78%)	ні
3-й період	11 (91,67%)	3 (42,85%)	6 (100%)	$p_{1-3}=0,038$ $p_{2-3}=0,049$
У т.ч. поєднані зміни нейронів				
1-й період	2 (28,57%)	2 (14,29%)	6 (85,71%)	$p_{1-3}=0,051^{**}$ $p_{2-3}=0,032$
2-й період	1 (16,67%)	1 (14,29%)	3 (60%)	ні
3-й період	10 (83,33%)	2 (28,57%)	5 (83,33%)	$p_{1-2}=0,044$ $p_{2-3}=0,077^{**}$

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; **різниця погранична (розрахунок проведено за одностороннім точним критерієм Фішера)

Окрім гострих змін нейронів, у перифокальній зоні головного мозку виявляли нейрони з хронічними змінами, вогнища випадіння нейронів і CoAm. Гостра ішемія/реперфузія, тиск, який чинить гематома та продукти розпаду еритроцитів додатково стимулювали хронічне пошкодження нейронів, яке проявлялось зміною розміру і форми нейронів та ядра, і внутрішньоцитоплазматичним накопиченням ліпофусцину (табл. 5.2). Про наявність компенсованої гіперперфузії свідчило виявлення таких нейронів у 1-му періоді захворювання у всіх групах дослідження з переважанням у групі ІшІ з ГТ (у 85,70% випадків, $p_{2-3}=0,026$). Відповідно до динаміки перебігу в усіх групах кількість випадків із нейронами з хронічним пошкодженням зростала. У гострому відновному (2-му) періоді інсульту їх виявляли у більшості випадків у всіх групах. У пацієнтів, які померли внаслідок ІшІ з ГТ такі зміни

виявляли у 100%, такі ж зміни спостерігалися і у 3-му періоді ІшІ з ГТ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняння частоти виявлення нейронів з хронічним пошкодженням,
вогнищ випадінь нейронів та corpora amilacea при інсультах
різного типу залежно від періоду, абс. ч. (%)

Ознака/період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці між групами
Нейрони з хронічними змінами				
1-й період	3 (42,86%)	4 (28,57%)	6 (85,72%)	$p_{2-3}=0,024$
2-й період	5 (83,33%)	6 (85,71%)	5 (100%)	ні*
3-й період	11 (91,67%)	6 (85,71%)	6 (100%)	ні
Вогнища випадінь нейронів				
1-й період	3 (42,80%)	2 (14,29%)	2 (28,57%)	ні
2-й період	4 (66,67%)	2 (28,57%)	5 (100%)	$p_{2-3}=0,026$
3-й період	7 (58,33%)	2 (28,57%)	6 (100%)	$p_{1-3}=0,092^{**}$ $p_{2-3}=0,021$
Corpora amilacea				
1-й період	5 (71,40%)	4(28,57%)	6 (85,72%)	$p_{1-2}=0,080^{**}$ $p_{1-3}=0,024$
2-й період	5 (83,33%)	3 (42,85%)	4 (80%)	ні
3-й період	8 (66,67%)	3 (42,85%)	5 (83,33%)	ні

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; **різниця погранична (розрахунок проведено за одностороннім точним критерієм Фішера)

При більш докладній оцінці нейронів із хронічними змінами в перифокальній ділянці головного мозку з їх стратифікацією за вираженістю змін було засвідчено переважання нейронів із помірно вираженими хронічними змінами у всіх групах та впродовж усіх трьох періодів інсульту (гострого нейронального, гострої та хронічної організації) (рис. 5.2).

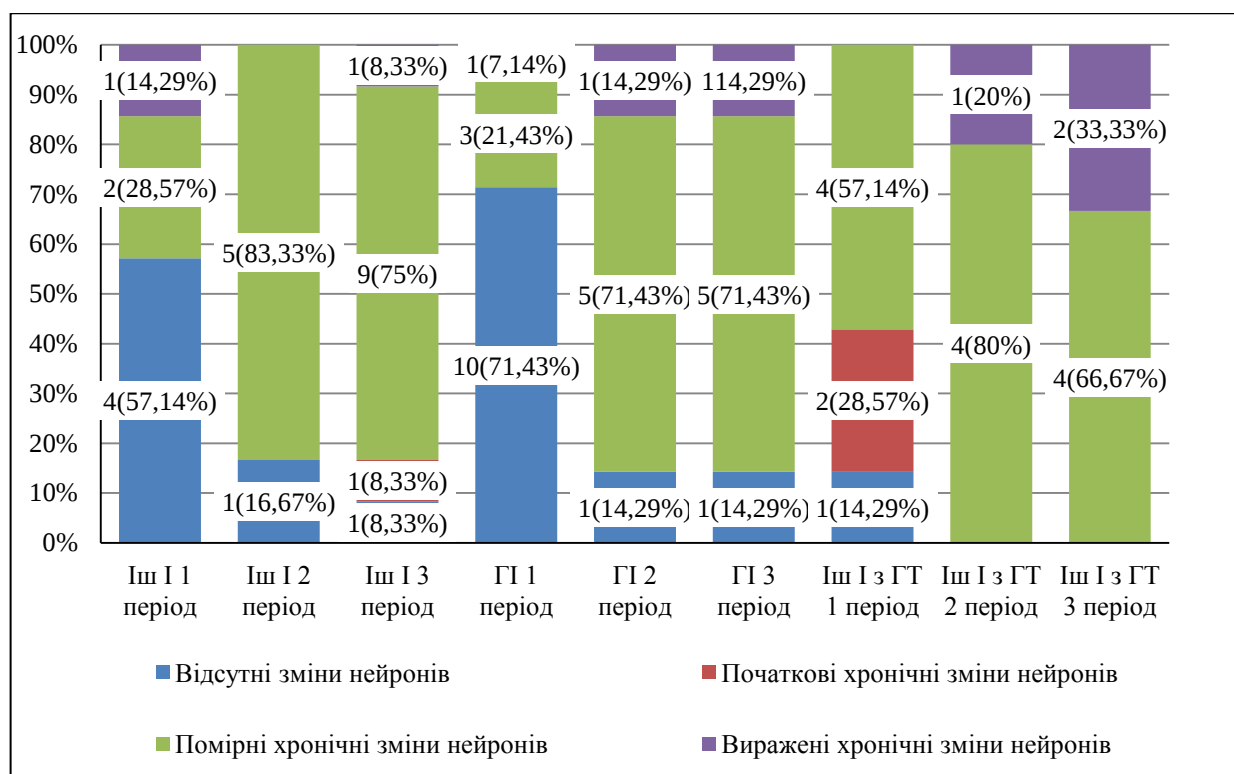


Рисунок 5.2 – Вираженість хронічних змін нейронів при інсультах різного типу залежно від періоду захворювання, %

Клітини були різних розмірів, набували витягнутої, сплющеної форми, ядра зморщувались, спостерігали втрату субстанції Ніссля, у інших з'являлись гранули ліпофусцину, що розташовувався, або дифузно в цитоплазмі, або навколо ядра, або ж на протилежній стороні від ядра. Початкову (з навколядерним розташуванням ліпофусцину) стадію старіння нейронів спостерігали в усіх групах дослідження (рис. 5.3 – А, В) без істотної різниці між групами.

У поодиноких випадках у групі ІшІ та ГІ у 1-му періоді було виявлено нейрони із вираженими хронічними змінами з дифузним розташуванням ліпофусцину в цитоплазмі (рис. 5.3 – С, D). У групі ІшІ з ГТ, незважаючи на те, що нейрони з помірними, або вираженими хронічними змінами виявляли частіше, у третині випадків зміни було розцінено як незначні. З перебігом інсульту, у 2-му та 3-му періодах захворювання кількість випадків з наявністю нейронів з хронічними змінами істотно зростала у всіх групах. У групі ІшІ та ГІ

($p_{1-3} < 0,05$ для групи ІшІ і $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$). У групі ІшІ з ГТ із більшою тривалістю хвороби значуще зростала також і вираженість хронічних змін нейронів (позитивна кореляція з динамікою періодів: τ ау Кендала 0,52; $p = 0,003$).

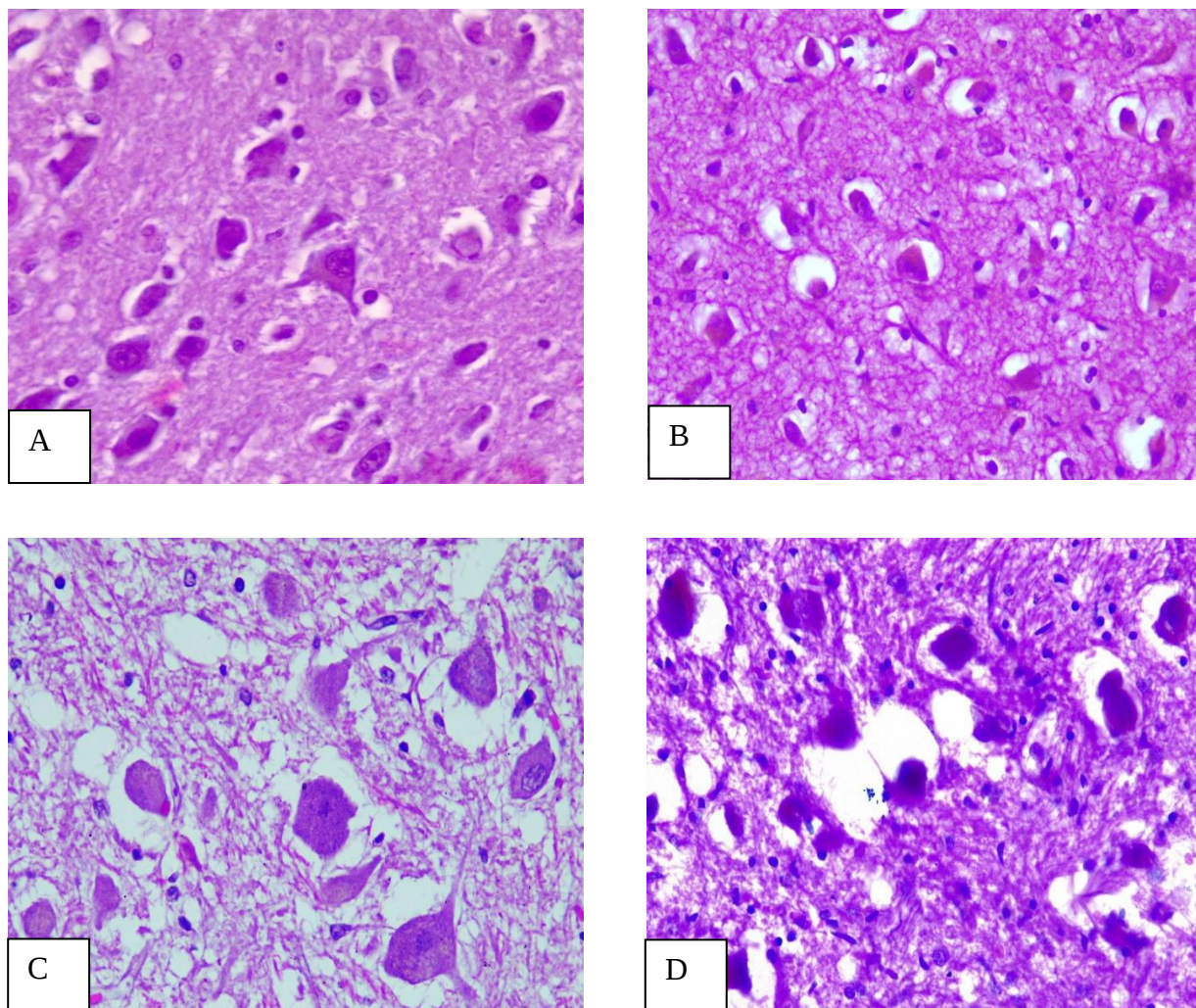


Рисунок 5.3 – Репрезентативні зміни перифокальної зони головного мозку при інсультах різного типу. А – ІшІ: нейрони кори головного мозку з навколядерним розташуванням ліпофусцину, мікроглія; В – ГІ нейрони зменшеного розміру, з пікнозом ядра з навколядерним та дифузним розташуванням ліпофусцину, мікроглія; С – ІшІ: підкіркові нейрони зі зменшеним ядром та з відсутністю ядра, з дифузним розташуванням ліпофусцину та мікроглією в набряклому нейропілі; D – ІшІ з ГТ підкіркові нейрони з вираженими змінами, з відсутністю ядер та значною кількістю ліпофусцину в цитоплазмі. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 400$

Багатофакторний аналіз методом множинної покрокової регресії засвідчив зв'язок вираженості хронічних змін нейронів із часом смерті після інсульту, який був незалежним від віку, типу інсульту (коефіцієнт регресії β 0,4732 $p < 0,0001$) та наявності цукрового діабету (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Багатофакторний аналіз впливу чинників на вираженість хронічних змін нейронів: результат множинної покрокової регресії. Підсумок регресії $R=0,485$; $R^2=0,235$; кориговане $R^2=0,212$; $F(2,68)=6,213$; $p < 0,0001$

Чинники	Стандартизований коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	Нестандартизований коефіцієнт регресії b	Стандартна похибка коефіцієнту b	p
Незалежний член	-	-	-0,0023	0,3977	0,9960
Ліжкодні згруповані	0,4732	0,1070	0,5509	0,1246	<0,0001
Етіологічна група	0,1855	0,1070	0,2414	0,1393	0,0880
Вік	0,0739	0,1079	0,0059	0,0086	0,4950
Цукровий діабет	-0,0322	0,1085	-0,0684	0,2306	0,7670

При проведенні морфометричного дослідження за розмірами нейронів та їхніх ядер всі досліджувані нами групи мали діаметр клітин та ядер менший від показників контрольної групи. Так, розмір клітин групи ІшІ з ГТ становив 1,6 [1,4; 2,0] мкм порівняно з відповідними показниками групи контролю 2,3 [1,8; 2,7] мкм. Така різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$). При цьому клітини цієї групи були найменшими порівняно з нейронами груп ІшІ та ГІ (табл. 5.4).

Достовірність різниці розміру нейронів було виявлено також при порівнянні групи ІшІ з ГТ із групою ІшІ та ГІ. Розміри клітин у групах ІшІ та ГІ також були менші порівняно із контрольною групою і становили 2,1 [1,6; 2,8] мкм та 1,9 [1,5; 2,7] мкм відповідно. Однак, статистично цю різницю підтвердити не вдалося. Також, окрім зміни показника центральної тенденції,

для всіх груп спостерігалась велика кількість клітин, що за розмірами були суттєво більшими середніх значень, та характеризувались появою «викидів» на графіку (рис. 5.4) та збільшенням максимальних показників.

Таблиця 5.4

Статистичні показники розмірів нейронів* (мкм)

Група	Me [25%; 75%]	Min	Max	N	p
Контроль	2,30 [1,80; 2,70]	1,36	3,40	39	
Ішемічний інсульт	2,10 [1,60; 2,80]	0,66	5,70	163	0,32
Геморагічний інсульт	1,90 [1,50; 2,70]	0,96	5,40	112	0,12
Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією	1,60 [1,40; 2,00]	0,69	4,70	69	0,00

Примітки: * Me – медіана, 25% – другий квартиль, 75% – третій квартиль, min – мінімальне значення у вибірці, max – максимальне значення у вибірці, N – кількість замірів, p – точне значення за результатами апостеріорного тесту Дана

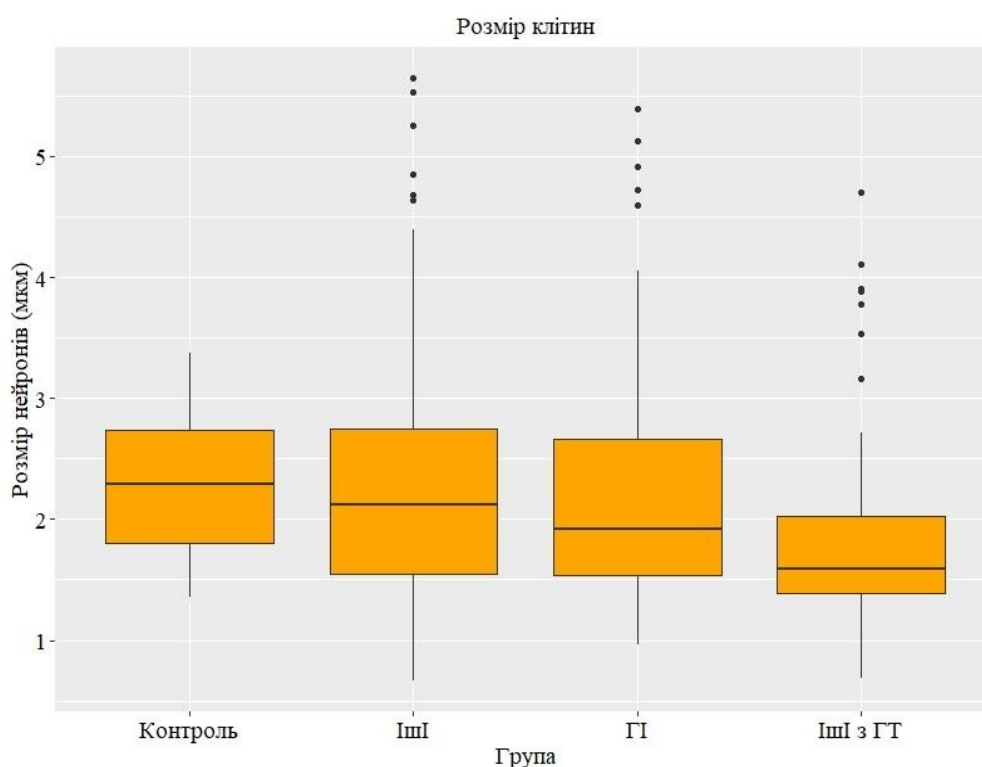


Рисунок 5.4 – Графік зміни розмірів нейронів за результатами морфометричного дослідження

При дослідженні розмірів ядер нейронів у групі ІшІ, ГІ і ІшІ з ГТ та порівнянні з групою контролю встановлено істотну різницю з контрольною групою для всіх типів інсульту ($p < 0,05$).

Також виявлено, що розмір ядер у групі ІшІ з ГТ становив 0,96 [0,74; 1,20] мкм при розмірі ядер у контрольній групі 1,46 [1,32; 1,70] мкм. При порівнянні розмірів ядер у даній групі встановлено, що вони були найменшими за розміри із усіх відповідних показників груп дослідження (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Статистичні показники розмірів ядер нейронів (мкм)

Група	Me [25%; 75%]	Min	Max	N	p
Контроль	1,46 [1,32; 1,70]	1,02	2,30	41	
Ішемічний інсульт	0,95 [0,77; 1,30]	0,31	2,20	221	< 0,01
Геморагічний інсульт	1,09 [0,92; 1,30]	0,39	2,10	98	< 0,01
Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією	0,96 [0,74; 1,20]	0,46	2,00	58	< 0,01

Примітки: *Me – медіана, 25% – другий квантиль, 75% – третій квантиль, min – мінімальне значення у вибірці, max – максимальне значення у вибірці, N – кількість замірів, p – точне значення за результатами апостеріорного тесту Дана

Ядра нейронів у групах ІшІ та ГІ також були менші у порівнянні із контрольною групою і становили 0,95 [0,77; 1,30] мкм при ІшІ та 1,09 [0,92; 1,30] мкм при ГІ. При порівнянні розміру нейронів між досліджуваними групами доведено істотну різницю в розмірі ядра між ІшІ та ГІ ($p < 0,05$), а також пограничну значущість між ГІ та ІшІ з ГТ ($p < 0,07$). При порівнянні розміру ядра між ІшІ та ІшІ з ГТ істотної відмінності не виявлено. Також, окрім зміни показника центральної тенденції, для всіх груп характерним було виявлення незначної кількості ядер, що за розмірами були суттєво більші за середні значення, особливо такі зміни були характерні для групи ГІ, що характеризувалися появою «викидів» на графіках (рис. 5.5) та збільшенням максимальних показників.

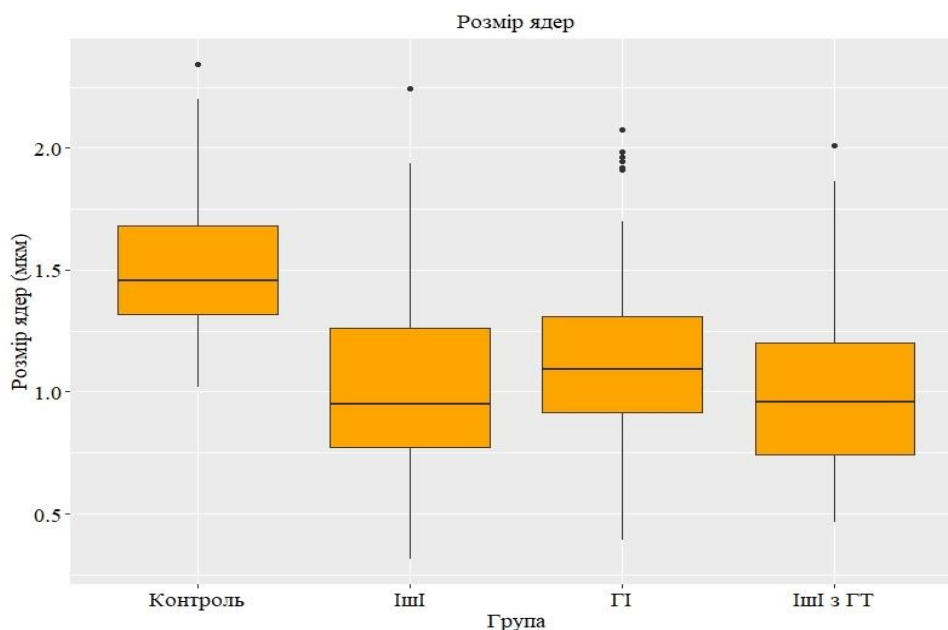


Рисунок 5.5 – Графік зміни розмірів ядер нейронів за результатами морфометричного дослідження

Для всіх груп було характерне значне коливання ліпофусцину, відмічене нами при візуальному огляді і підтверджено морфометрично. Мінімальні показники коливались у межах $0,32 \div 0,54$ мкм, а максимальні за розміром включення були в межах $2,00 \div 2,70$ мкм. Найбільший розмір накопичення даного пігменту в цитоплазмі нейронів відмічено у групі ІшІ з ГТ, який становив $1,27 [0,90; 1,50]$ мкм при порівнянні з групою ІшІ, у якому розмір ліпофусцину був $1,00 [0,76; 1,20]$ мкм та ГІ, у якій він склав $0,84 [0,68; 1,00]$ мкм (табл. 5.6). При співставленні розміру накопичення ліпофусцину між групами дослідження встановлено істотну різницю у всіх трьох групах, зокрема між групою ГІ та ІшІ ($p < 0,05$); між ІшІ з ГТ та ІшІ ($p < 0,05$), при порівнянні ІшІ з ГТ та ГІ ($p < 0,05$). Також, окрім зміни показника центральної тенденції, для всіх груп дослідження спостерігались поодинокі випадки з незначною кількістю гранул ліпофусцину, що за розмірами переважали середні значення. Такі показники виявили у кількох випадках у групі ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ. Дані зміни представлені на графіку у формі «викидів» (рис. 5.6).

Таблиця 5.6

Статистичні показники розмірів ліпофусцину нейронів*

Група	Me [25%; 75%]	Min	Max	N	p
Ішемічний інсульт	1,00 [0,76; 1,20]	0,32	2,70	96	-
Геморагічний інсульт	0,84 [0,68; 1,00]	0,35	2,00	98	< 0,01
Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією	1,27 [0,90; 1,50]	0,54	2,70	33	< 0,01

Примітки: * Me – медіана, 25% – другий квартиль, 75% – третій квартиль, min – мінімальне значення у вибірці, max – максимальне значення у вибірці, N – кількість замірів, p – точне значення за результатами апостеріорного тесту Дана

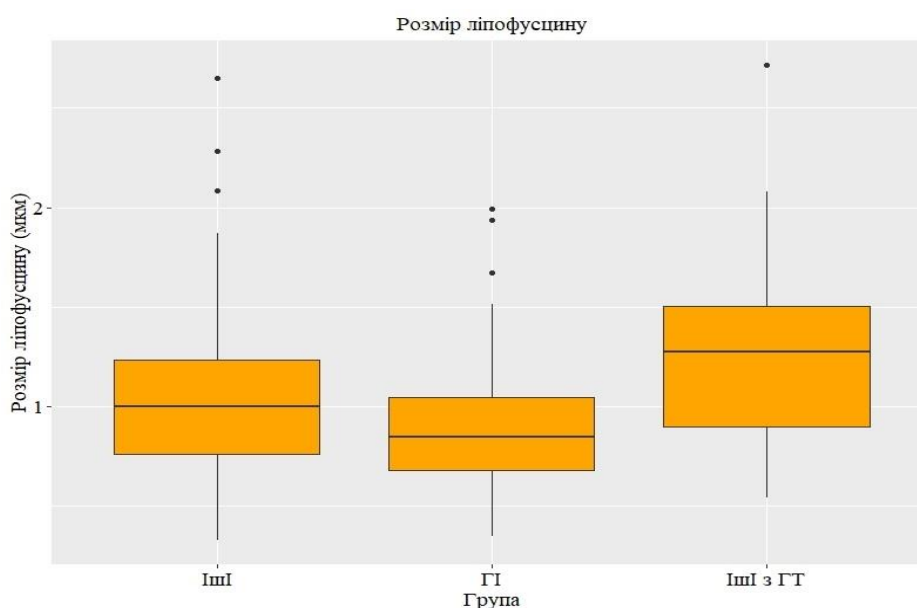


Рисунок. 5.6 – Графік зміни розмірів ліпофусцину нейронів за результатами морфометричного дослідження

Окрім проведеного з використанням стандартного фарбування гематоксиліном та еозином дослідження для поглибленого розуміння процесів пошкодження та репарації було здійснено імуногістохімічне дослідження. Для дослідження відібрали зразки перифокальної тканини головного мозку 21 померлого пацієнта, з яких 7-м випадків (33,33%) становили ІшІ, 8-м (38,09%) – ГІ та 6-ть випадків (28,57%) ІшІ з ГІ (табл. 5.7). Досліджуваний матеріал згрупували, опираючись на класифікацію стадій перебігу інфаркту

мозку Mena H et al. [30] та клініко-радіологічну класифікацію стадій організації гематоми Bradley W. [31]. Частота випадків із різними стадіями не відрізнялася між групами ($p > 0,1$ критерій Манн-Вітні).

Таблиця 5.7

Розподіл кількості випадків інсультів різного типу
за періодами захворювання, абс. ч. (%)

Періоди захворювання	Ішемічний інсульт (n=7)	Геморагічний інсульт (n=8)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=6)
1-й період	3 (42,86%)	2 (25%)	2 (33,33%)
2-й період	2 (28,57%)	2 (25%)	2 (33,33%)
3-й період	2 (28,57%)	4 (50%)	2 (33,33%)

Окрім «червоних» і «тіней» нейронів, нейронів із хронічними змінами, активованої мікроглії і новостворених судин, у перифокальній тканині головного мозку імуногістохімічне дослідження дало змогу виявити стимульовані гострою гіпоксією процеси дегенерації нейронів із трьома варіантами накопичення гіперфосфорильованого τ -білка: внутрішньоцитоплазматичним у нейронах та в астроцитах, позаклітинно – у нейропілі (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Наявність τ -білка у структурах мозку при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ*

Наявність τ -білка в структурах мозку	ІшІ (n=7)	ГІ (n=8)	ІшІ з ГТ (n=6)
Відсутній	3 (42,86%)	2 (25%)	2 (33,33%)
Наявний у нейронах	1 (14,29%)	2 (25%)	2 (33,33%)
Наявний у нейронах і нейропілі	3 (42,86%)	1 (12,50%)	2 (33,33%)
Наявний у нейронах, нейропілі та астроцитах	0	3 (37,50%)	0

Примітка. * Істотної відмінності між групами не виявлено ($p > 0,1$ для всіх пар порівнянь критерій Манн-Вітні)

τ -білок в окремих нейронах виявляли загалом у 2/3 випадків (66,7%) від усіх типів інсульту без істотної відмінності між групами (рис. 5.7).

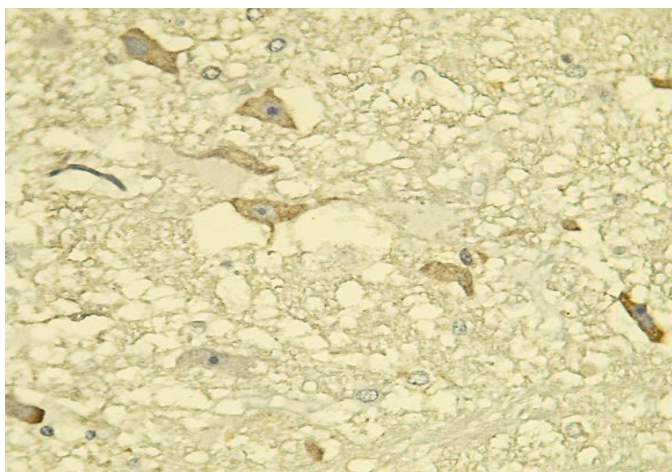


Рисунок 5.7 – ІшІ: перифокальна тканина головного мозку. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами Neo Markers Fremont, CA τ -AB. Наявність гіперфосфорильованого τ -білка внутрішньоцитоплазматично в нейронах. Збільшення, $\times 400$

Майже у половині випадків – 3 (42,86%) у групі ІшІ патологічний τ -білок спостерігали у окремих нейронах і нейропілі, натомість при ГІ та ІшІ з ГТ такі випадки становили третину і менше від загальної кількості кожної з груп (рис. 5.8).

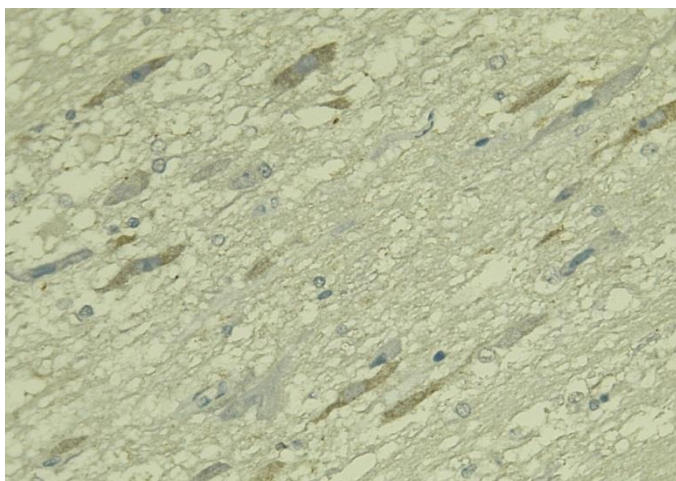


Рисунок 5.8 – ІшІ з ГТ: перифокальна тканина головного мозку. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами Neo Markers Fremont, CA τ AB-3. Наявність τ -білка в нейронах і нейропілі. Збільшення, $\times 400$

У групі ГІ гіперфосфорильований τ -білок виявляли одночасно у нейронах, нейропілі та астроцитах. Такий варіант виявлення патологічного τ -білка становив близько 1/3 чисельності групи – 3 (37,50%), але відмінність ставала істотною лише якщо протиставляли групу ГІ решті випадків ($p < 0,042$, точний критерій Фішера) (рис. 5.9).

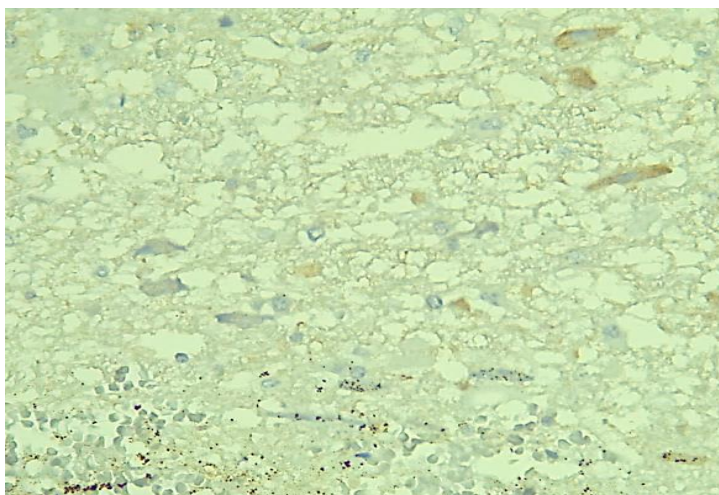


Рисунок 5.9 – ГІ: перифокальна тканина головного мозку. Імуногістохімічна реакція з використанням моноклональних антитіл Neo Markers Fremont, СА τ АВ-3: з наявністю τ -білка в нейронах, нейропілі, астроцитах.

Збільшення, $\times 400$

При порівнянні змін у різні періоди інсульту встановлено, що з часом не лише зростала частота виявлення τ -білка (з 42,86% у 1-му періоді до 75% у 3-му), але й накопичення його в певних структурах мозку – тау Кендала 0,359; $p = 0,023$ (рис. 5.10). У 1-му періоді захворювання гіперфосфорильований τ -білок виявили у 2-х (28,7%) випадках у поодиноких нейронах, у 2-му періоді – у 3-х (50%). У 2-му періоді патологічний τ -білок також виявили і в незначній кількості астроцитів, а у 3-му періоді у більшості випадків τ -білок поширювався з периаksonальної частини нейронів, накопичувався в нейропілі зафарбовуючи його – 5-ть (62,50%) випадків, також в одному випадку захоплювався астроцитами в 3-му періоді захворювання.

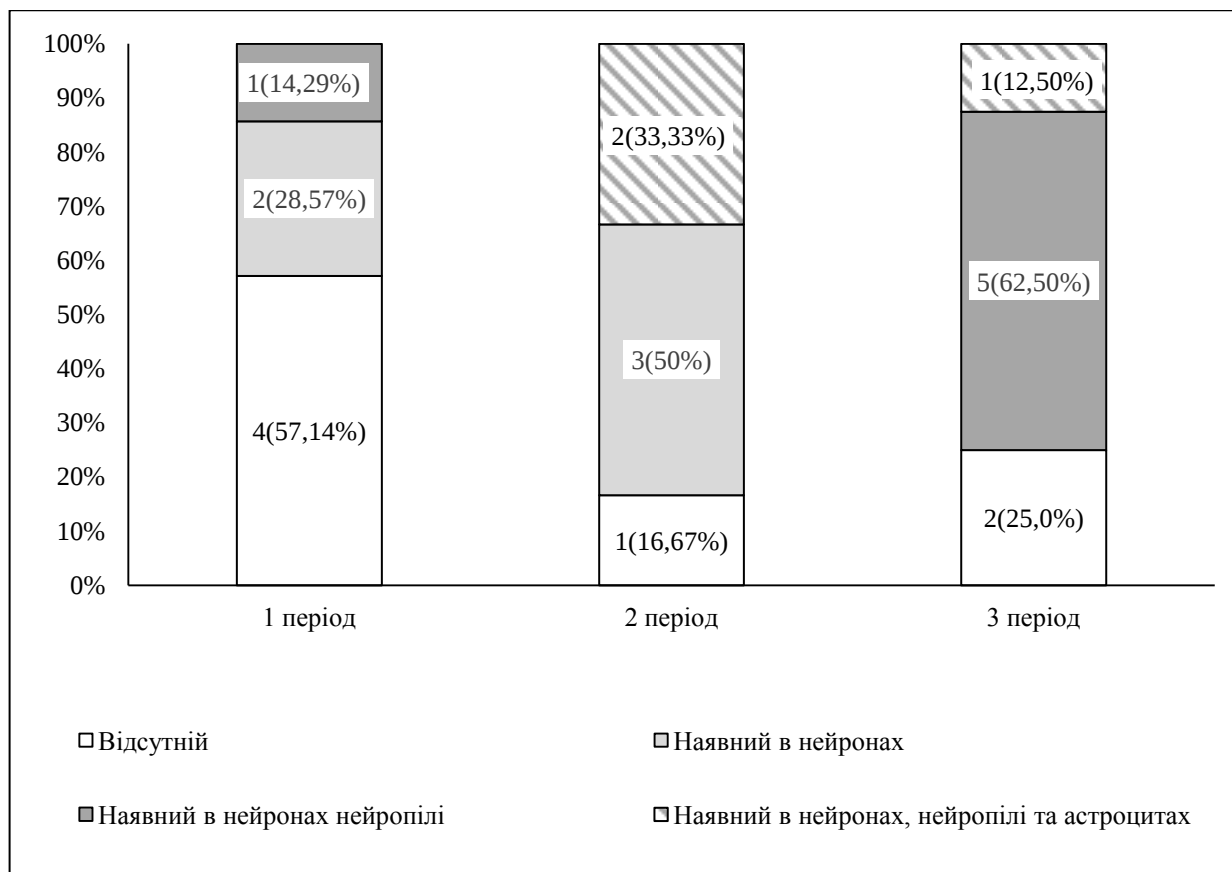


Рисунок 5.10 – Виявлення τ -білка залежно від від періоду інсульту

В умовах хронічної гіпоксії та підвищеної проникності капілярів нейропіль набував «сотового» вигляду та втрачав частину нейронів і глії. Перифокальну тканину головного мозку з вогнищами випадіння нейронів спостерігали у всіх трьох групах дослідження починаючи з 1-го періоду при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ. Частота виявлення даної ознаки помірно зростала у 2-му та 3-му періодах у групі ІшІ та ГІ. Водночас у перифокальній зоні головного мозку відмічено істотне збільшення кількості випадків із ділянками втрати нейронів у групі ІшІ з ГТ ($p_{1-2}=0,026$; $p_{1-3}=0,021$). Також, достовірно відрізнялася частота виявлення ділянок із відсутністю нейронів між досліджуваними групами. Найчастіше такі вогнища, у яких спостерігалися відсутні нейрони спостерігалися у групі ІшІ з ГТ, дещо рідше – у групі ІшІ ($p_{1-3}=0,092$ у 3-му періоді) та значно рідше – у групі ГІ в гострому нейрональному періоді та гострому та хронічному періоді організації інсультів ($p_{2-3}<0,05$ у 2-му і 3-му періодах) (рис. 5.11, рис. 5.12).

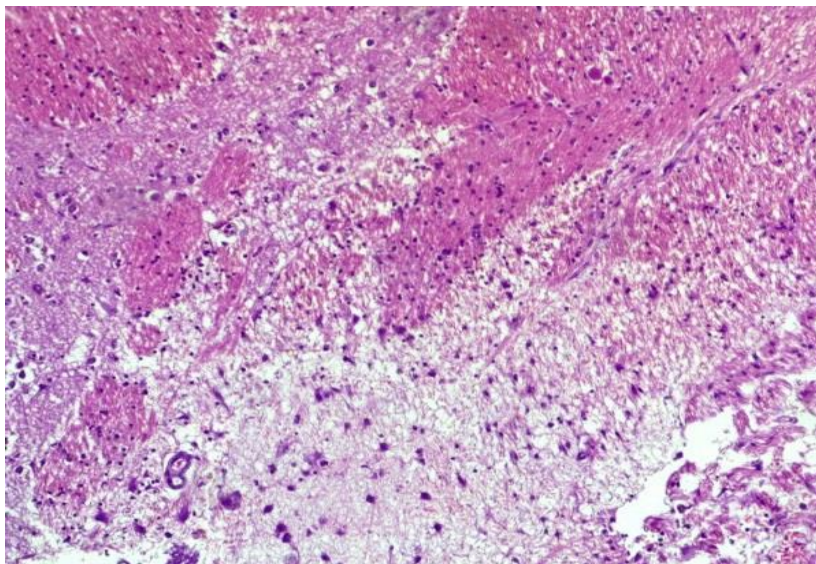


Рисунок 5.11 – ІшІ: Перифокальна тканина головного мозку із зоною випадінь нейронів, мікроглії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

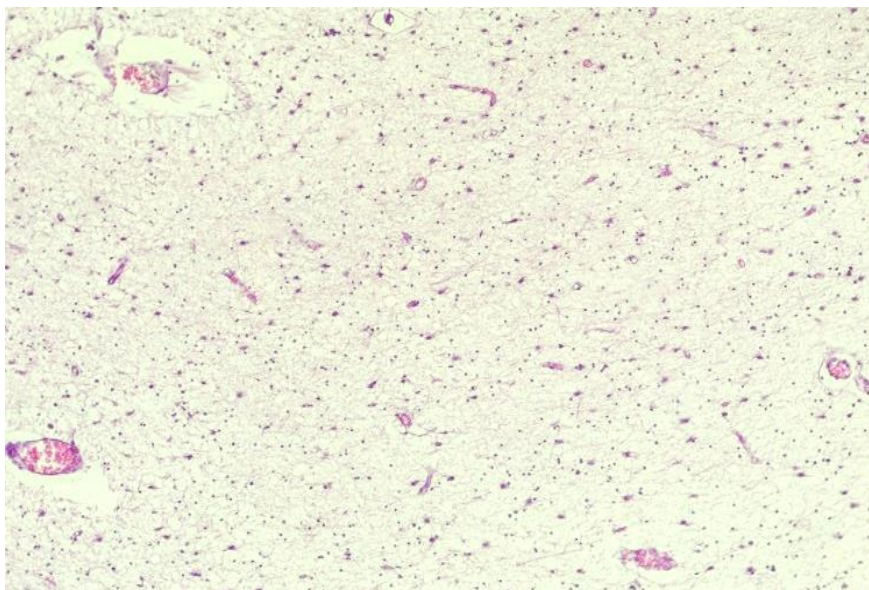


Рисунок 5.12 – ІшІ з ГТ. Перифокальна тканина головного мозку: нейропіль із відсутністю нейронів, мікроглії, артеріола з навколосудинним набряком нейропілью заповнена еритроцитами, новостворені тонкостінні капіляри. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

Поглиблений аналіз інтенсивності ділянок із відсутністю нейронів та оголенням нейропілю в перифокальній тканині головного мозку при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ, у 1-му періоді захворювання показав, що у більшості випадків такі зміни виявляли у групі ІшІ з ГТ. У цій групі докладний аналіз вираженості даної ознаки засвідчив зростання не лише частоти випадіння нейронів, але й його інтенсивності з перебігом інсульту (тау Кендала 0,626; $p=0,003$) (рис. 5.13).

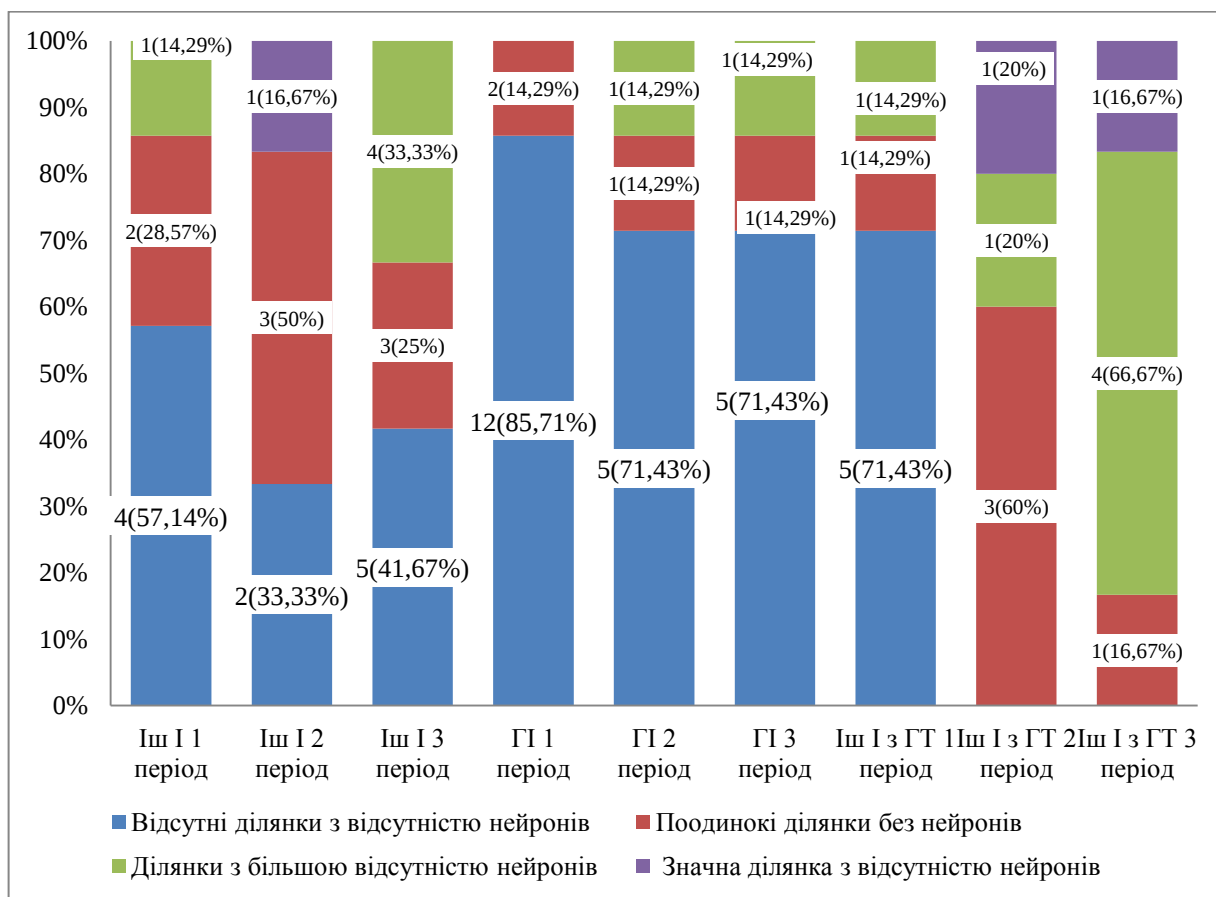


Рисунок 5.13 – Вираженість вогнищ випадіння нейронів при інсультах різного типу залежно від періоду захворювання, %

Окрім виявлених нейронів із хронічними змінами та зон із випадінням нейронів у перифокальній ділянці головного мозку, були виявлені астроцити, які активно поглинали метаболіти та трансформувались у CoAm, що є важливою ознакою тривалості гіпоксично-метаболічних змін головного мозку.

СоАм мікроскопово в перифокальній тканині головного мозку виявляли в 1-му періоді в усіх групах дослідження. Однак, при порівнянні між групами дослідження спостерігали істотну різницю виявлення СоАм між ГІ, у якій СоАм траплялися в поодиноких випадках (28,57%) та групами ІшІ з ГТ, де їх спостерігали у 85,72% ($p = 0,024$) та у групі ІшІ, в якій частота виявлення СоАм становила 71,4% (різниця погранично значуща $p_{1-2}=0,08$). У 2-му та 3-му періодах захворювання частота виявлення СоАм незначно зростала у групі ГІ. У двох інших групах дослідження – ІшІ та ІшІ з ГТ дану ознаку виявляли у значній частині випадків (див. табл. 5.2).

При докладнішому аналізі інтенсивності виявлення СоАм в перифокальній тканині головного мозку відзначено, що здебільшого інтенсивність їх виявлення оцінювалася як помірна (рис. 5.14).

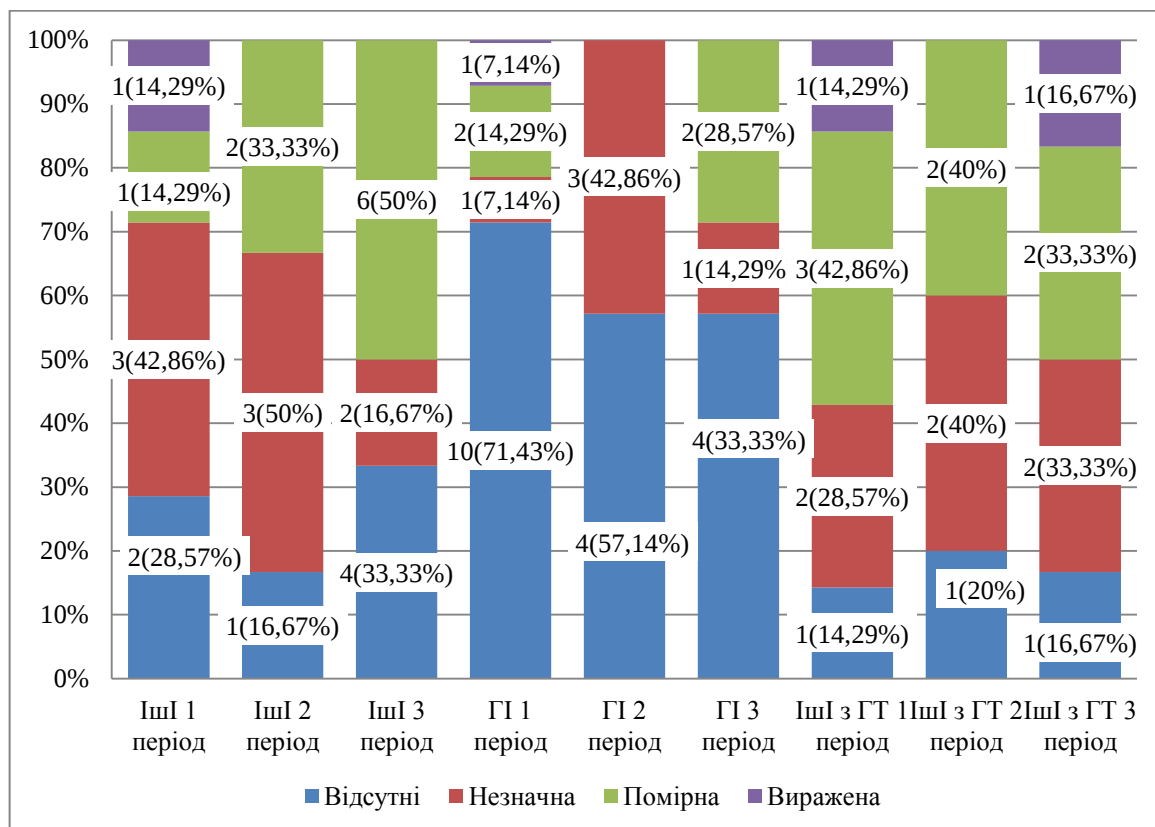


Рисунок 5.14 – Вираженість наявності Congo Amilasea в перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу залежності від періоду захворювання, %

При дослідженні інтенсивності виявлення CoAm між періодами захворювання при всіх типах інсульту істотної динаміки з наростанням змін із часом від початку хвороби не виявлено у жодній із досліджуваних груп. Такі зміни можна трактувати як компенсаторно-приспосувальні в результаті хронічної гіперперфузії головного мозку, а також і підвищеного локального метаболізму в результаті гострої гіпоксії.

5.2 Порівняння складу та інтенсивності запального інфільтрату у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу

У відповідь на гостре пошкодження, спричинене гострим порушенням мозкового кровообігу, навколо зони некрозу розвивалось реактивне запалення (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Склад інфільтрату у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу залежно від періоду, абс. ч. (%)

Критерій / період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці
Нейтрофільний інфільтрат				
1-й період	6 (85,7%)	9 (64,3%)	7 (100%)	p ₂₋₃ =0,007** ні* ні
2-й період	5 (83,3%)	5 (71,4%)	3 (60%)	
3-й період	3 (25%)	2 (28,6%)	2 (33,3%)	
Лімфомacroфагальний інфільтрат				
1-й період	3 (42,9%)	4 (28,6%)	6 (85,7%)	p ₂₋₃ =0,020** ні ні
2-й період	6 (100,0%)	5 (71,4%)	5 (100,0%)	
3-й період	11 (91,7%)	6 (85,7%)	5 (83,3%)	

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; ** p₂₋₃ – відмінність між показниками ГІ та ІшІ з ГТ

Нейтрофіли в інфільтраті були присутні у більш ніж половині випадків у всіх 3-х групах у 1-му та 2-му періодах захворювання. У 1-му періоді

найчастіше – у 100% випадків нейтрофільний інфільтрат виявляли у групі ІшІ з ГТ (істотна різниця з групою ГІ, $p_{2-3}=0,007$). У 2-му періоді кількість випадків з наявністю нейтрофілів зменшувалась у всіх групах дослідження. У 3-му періоді нейтрофільний інфільтрат виявляли лише у 1/4-1/3, і така динаміка була істотна для всіх груп дослідження ($p<0,05$) (див. табл. 5.8; рис. 5.15 – А, В, С).

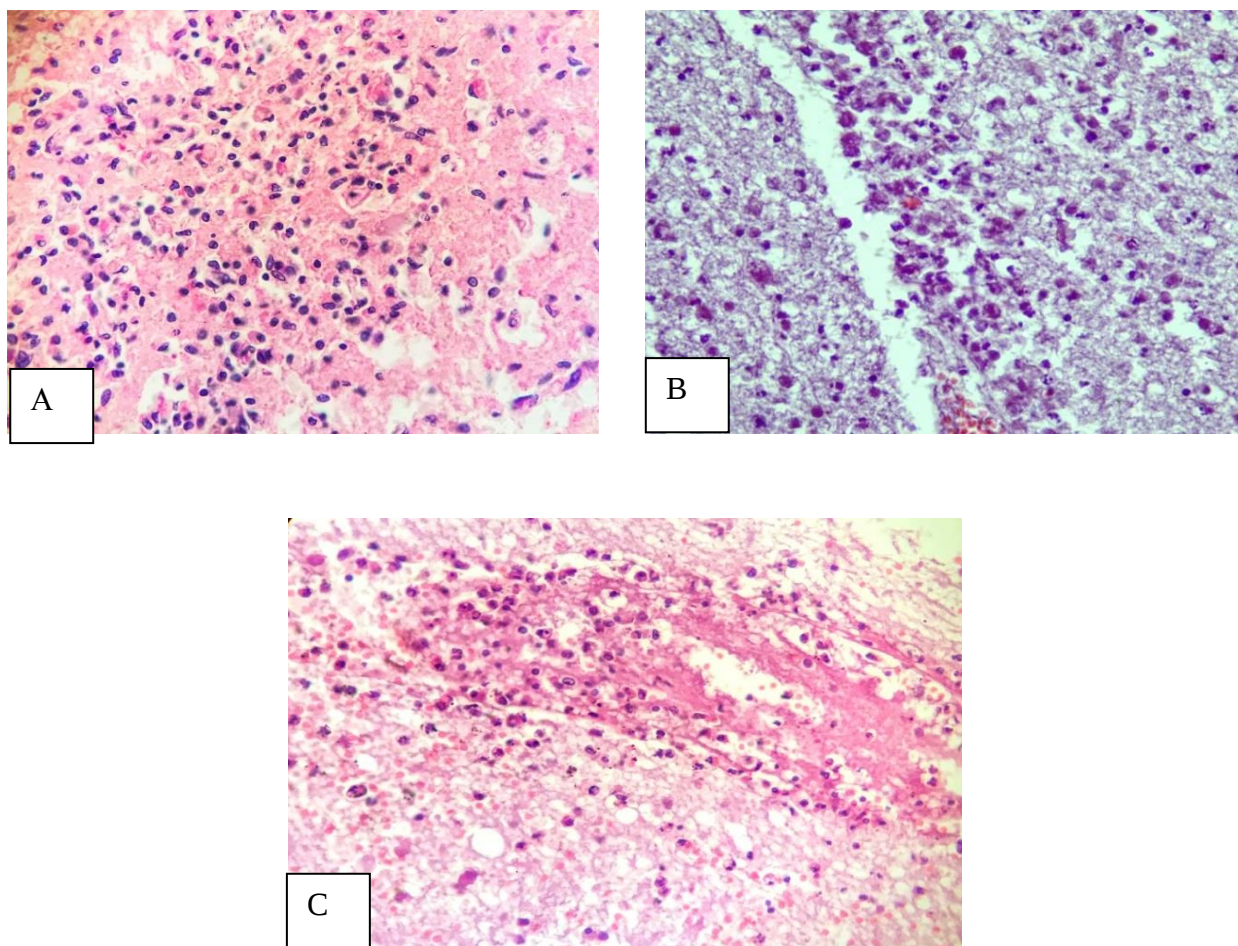


Рисунок 5.15 – Репрезентативні зміни перифокальної зони головного мозку при інсультах різного типу.

А – ІшІ: дифузне розташування нейтрофілів та мікроглії в нейропілі;

В – ГІ: нейтрофіли зосереджені по крайовій зоні перигематоми;

С – ІшІ з ГТ:

вогнищеве розташування нейтрофілів у нейропілі.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

При поглибленому аналізі з урахуванням інтенсивності інфільтрату встановлено, що у 1-му періоді переважала виражена інфільтрація нейтрофілами у групі ІшІ та ГІ. У групі ІшІ з ГТ вона хоч і траплялася в цілому частіше, але була помірною. З перебігом інсульту знижувалася як частота, так і інтенсивність нейтрофілів. У 3-му періоді лише в 1-му випадку групи ГІ виявлено виражену інфільтрацію нейтрофілами (рис. 5.16).

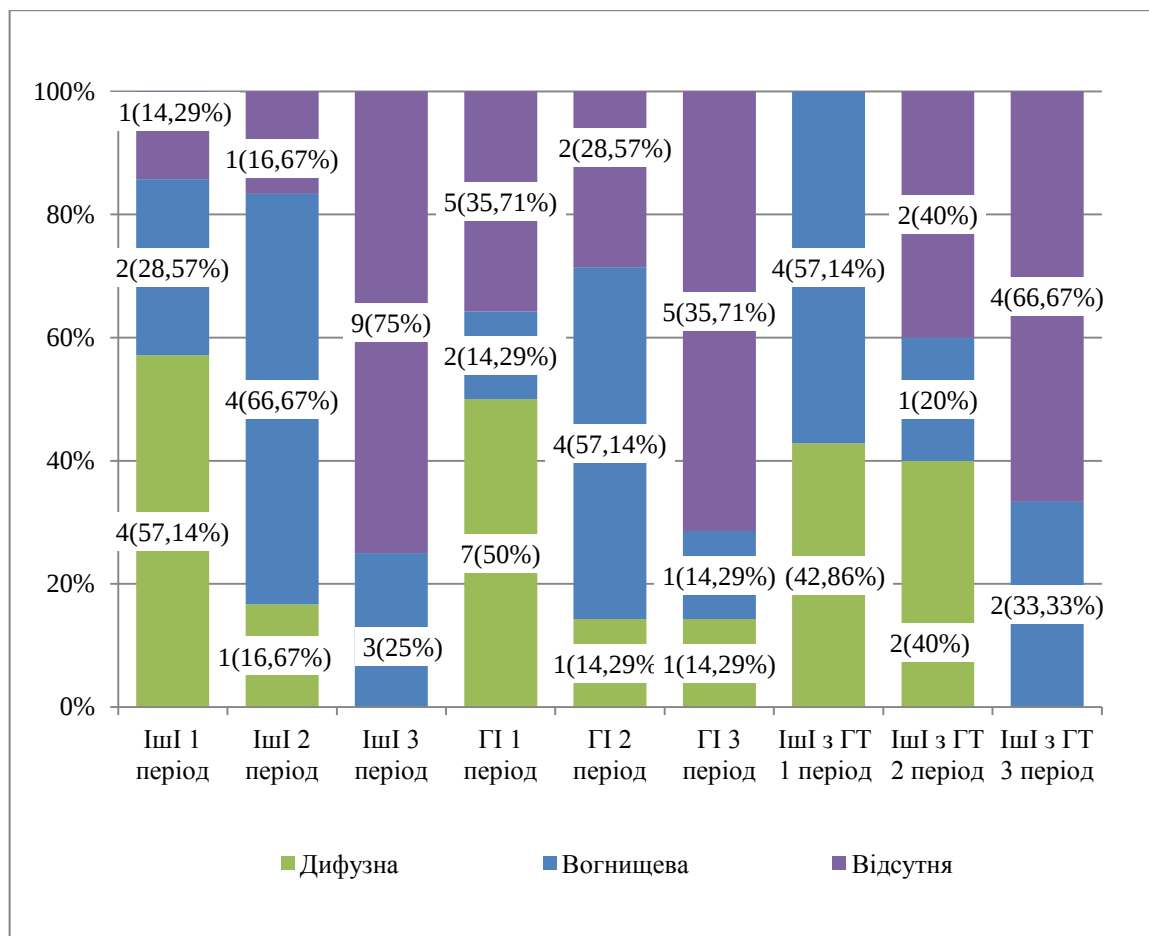


Рисунок 5.16 – Динаміка вираженості нейтрофільного інфільтрату при інсультах різного типу інсульту залежно від періоду захворювання, %

При аналізі методом рангової кореляції за допомогою критерію тау Кендала виявлено істотну обернену кореляцію інтенсивності інфільтрації нейтрофілами з періодом захворювання ($p < 0,05$ для всіх груп; тау Кендала відповідно -0,62, -0,31 і -0,51 для ІшІ, ГІ і ІшІ з ГТ). Багатофакторний аналіз

методом покрокової (forward stepwise) регресії, в який включали окрім періоду, тип інсульту, вік і наявність ЦД, засвідчив, що тривалість після виникнення інсульту була єдиним статистично істотним фактором, який мав обернений зв'язок із інтенсивністю нейтрофільної інфільтрації. Такі результати вказують на те, що при гострому пошкодженні перифокальної зони головного мозку, нейтрофіли у перифокальній зоні першими з'являються та стимулюють міграцію лімфоцитів та макрофагів і впливають на подальший перебіг інсульту. Вказані зміни характерні для всіх типів інсульту незалежно від наявності чи відсутності ЦД (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Кореляція нейтрофільного інфільтрату з періодом інсульту – результат багатофакторного регресійного аналізу. Підсумок регресії $R = 0,523$; $R^2 = 0,2735$; кориговане $R^2 = 0,2522$; $F(2,68) = 12,804$; $p < 0,00002$

Чинники	Стандартизований коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	Нестандартизований коефіцієнт регресії b	Стандартна похибка коефіцієнту b	p
Незалежний член			1,8061	0,6627	0,0082
Ліжкодні згруповані	-0,5097	0,1034	-0,7143	0,1449	<0,0001
Вік	0,1259	0,1034	0,0121	0,0099	0,2270
Тип інсульту	0,0307	0,1061	0,0482	0,1663	0,7730
Наявність ЦД	-0,0364	0,1060	-0,0932	0,2712	0,7320

Окрім лейкоцитів, лімфоцити та макрофаги у значній частині досліджень інфільтрували перифокальну ділянку тканини головного мозку. У 1-му періоді така інфільтрація найчастіше відзначена у групі ІшІ з ГТ (різниця становила $p = 0,02$ порівняно з ГІ), а у групі ІшІ та ГІ дані клітини виявлено менш ніж у половині випадків. Однак, частота інфільтрації лімфоцитами та макрофагами у групі ІшІ і ГІ зростала у 2-му періоді та в 3-му періоді з істотною різницею порівняно з 1-м періодом (0,04 для групи ІшІ і 0,087 для групи ГІ) (рис. 5.17).

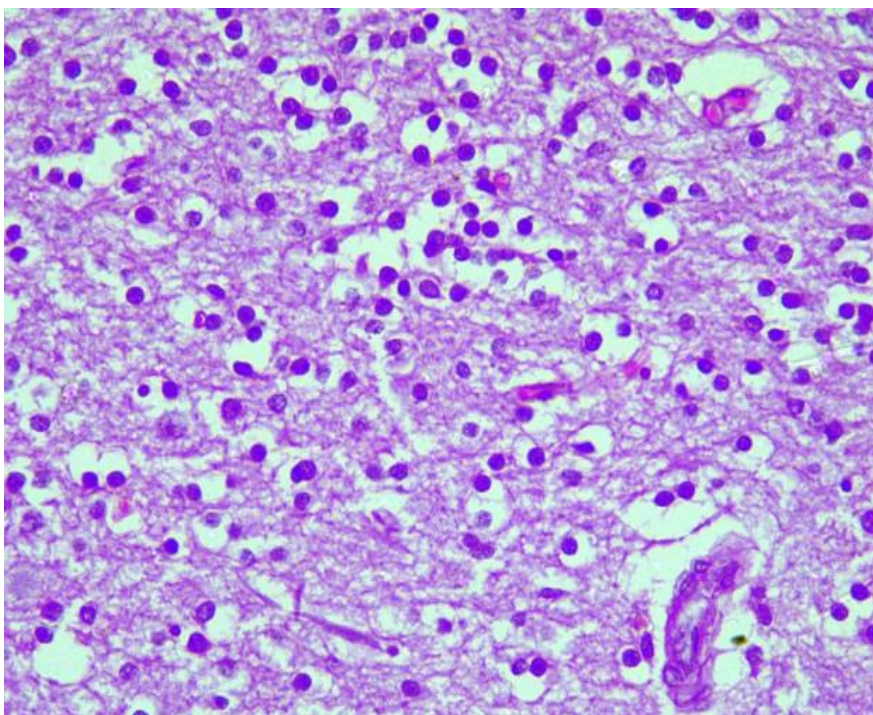


Рисунок 5.17 – ІшІ. Перифокальна зона головного мозку:
значний лімфомакрофагальний інфільтрат
та мікроглія.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

У проведеному аналізі було враховано інтенсивність інфільтрату в перифокальній зоні головного мозку і встановлено, що у 1-му періоді переважав виражений лімфомакрофагальний інфільтрат у групі ГІ, що зумовлений безпосереднім потраплянням даних клітин із кровоносного русла в досліджувану зону з пошкодженої судини. У групі ІшІ вона хоч і траплялася в меншій кількості випадків, але була помірно вираженою. З перебігом інсульту у 2-му та 3-му періодах зростали частота та інтенсивність лімфоцитів і макрофагів. У 3-му періоді лише в одному випадку з кожної групи не виявлено даних клітин, натомість, при ІшІ інтенсивний лімфомакрофагальний інфільтрат спостерігали в 60% випадків, а у групах ГІ та ІшІ з ГТ дані клітини інтенсивно інфільтрували перифокальну зону головного мозку в третині та більше випадків (рис. 5.18).

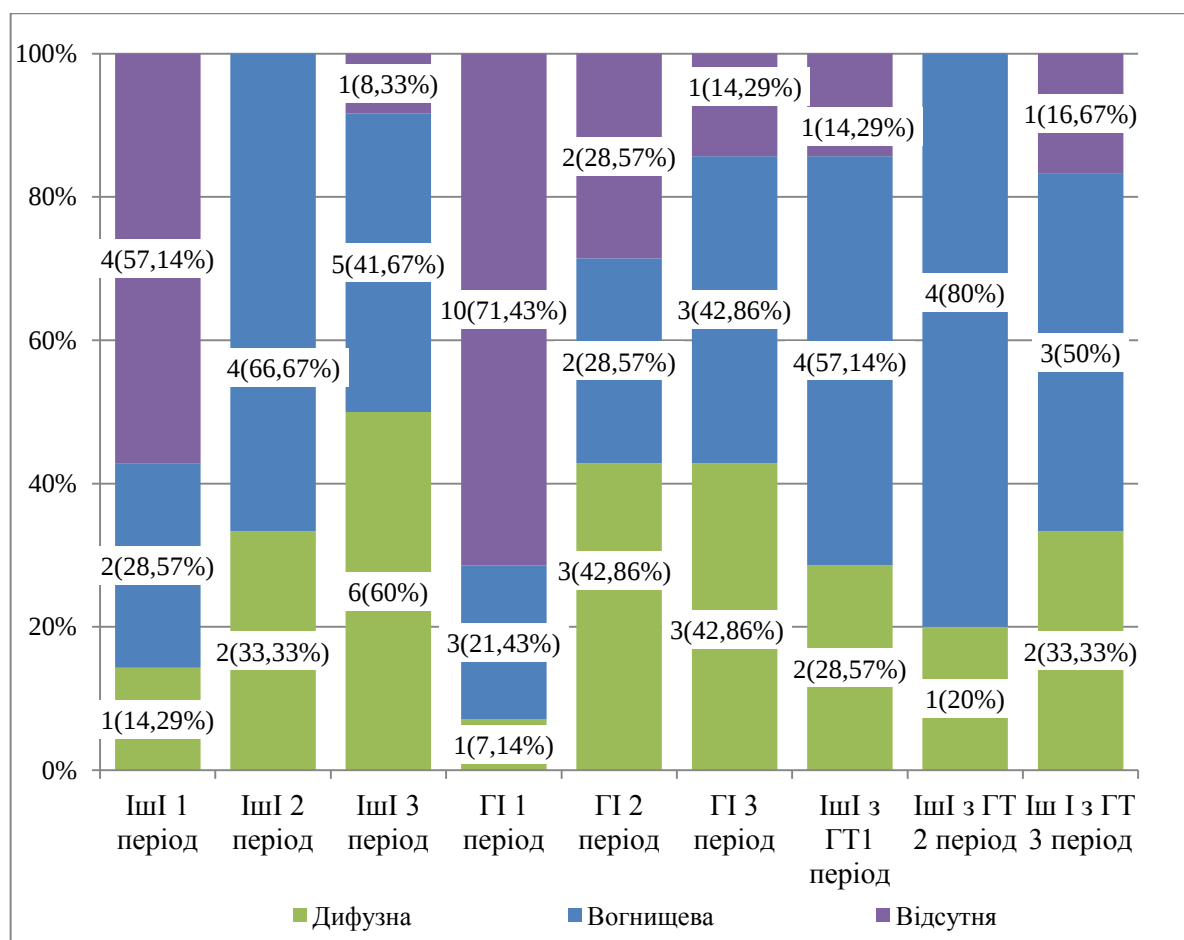


Рисунок 5.18 – Динаміка вираженості лімфомакрофагального інфільтрату при інсультах різного типу, залежно від періоду захворювання, %

При поглибленому аналізі лімфомакрофагального інфільтрату, методом рангової кореляції з допомогою критерію тау Кендала виявили істотну пряму кореляцію інтенсивності лімфомакрофагальної інфільтрації в перифокальній зоні головного мозку з періодом захворювання у групах ІшІ і ГІ ($p < 0,01$ для обох груп), тау Кендала відповідно 0,40 і 0,464 а, у групі ІшІ з ГТ вказаної динаміки не спостерігалось (табл. 5.10). Останнє свідчило, що з перебігом інсульту різного типу, одночасно з альтерацією реактивне запалення перебігало паралельно в часі та рекрутовані лімфоцити і макрофаги приймали участь у процесах репарації перифокальної зони мозку шляхом фагоцитозу й елімінації залишків некротизованої тканини та стимуляції виділення нейротрофічних факторів резидентними клітинами головного мозку.

Таблиця 5.10

Кореляція зв'язку лімфомакрофагального інфільтрату з періодом інсульту – результат багатфакторного регресійного аналізу. Підсумок регресії
 $R=0,3931$; $R^2=0,1545$; кориговане $R^2=0,1296$; $F(2,68)=6,213$; $p<0,0033$

Чинники	Стандартизований коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	Нестандартизований коефіцієнт регресії b	Стандартна похибка коефіцієнту b	p
Незалежний член			-0,3209	0,6916	0,6441
Ліжкодні згруповані	0,3738	0,1115	0,5068	0,1512	0,0013
Вік	0,1156	0,1115	0,0107	0,0104	0,3036
Тип інсульту	0,0146	0,1145	0,0221	0,1736	0,8990
ЦД	-0,0370	0,1144	-0,0915	0,2831	0,7470

5.3 Порівняння реактивного астрогліозу та ангіогенезу у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу

Після виникнення інсульту астроцити є одними з перших клітин головного мозку, які зазнавали спочатку зворотніх, а в подальшому і незворотніх змін. Зворотні зміни астроцитів спостерігали у вигляді збільшеної, вакуолізованої, напівпрозорої цитоплазми. У пізні терміни найгострішого (1-го) періоду з'являлись поодинокі астроцити з незворотніми змінами, що мали значно збільшеною цитоплазмою та відтиснутим на периферію ядром, так звані гемістоцити (гемістоцитарні астроцити).

Найбільшу кількість випадків, у яких виявлені гемістоцитарні астроцити у 1-му періоді у групі ІшІ. При ІшІ активовані астроцити виявлені у 85,71% випадків на противагу 14,29% в групі ГІ та ІшІ з ГТ ($p<0,05$). У 2-му періоді відзначено зростання частоти виявлення гемістоцитів майже в усіх випадках ГІ та в усіх випадках у групі ІшІ з ГТ (динаміка істотна $P_{1-2}<0,05$ як для групи ГІ, так і для групи ІшІ з ГТ). Такі ж зміни були виявлені і в 3-му періоді захворювання. У групі ІшІ дані клітини також виявили в усіх випадках як у 2-му, так і в 3-му періоді без істотної динаміки (табл. 5.11; рис. 5.19 – А, В, С, D).

Таблиця 5.11

Патоморфологічні зміни процесів репарації та ангіогенезу в перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу в різні періоди розвитку інсульту, абс. ч. (%)

Критерій / період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці
<i>Реактивний астрогліоз</i>				
1-й період	6 (85,71%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,029 ні* ні
2-й період	6 (100%)	6 (85,71%)	5 (100%)	
3-й період	12 (100%)	6 (85,71%)	6 (100%)	
<i>Гліальні рубці</i>				
1-й період	1 (14,29%)	2 (14,29%)	5 (71,43%)	p ₁₋₃ =0,051** p ₂₋₃ =0,017 ні p ₁₋₂ =0,049** p ₁₋₃ =0,009
2-й період	1 (16,67%)	2 (28,57%)	3 (60%)	
3-й період	3 (25%)	3 (42,85%)	6 (100%)	
<i>Ангіогенез</i>				
1-й період	2 (28,57%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	ні
2-й період	5 (83,33%)	3 (42,85%)	3 (60%)	ні
3-й період	11 (91,67%)	6 (85,71%)	6 (100%)	ні

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; **різниця погранична (розрахунок проведено за одностороннім точним критерієм Фішера)

Докладний аналіз виявлення залежності інтенсивності гемістоцитарних астроцитів від періоду захворювання в перифокальній зоні головного мозку засвідчив істотне збільшення не лише частоти випадків із гемістоцитами, але і їх вираженості при всіх типах інсульту (див. рис. 5.20). Оцінка проводилася з допомогою непараметричної (рангової) кореляції з допомогою критерію тау Кендала, при якій однією змінною був ступінь інтенсивності гемістоцитів, а другою – період захворювання. Для «чистоти» оцінки динаміки ступеня інтенсивності наявності (а не лише факту його наявності або відсутності) проводилася також оцінка у підгрупі з вилученням випадків без гемістоцитарних астроцитів (див. табл. 5.12).

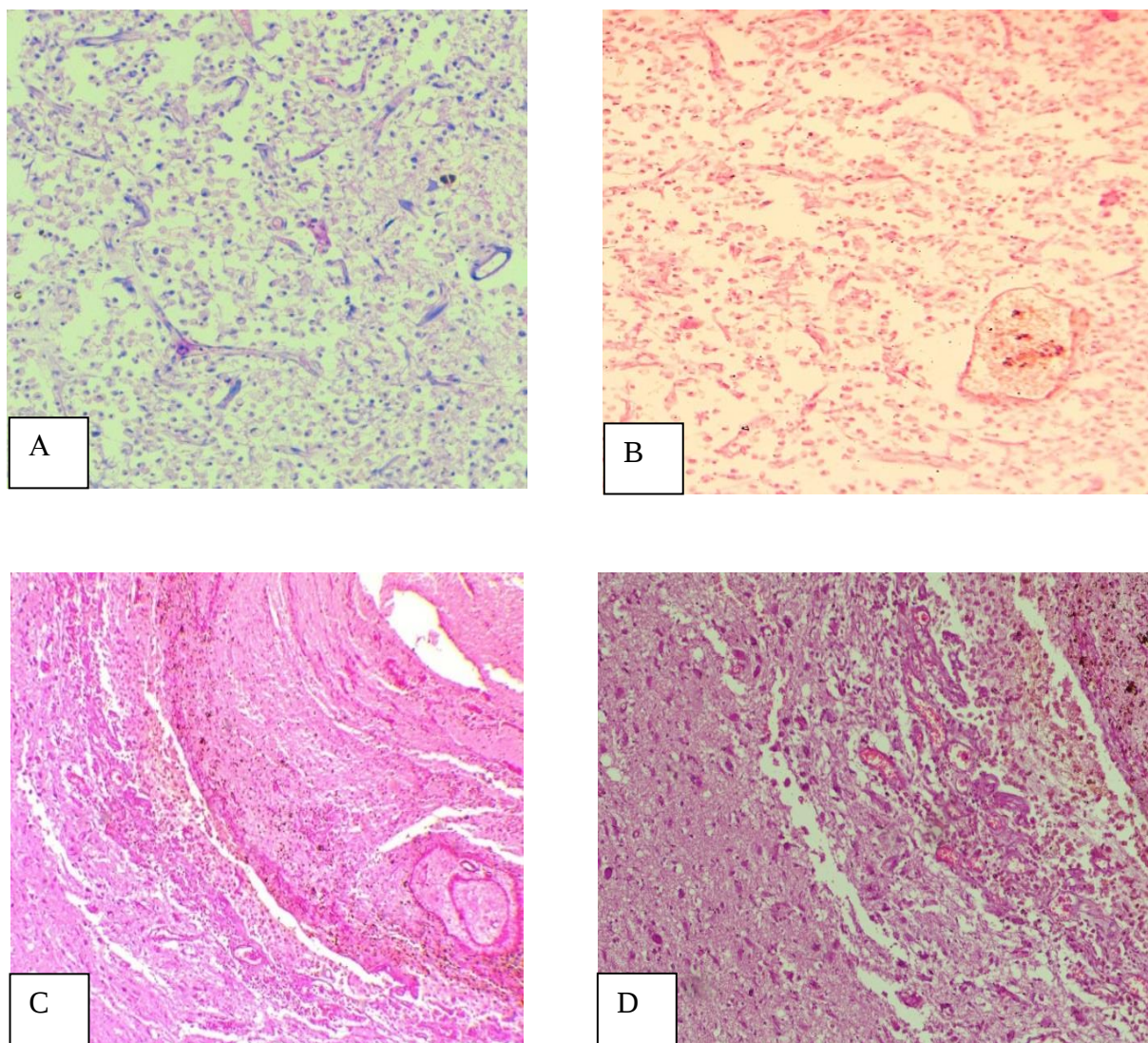


Рисунок 5.19 – Репрезентативні зміни перифокальної тканини головного мозку при інсультах різного типу:

А – ІшІ: гемістоцитарні астроцити, тонкостінні капіляри;

В – ІшІ з ГТ: гемістоцити, значна кількість новостворених капілярів.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400;

С – ГІ: гемістоцитарні астроцити, неоангіогенез, лімфоцити та мікроглія з формуванням гліомезодермальної капсули.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100.

Д – ГІ значна капілярна сітка з еритроцитами, лімфоцитарний інфільтрат, гемістоцити, гемосидерофаги по периметру гематоми.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

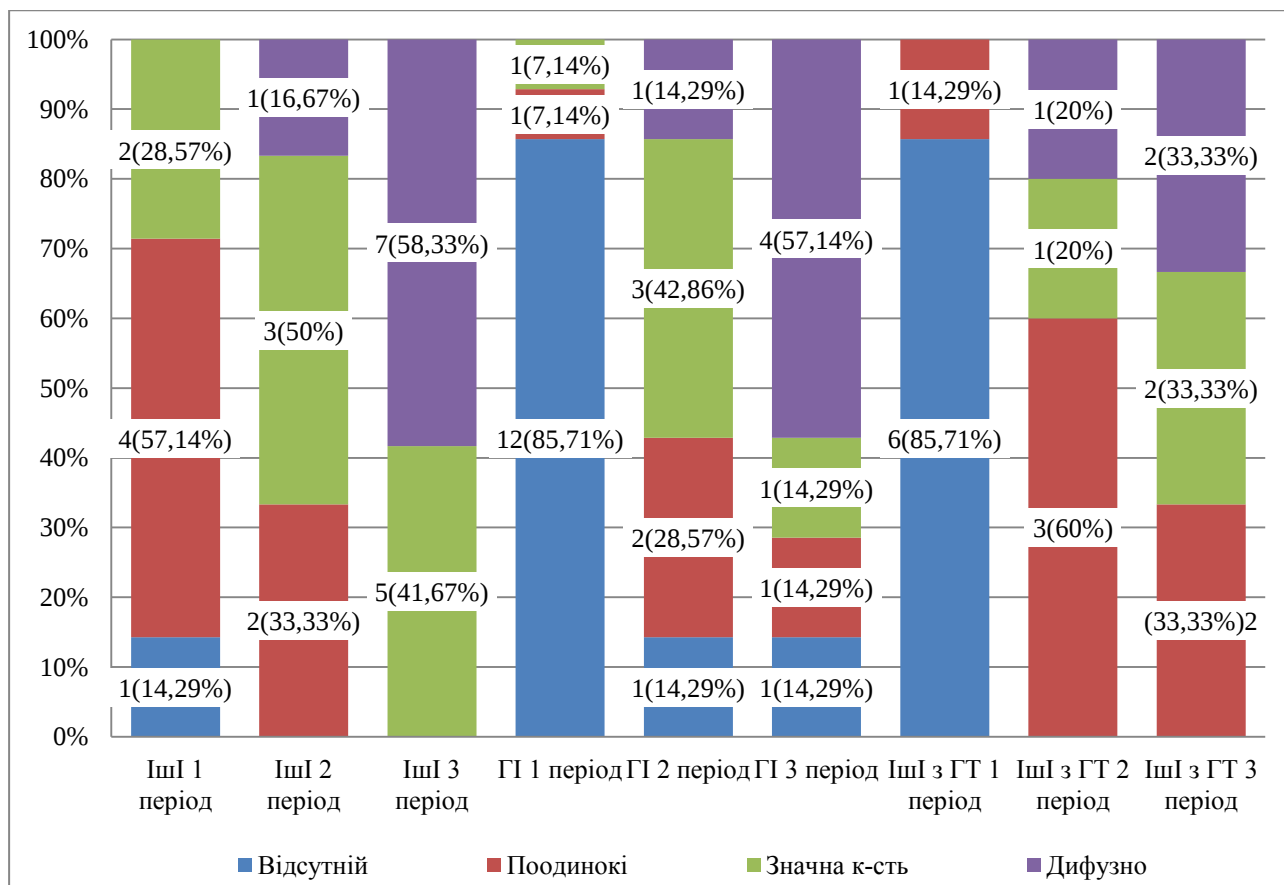


Рисунок 5.20 – Інтенсивність реактивного астрогліозу при інсультах різного типу залежно від періоду захворювання, %

Таблиця 5.12

Кореляція ступеня реактивного астрогліозу перифокальної тканини головного мозку з періодом інсульту

Групи	Усі випадки (n=71)		З вилученням випадків без геміоцитів (n=17)	
	Коефіцієнт кореляції тау Кендала	p	Коефіцієнт кореляції тау Кендала	p
IshI	0,654	<0,001	0,631	<0,001
ГІ	0,664	<0,001	0,448	0,025
IshI з ГТ	0,715	<0,001	0,326	0,140

Отже, отримані результати дослідження вказують, що при всіх типах інсульту в міру збільшення періоду активність репарації зростала також і за рахунок реактивних змін астроцитів.

Для визначення інтенсивності процесів репарації в перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу використовували маркер експресії астроцитів – гліальний кислий протеїн (GFAP), який нагромаджувався в цитоплазмі даних клітин і демонстрував активність реактивного астрогліозу в різні періоди від початку інсульту. При порівнянні площі виявлення GFAP+ астроцитів між усіма групами інсультів статистично значущої різниці не було виявлено (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Площа виявлення GFAP+ астроцитів у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу*, абс. ч. (%)

Площа виявлення GFAP+ астроцитів	Ішемічний інсульт (n=7)	Геморагічний інсульт (n=8)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=6)
0-30%	2 (28,57%)	2 (25%)	2 (33,33%)
31-60%	3 (42,86%)	5 (62,50%)	4 (66,67%)
>61%	2 (28,57%)	1 (12,50%)	0

Примітка. * Істотної відмінності між групами не виявлено ($p > 0,1$ для всіх пар порівнянь критерій Манн-Вітні)

При виявленні GFAP+ астроцитів із площею поширення до 30% GFAP+ астроцити концентрувались у крайовій зоні навколо ядра некрозу та навколо судин, або поодинокими клітинами в нейропілі при ІшІ та ІшІ з ГТ. Водночас при ГІ GFAP+ астроцити скупчувались у тканині мозку по краю гематоми. Таких випадків була відносна меншість – 6 (28,6%, 25-33% залежно від групи). Натомість, найчастіше у всіх групах траплялися випадки, при яких GFAP+ клітини займали 31-60% площі: 12 (57,1%), а у групах ГІ і ІшІ з ГТ їх була переважна більшість (відповідно 62,5% і 66,7%). У частині випадків GFAP+ астроцити поширювались від крайової зони та розміщувались дифузно в нейропілі займаючи понад 61% площі у 2-х (28,57%) випадках у групі ІшІ і у 1-му (12,50%) випадку у групі ГІ (рис. 5.21).

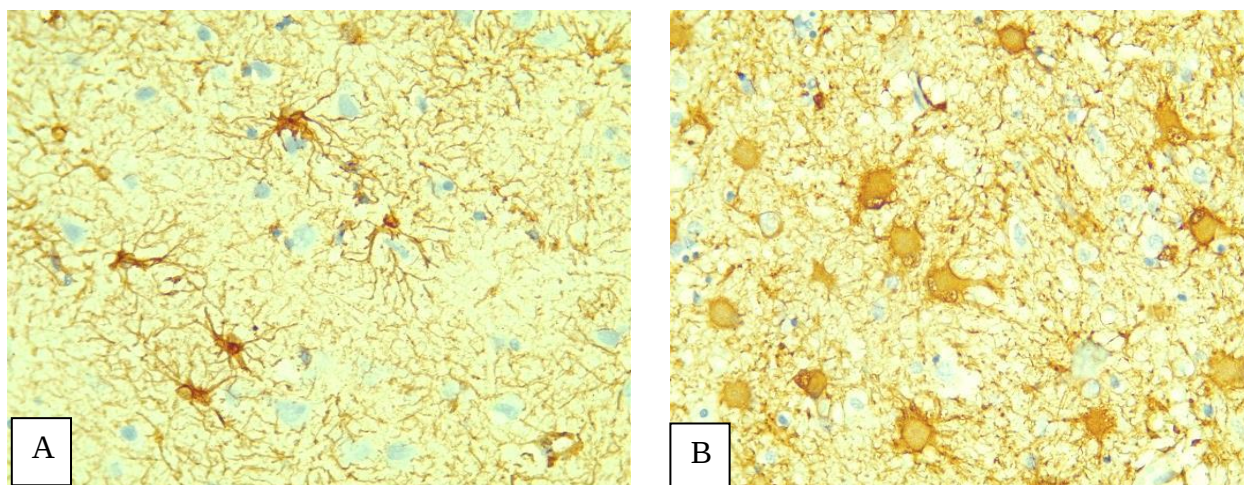


Рисунок 5.21 – Репрезентативні зміни в перифокальній тканині
головного мозку при інсультах різного типу

з визначенням інтенсивності експресії GFAP+ астоцитів.

Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами
до гліального кислого протеїну (Thermo scientific):

А – ІшІ з ГТ: поодинокі GFAP+ астроцити;

В – ІшІ: значна кількість GFAP+ астроцитів.

Збільшення гематоксиліном та еозином, x400

При дослідженні наявності та площі поширення GFAP+ астроцитів у перифокальній зоні головного мозку у часовому аспекті засвідчено чітке зростання ступеня експресії GFAP+ клітин з перебігом захворювання при всіх типах інсультів тау Кендала 0,774; $p < 0,001$ (рис. 5.22). У 1-му періоді GFAP+ астроцити переважно локалізувались навколо крайової зони (до 30% площі) (31-60% – лише 1 випадок). У 2-му періоді в усіх випадках вони займали від 31 до 60% площі, а у 3-му – у більше ніж третій частині досліджуваних випадків (37,50%) експресовані астроцити займали >61% від перифокальної ділянки мозку, а в решті – 2/3 випадків від 31 до 60% площі даної зони. Отримані результати вказували на те, що інтенсивність поширення GFAP+ астроцитів із перебігом захворювання зростала при всіх типах інсульту.

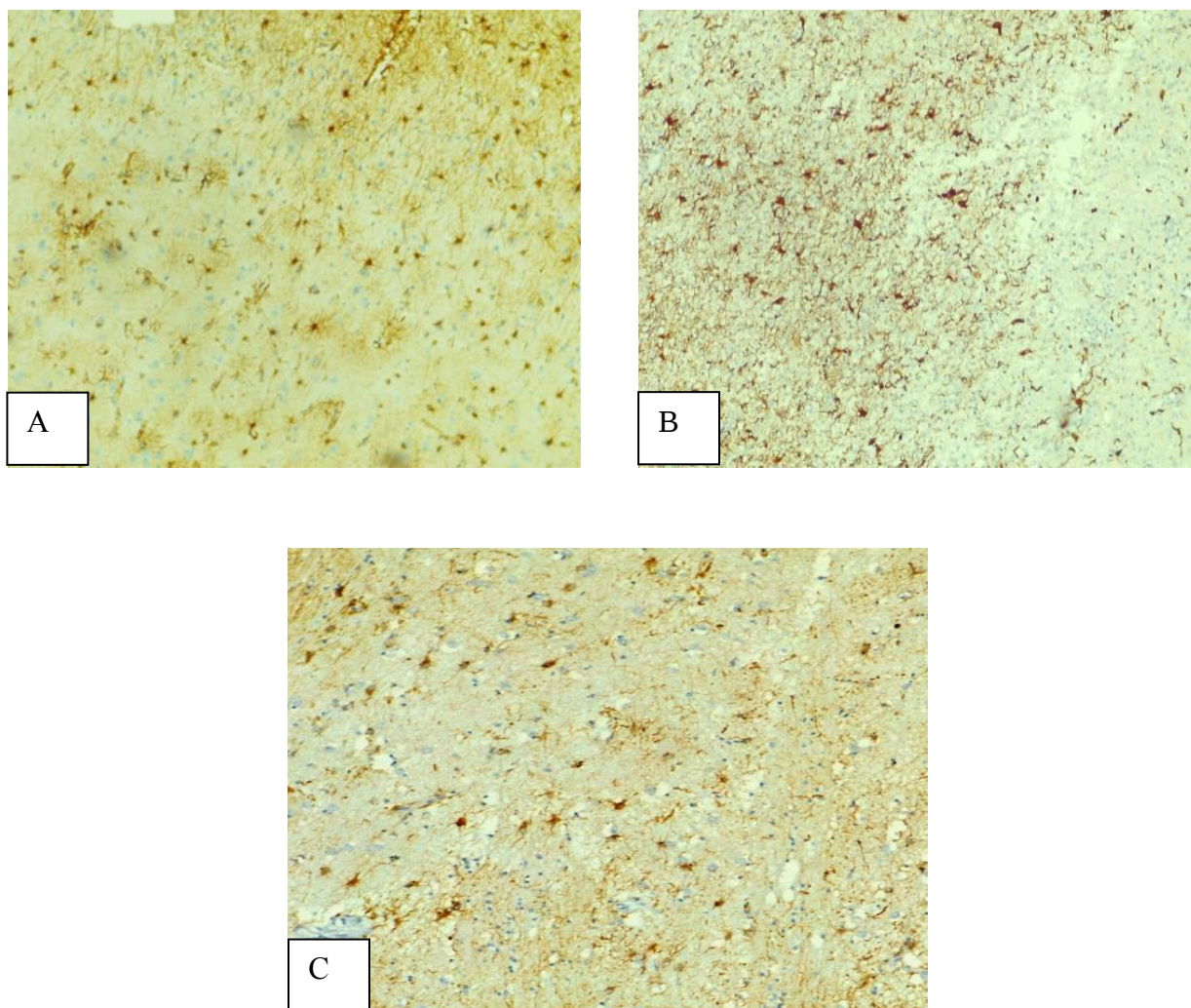


Рисунок 5.22 – Репрезентативні зміни в перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу з визначенням інтенсивності експресії GFAP+ астоцитів. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до гліального кислого протеїну («Dako Cytomation», Данія):
 А – ІшІ: GFAP+ астроцити з дифузним розташуванням;
 В – ГІ: GFAP+ астроцити розташовані навколо гематоми;
 С – ІшІ з ГТ: GFAP+ астроцити з дифузним розташуванням. Збільшення, x400

Гліальні рубці виявляли в усіх групах дослідження, однак з різною частотою (табл. 5.10). Найбільша кількість випадків із наявністю гліозу виявлена у групі ІшІ з ГТ. Дану ознаку у 1-му періоді можна трактувати як поєднання хронічної ішемії головного мозку, так і апоптозу та

фізіологічного процесу старіння мозку, який підтверджувався переважним розташуванням гліальних рубців за ізоморфним типом. Такі зміни спостерігалися у 1-му періоді у групі ІшІ з ГТ – у 71,43% випадків, порівняно з обома іншими групами. У 2-му періоді гліоз як у просторах Вірхова-Робена, так і дифузно в нейропілі виявляли у 60% випадків у групі ІшІ з ГТ у групах ІшІ та ГІ виявили від 16,7% (у групі ІшІ) до 28,57% (у групі ГІ). У 3-му періоді дану ознаку спостерігали в усіх випадках групи ІшІ з ГТ також з істотною різницею з групою ІшІ (рис. 5.23 – А, В) та ГІ, у яких частота виявлення гліозу не сягала і половини.

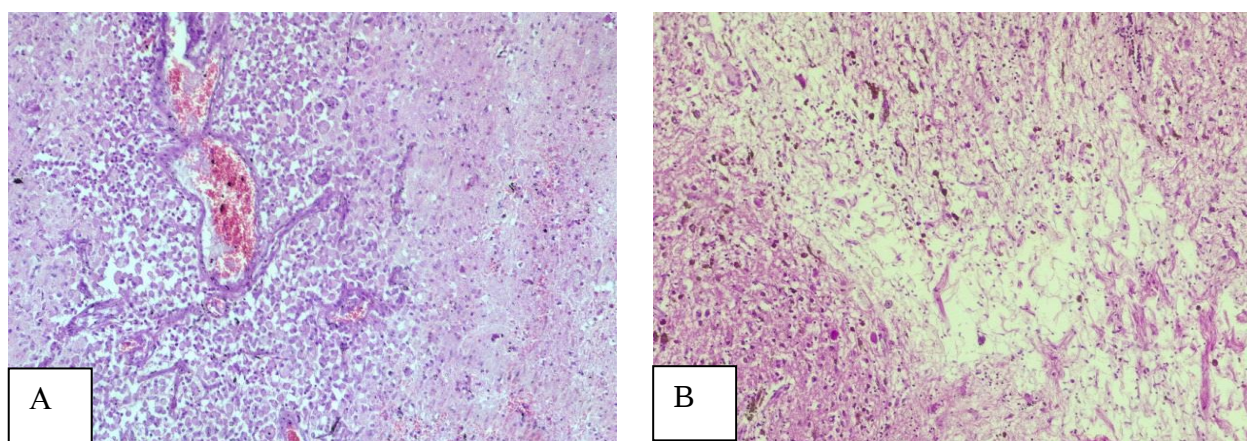


Рисунок 5.23 – репрезентативні зміни перифокальної тканини головного мозку

А – ІшІ з ГТ: формування гліального рубця за анізоморфним типом, гемістоцити, новостворені капіляри, артеріола зі склерозом стінки, в просвіті еритроцити.

В – ІшІ: сформований гліальний рубець за анізоморфним типом із товстостінними новоствореними капілярами, мікроглією, гемосидерофагами, «червоними» нейронами
Забарвлення гематоксилином і еозином, х400

При поглибленому аналізі між ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ методом рангової кореляції за Кендалом було засвідчено зростання інтенсивності виявлення гліальних рубців у перифокальній зоні головного мозку при збільшенні періоду

захворювання у групі ІшІ з ГТ: тау Кендала 0,438 ($p=0,011$) при включенні випадків із гліозом і 0,471 ($p=0,018$) при вилученні випадків із гліозом та поглибленим аналізом за методом рангової кореляції за Кендалом і у групі ГІ (лише за умови включення в аналіз випадків без гліозу тау Кендала 0,269; $p=0,044$) (рис. 5.24). У перифокальній зоні головного мозку при ІшІ не встановлено корелятивних зв'язків між інтенсивністю виявлення даної ознаки та періодом захворювання.

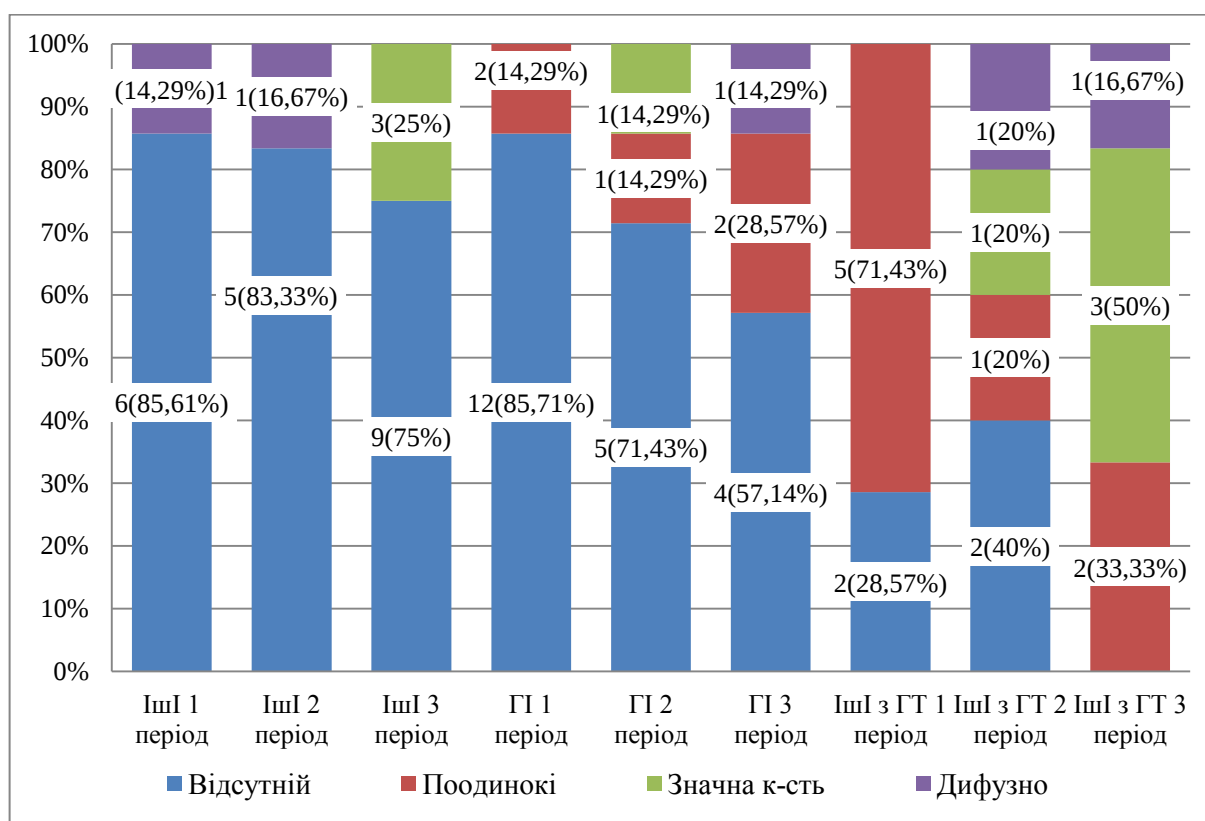


Рисунок 5.24 – Ступінь вираженості гліальних рубців при інсультах різного типу залежно від періоду захворювання, %

Процеси загоєння з формуванням капілярної сітки (початковий – із поодинокими проліферуючими тонкостінними капілярами, помірний – із слабовираженою капілярною сіткою заповненою еритроцитами та виражений – із густою товстостінною капілярною сіткою і з частково облітерованими просвітами) мікроскопово, виявляли у всіх групах дослідження. З перебігом

інсульту частота виявлення новостворених капілярів зростала в усіх трьох групах. У 1-му періоді ранній ангиогенез спостерігався у поодиноких випадках у кожній із груп дослідження, натомість, у 2-му періоді тонкостінні капіляри виявлялися більш, ніж у половині випадків у групах ІшІ та ІшІ з ГТ – відповідно у 83,3% та у 60% випадків (істотна різниця $p_{1-2}=0,0775$ для ІшІ), а у групі ГІ капілярна сітка спостерігалась у 42,85% випадків. У 3-му періоді у більшості випадків у всіх групах ($p_{1-3}<0,01$ для всіх трьох груп дослідження) виявлено найбільш інтенсивний ангиогенез у вигляді густої судинної сітки заповненої свіжими еритроцитами.

При оцінці неоангиогенезу з урахуванням його вираженості відзначено зростання з часом не лише кількості випадків із новоствореними капілярами, але і його інтенсивності – істотна пряма кореляція вираженості з періодом захворювання – тау Кендала 0,543 для ІшІ: 0,566 для ГІ і 0,598 для ІшІ з ГТ ($p<0,001$ для всіх груп дослідження). Початковий ангиогенез у всіх трьох групах дослідження виявляли ще у 1-му періоді захворювання. Помірно виражений ангиогенез виявлено у групі ІшІ в одному випадку також у 1-му періоді, а у 2-му періоді – і в групі ГІ та ІшІ з ГТ. Виражений ангиогенез найшвидше було виявлено у групі ІшІ – у 2-му періоді, де у 3-му періоді його відсоток зростав. Також, густу сітку утворену з новостворених капілярів виявлено і у групі ІшІ з ГТ. Найактивніша проліферація капілярів спостерігалась у групі ІшІ із статистичнозначущою відмінністю з групою ГІ у 3-му періоді захворювання ($p=0,017$). Такі зміни можна пояснити відсутністю механічного впливу гематоми, а також впливу продуктів розпаду еритроцитів на перифокальну зону головного мозку як при ГІ, які сповільнюють фагоцитарну активність і трансформацію в гемістоцити астроцитів (рис. 5.25).

Для визначення інтенсивності ангиогенезу в перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу використали маркер моноклонального попередника ендотеліальних клітин CD34+. Ангиогенез із експресованими CD34+ клітинами виявляли у більшості випадків при інсультах усіх типів (табл. 5.14).

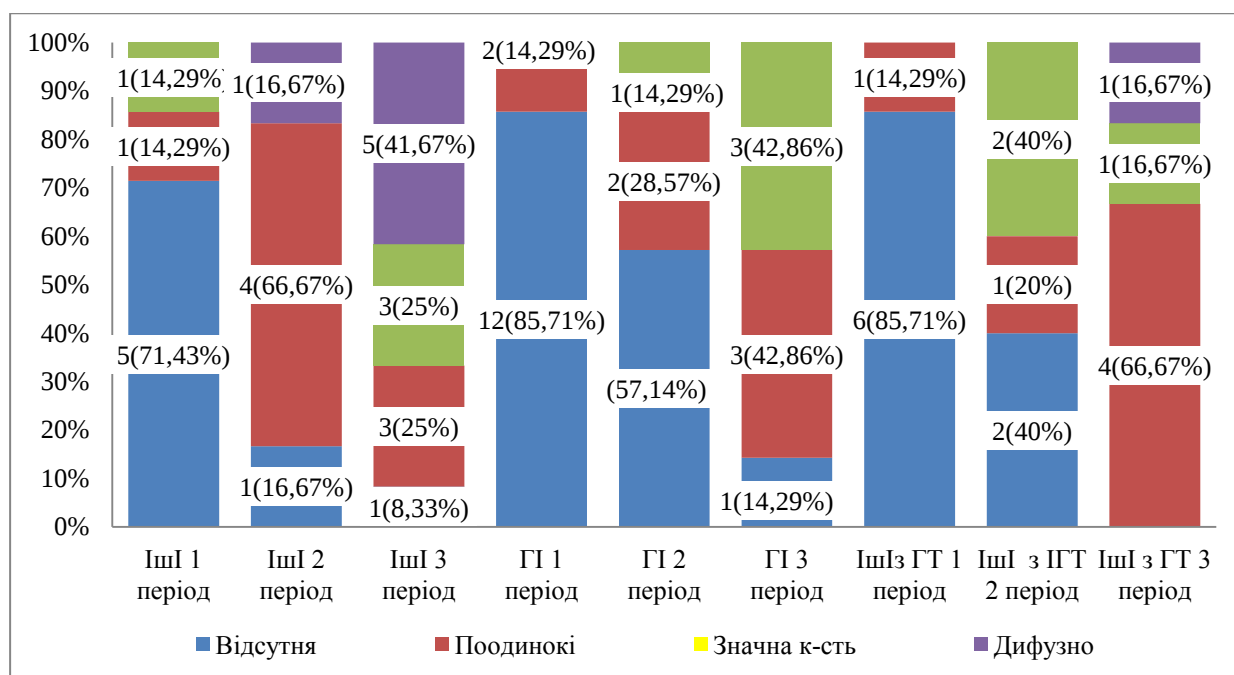


Рисунок 5.25 – Ступінь вираженості ангіогенезу при інсультах різного типу залежно від періоду захворювання, %

Таблиця 5.14

Площа виявлення CD34+ клітин при ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ у перифокальній зоні головного мозку*

Площа виявлення CD34+клітин	ІшІ (n=7)	ГІ (n=8)	ІшІ з ГТ (n=6)
До 30%	2 (28,57%)	5 (62,50%)	3 (50%)
31-60%	3 (42,86%)	3 (37,50%)	3 (50%)
>61%	2 (28,57%)	0	0

Примітка. * Істотної відмінності між групами не виявлено ($p > 0,1$ для всіх пар порівнянь критерій Манн-Вітні)

При порівнянні вираженості ступеня поширення CD34+ моноклональних попередників ендотеліоцитів між ІшІ, ГІ та ІшІ з ГТ статистично значущої різниці виявлено не було. Інтенсивну судинну сітку в перифокальній зоні головного мозку з CD34+ клітин та площею поширення >61% встановили лише у групі ІшІ – 28,6%. Також, встановлено пограничну значущість при порівнянні площі виявлення CD 34+ клітин із сумою інших двох груп – ГІ та ІшІ з ГТ ($p=0,1$) (рис. 5.26).

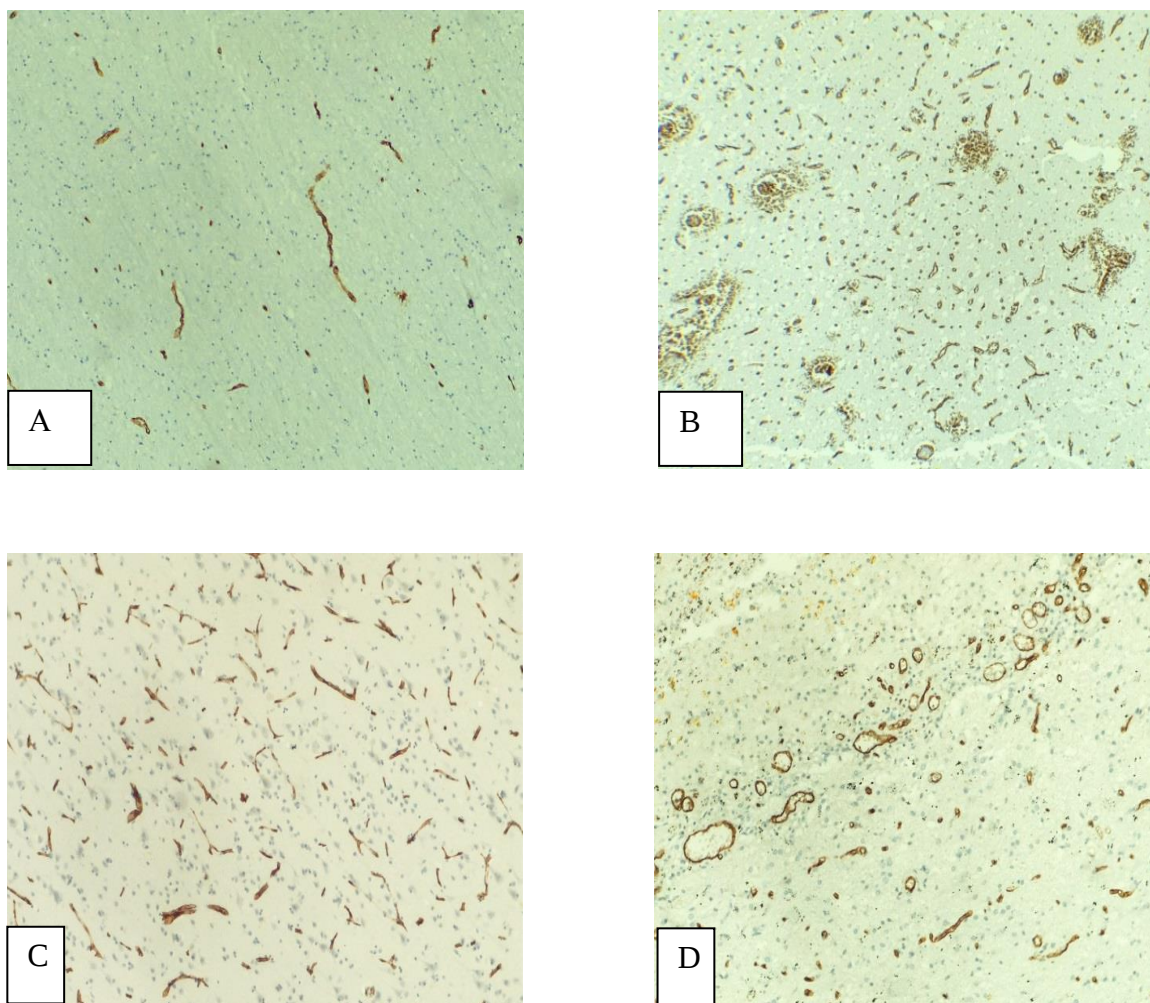


Рисунок 5.26 – Репрезентативні зміни в перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу з визначенням інтенсивності ангіогенезу з використанням маркера попередника стовбурових ендотеліальних клітин – CD34, Moa-HuCD34 ClassII, CloneQBEnd 10 («Dako Cytomation», Данія):
 А – ІшІ поодинокі новостворені CD34+ капіляри в перифокальній зоні мозку;
 В – ІшІ з ГТ: CD34+судини навколо вторинних крововиливів;
 С – ІшІ: дифузне розташування CD34+ клітинами;
 D – ГІ: значна кількість CD34+ судин розташованих у крайовій зоні навколо гематоми. Збільшення, x400

У 1-му періоді у перифокальній зоні головного мозку площа, яку займали CD34+ клітини у більшості випадків не перевищувала 30% усієї критичної зони – 6 (85,71%). У 1 (14,29%) випадку площа виявлення CD34+ клітин становила

31-60%. У 2-му періоді CD34+ клітини формували новостворені тонкостінні капіляри більш ніж у половині випадків – у 4-му (66,67%) поширювались на 31-60% перифокальної зони. У 3-му періоді інтенсивність ангиогенезу зростала: у половині випадків CD34+ клітини виявляли на площі 31-60%, а ще у 2-х (25%) вони займали >61% перифокальної зони, лише у четвертій частині в усіх випадках 3-го періоду площа виявлення CD34+ клітин не перевищувала 30% досліджуваної зони головного мозку. Таким чином, із прогресуванням захворювання кількість випадків із більшою площею виявлення CD34+ клітин закономірно зростала (тау Кендала 0,512; $p=0,001$) і найбільш активний неоангіогенез виявлявся у групі ІшІ.

Судини МЦР у перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу зазнавали змін у вигляді склерозу, гіалінозу та некрозу. З урахуванням того, що в усіх випадках той чи інший процес був основою для виникнення інсульту, проте ці процеси могли в різній мірі комбінуватися у одному випадку, ми для полегшення інтерпретації класифікували випадки за переважанням однієї з ознак.

Склероз судин МЦР у групі ІшІ у 1-му періоді спостерігався майже в половині випадків, що було частіше, порівняно з групою ГІ та ІшІ з ГТ (різниця погранично значуща при порівнянні групи ІшІ і ГІ, але стає значущою при протиставленні ІшІ до груп ГІ та ІшІ з ГТ, $p=0,043$). У 2-му періоді склероз судин виявляли у більшості випадків у групі ІшІ, натомість у групі ГІ та ІшІ з ГТ переважали зміни судин МЦР у вигляді гіалінозу. Такі ж зміни спостерігали у 3-му періоді, у якому частота склерозу судин МЦР у групі ІшІ була істотно більшою в порівнянні з об'єднаними групами ГІ та ІшІ з ГТ, в яких також переважав гіаліноз судин МЦР ($p=0,047$). Якщо розглядати групи без періоду смерті, то можна відзначити істотно вищу частоту виявлення судин МЦР зі склерозом стінки у групі ІшІ порівняно з двома іншими – 72% проти 25% і 27,78% ($p<0,01$ для обох порівнянь).

Оскільки склероз і гіаліноз судин МЦР – це хронічні зміни, що були фоном для розвитку інсульту, то порівнювати групи в контексті часу смерті,

на нашу думку, потрібно не у плані динаміки змін після настання інсульту, а з погляду потенційної тривалості виживання пацієнтів із інсультом на різному тлі судинних уражень. Вірогідно, останнє екстраполювати на ймовірність виживання після інсульту в цілому.

У групі ІшІ нами не виявлено істотної динаміки співвідношення цих феноменів у часовому вимірі – у всіх періодах переважав склероз судин МЦР.

При ГІ переважали зміни у вигляді гіалінозу, склероз дещо частіше виявлявся у 2-му і 3-му періодах, теж без істотної динаміки. Така картина характерна і у групі ІшІ з ГТ.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна було стверджувати лише про слабовиражену тенденцію до тривалішого виживання пацієнтів із інсультом на тлі склерозу судин МЦР, порівняно з їх змінами у вигляді гіалінозу. Однак, при застосуванні складнішої методики багатофакторного дискримінантного аналізу, при якій незалежними змінними є тип інсульту та переважний характер ураження судин, а залежною – час смерті, підтверджується думка, що незалежним предиктором тривалості виживання є саме характер ураження судин (переважання склерозу), а не тип інсульту (парціальна лямбда Вілкса 0,920; $p=0,058$). Отже, окрім змін судин макроциркуляторного русла характер ураження судин МЦР впливає на тривалість постінсультного виживання.

Гострі зміни судин МЦР русла у вигляді фібриноїдного некрозу спостерігали в поодиноких випадках як у 1-му періоді, так і у 3-му періоді лише у групі ГІ та ІшІ з ГТ. Гостре пошкодження судин МЦР при ІшІ не виявлено в жодному з періодів захворювання. В усіх випадках, у яких розвинувся некроз, МЦР виявлені основні хронічні зміни судин у вигляді гіалінозу (табл. 5.15).

Зміни судин МЦР у вигляді фібриноїдного некрозу, склерозу та гіалінозу супроводжувались і змінами в навколосудинному просторі. Так, у перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу внаслідок підвищеної проникності стінок судин розвивався периваскулярний набряк нейропілю та крововиливу (рис. 5.27 – А, В).

Таблиця 5.15

Зміни стінки судин мікроциркуляторного русла головного мозку
при інсультах різного типу у певні періоди захворювання, абс. ч. (%)

Критерій / період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці між групами
1-й період				
Склероз	4 (57,14%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	p ₁₋₂ =0,064**
Гіаліноз	3 (42,86%)	12 (85,71%)	6 (85,71%)	
Некроз	0	2 (14,29%)	1 (14,29%)	ні*
2-й період				
Склероз	5 (83,33%)	3 (42,86%)	2 (40%)	ні
Гіаліноз	1 (16,67%)	4 (57,14%)	3 (60%)	
Некроз	0	0	0	-
3-й період				
Склероз	9 (75%)	2 (28,57%)	2 (33,33%)	p ₁₋₂ =0,067**
Гіаліноз	3 (25%)	5 (71,43%)	4 (66,67%)	
Некроз	0	1 (14,28%)	1 (16,67%)	ні

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; **різниця погранична (розрахунок проведено за одностороннім точним критерієм Фішера)

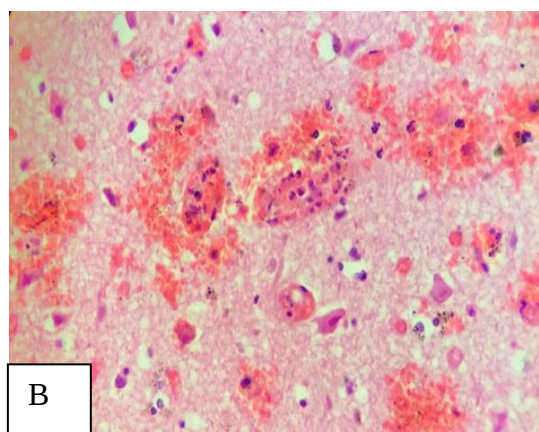
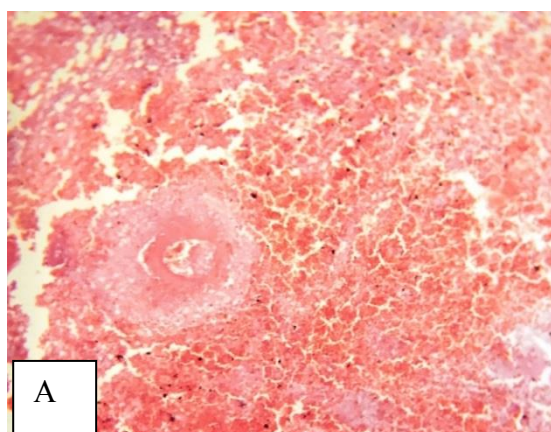


Рисунок 5.27 – Перифокальна зона головного мозку:

А – ГІ: стінка артеріоли з трансмуральним фібриноїдним некрозом,
масивний крововилив у перифокальну тканину мозку.

В – ІшІ з ГТ: навколосудинні геморагії,
«червоні» нейрони, збережені нейрони, мікроглія.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Крововиливи в перифокальній зоні головного мозку були мікроскопово діагностовані при всіх типах інсульту в усі періоди захворювання. Однак, статистично обґрунтована достовірна різниця $p_{1-2}=0,026$ у 1-му періоді та $p_{1-2}=0,017$ і в 3-му періоді спостерігалась між групою ІшІ та ГІ. У групі ІшІ з ГТ навколосудинні геморагії спостерігали в усіх періодах, що свідчить про реперфузію у судинах МЦР (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Динаміка крововиливів у навколосудинні простори перифокальної зони
головного мозку при інсультах різного типу, абс. ч. (%)

Критерій / період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці між групами
Крововиливи				
1-й період	4 (57,14%)	14 (100%)	6 (100%)	$p_{1-2}=0,026$ $p_{1-3}= \text{ні}^*$ $p_{2-3}= \text{ні}$
2-й період	4 (67,67%)	7 (100%)	5 (100%)	$p_{1-2}= \text{ні}$ $p_{1-3}= \text{ні}$ $p_{2-3}= \text{ні}$
3-й період	5 (41,66%)	7 (100%)	6 (100%)	$p_{1-2}=0,017$ $p_{1-3}= \text{ні}$ $p_{2-3}= \text{ні}$
Статистична значущість різниці між періодами	ні*	ні*	ні*	

Примітка. * Ні – відмінність неістотна (розрахунок проведено за одностороннім критерієм Манн-Вітні)

При докладнішому вивченні величини крововиливів (дрібні – займали до 15% площі зрізу, великі – займали більше 15% площі зрізу) та продукту деградації еритроцитів – гемосидерину, в певні часові проміжки істотна різниця виявлення великих розмірів крововиливів ($p_{1-2}=0,055$) і погранично значуща ($p_{1-3}=0,096$) різниця, спостерігалась між групою ІшІ та групами ГІ і ІшІ з ГТ у 1-му періоді інсульту. Також, з 1-го по 2-й період у всіх групах відмічено зростання кількості випадків із крововиливами великих розмірів. Кількість

випадків із гемосидерином у крововиливах поступово збільшувалась у кожній із груп та в 3-му періоді істотно переважала ($p_{1-2}=0,014$ та $p_{1-3}=0,022$) у групі ГІ та ІшІ з ГТ порівняно з групою ІшІ (табл. 5.17)

Таблиця 5.17

Динаміка величини крововиливів на наявність гемосидерину
у навколосудинних просторах у перифокальній зоні головного мозку
при інсультах різного типу, абс. ч. (%)

Критерій / період	Ішемічний інсульт (n=25)	Геморагічний інсульт (n=28)	Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією (n=18)	Статистична значущість різниці між групами
1-й період				
Без крововиливів	3 (42,86%)	0	0	p ₁₋₂ = 0,055** p ₁₋₃ = 0,096** p ₂₋₃ = ні*
Дрібні крововиливи	2 (28,57%)	3 (21,43%)	1 (14,29%)	
Крововиливи великих розмірів	1 (14,29%)	9 (64,29%)	5 (71,43%)	
Крововиливи великих розмірів із гемосидерином	1 (14,29%)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	
2-й період				
Без крововиливів	2	0	0	p ₁₋₂ = ні p ₁₋₃ = ні p ₂₋₃ = ні
Дрібні крововиливи	0	2 (28,57%)	0	
Крововиливи великих розмірів	3 (50,00%)	2 (28,57%)	2 (40%)	
Крововиливи великих розмірів із гемосидерином	1 (16,67%)	3 (42,86%)	3 (60%)	
3-й період				
Без крововиливів	7 (58,33%)	0	0	p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ = 0,022 p ₂₋₃ = ні
Дрібні крововиливи	1 (8,33%)	0	0	
Крововиливи великих розмірів	1 (8,33%)	1 (14,29%)	1 (16,67%)	
Крововиливи великих розмірів з гемосидерином	3 (25%)	6 (85,71%)	5 (83,33%)	
Залежність від періоду	τ = -0,44; p=0,75	τ = 0,455; p=0,001	τ = 0,564; p=0,001	

Примітки: * Ні – відмінність неістотна; **різниця погранична (розрахунок проведено за одностороннім критерієм Манн-Вітні)

При оцінці динаміки змін у перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу відмічено зростання частоти гострих змін нейронів за типом колікваційного некрозу у групі ІшІ, у двох інших групах виявляли як «тіні», так і «червоні нейрони» без видимої динаміки. Водночас відмічено зростання нейронів із хронічними змінами у всіх 3-х варіантах інсульту з найбільшою динамікою у групі ІшІ і також із динамікою зростання у групі ІшІ з ГТ (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Динаміка змін процесів пошкодження, запалення репарації та ангіогенезу в перифокальній зоні головного мозку при інсультах різного типу

Ознака	Ішемічний інсульт		Геморагічний інсульт		Ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією	
	Вихідний рівень	Динаміка	Вихідний рівень	Динаміка	Вихідний рівень	Динаміка
Пошкодження гостре (некроз)	↑↑↑*	↑↑*	↑↑↑	-	↑↑↑	-
Пошкодження хронічне (дистрофія)	↑*	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Запалення (нейтрофіли)	↑↑↑	↓↓*	↑↑	↓↓	↑↑↑	↓↓
Запалення (лімфоцити, макрофаги)	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	-
Реактивний астрогліоз та ангіогенез	↑	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑
Гліальні рубці	↑	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑

Примітка. *↑ – незначне зростання, ↑↑ – помірне зростання, ↑↑↑ – значне зростання; ↓↓ – помірне зниження

Склад інфільтрату в перифокальній тканині головного мозку змінювався в часовому проміжку при всіх типах ГПМК. Зменшувалось виявлення нейтрофілів у значній частині випадків при ІшІ та ІшІ з ГТ і з перебігом інсульту тощо. Також, у групі ІшІ виявили незначне зростання кількості

випадків із лімфомакрофагальним інфільтратом, у групі ГІ кількості випадків із даним типом клітини не значно зростала, а у групі ІшІ з ГТ не було відмічено зростання чи зменшення частоти виявлення даної ознаки. Процеси репарації критичної зони теж змінювались із часом. Найбільш виражена регенерація була виявлена у групі ІшІ. Водночас помірне та незначне зростання спостерігали у двох інших групах дослідження. Окрім регенерації, відмічено і зростання динаміки дрібновогнищевого гліозу у всіх групах – незначна динаміка при ІшІ та ГІ і виражена у групі ІшІ з ГТ.

Висновки до розділу 5

Встановлено, що при ІшІ в перифокальній зоні головного мозку при порівнянні з іншими типами інсультів зростала кількість випадків із наявними нейронами із колікваційним некрозом із динамікою захворювання (91,67%; $p < 0,05$) та встановлено зростання випадків із поєднанням обох варіантів некрозу нейронів в одному випадку. При ІшІ з ГТ в 1-му періоді відмічено істотне збільшення нейронів із хронічними змінами та вогнищ із випадінням нейронів порівняно з ГІ (85,72%; $p_{2-3} = 0,024$). У динаміці захворювання доведено зростання частоти нейронів із хронічними змінами при всіх типах інсульту (коефіцієнт регресії β 0,4732; $p < 0,0001$). Доведено істотне переважання ділянок із втратою нейронів ($p = 0,003$) та CoAm (85,72%; $p = 0,024$) у групі ІшІ з ГТ. Встановлено істотне зростання частоти виявлення τ -білка з періодом прогресування захворювання при всіх типах інсульту та поетапне нагромадження його внутрішньоклітинно в нейронах, із наступним потраплянням у нейропіль та інтерналізацією в астроцити (тау Кендала 0,359; $p = 0,023$). Цей процес найшвидше відбувався при ГІ порівняно з ІшІ та ІшІ з ГТ.

Реактивне запалення виявлено при всіх типах інсульту. Встановлено зменшення кількості нейтрофілів у динаміці захворювання для всіх груп дослідження ($p < 0,05$) (метод рангової кореляції критерію тау Кендала -0,62,

-0,31 і -0,51 для ІшІ та для ІшІ з ГТ) та зростання лімфомacroфагального інфільтрату з перебігом захворювання при ІшІ та ГІ ($p < 0,01$ для обох груп, критерій тау Кендала 0,40 і 0,464).

Встановлено найбільш активні процеси загоєння з наявністю гемістоцитів у 1-му періоді та найактивніший ангіогенез у 3-му періоді (із статистичнозначущою відмінністю $p = 0,017$ із ГІ) у групі ІшІ. Відзначено пряму залежність вираженості регенерації з періодом захворювання (тау Кендала 0,543 для ІшІ; 0,566 для ГІ і 0,598 для ІшІ з ГТ ($p < 0,001$)) для всіх груп дослідження. Процеси репарації та ангіогенезу в перифокальній тканині головного мозку починались у 1-му періоді інсульту і в динаміці хвороби інтенсивність поширення GFAP+ астроцитів зростала. Встановлено чітке зростання ступеня експресії GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин із перебігом захворювання (тау Кендала 0,774; $p < 0,001$ для GFAP+ астроцитів; CD34+ клітин тау Кендала 0,512; $p = 0,001$) при всіх типах інсульту. Встановлено найбільшу площу поширення GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин ($> 61\%$). У групі ІшІ нами виявлено, що CD34+ клітини в 1-му періоді при ГІ розташовувались у крайовій зоні мозку, безпосередньо прилеглий до гематоми і в комплексі з активованими астроцитами, мікроглією та запальними клітинами ставали основою для формування гліомезодермальної капсули.

Аналізуючи отримані результати, встановлено паралельне протікання в часі процесів пошкодження, реактивного запалення, репарації та дегенерації. Регенерацію, ангіогенез та дегенерацію засвідчено одночасним та взаємним підвищенням експресії GFAP+ астроцитів, CD34+ клітин (тау Кендала 0,740; $p < 0,001$) та виявленням і поширенням τ -білка (тау Кендала 0,484; $p = 0,002$).

Результати дослідження, викладені в розділі 5 представлені в наступних наукових працях:

1. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних

етапах. Морфологія. 2020;14(2):36-43. *(Дисертантка провела дослідження автопсійного матеріалу, здійснила аналіз отриманих результатів випадків ІшІ, провела статистичну обробку та мікрофотографування, підготувала статтю до друку).*

2. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ, Житинська ГБ, Гаврилюк ОМ, Тумак ІМ. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020;4(74):125-130. *(Дисертантка провела дослідження фрагменту автопсійного матеріалу, здійснила аналіз отриманих результатів випадків ГІ, провела статистичну обробку та мікрофотографування, підготувала статтю до друку).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оскільки інсульт асоціюється з цілою низкою медичних і соціальних проблем, епідеміологічні показники судинних захворювань головного мозку на сьогодні є достатньо вивченими у розвинених країнах Європи, Азії та Америки [7, 212].

Згідно статистичних даних, інсульт займає друге місце після захворювань на ІХС [213]. Найбільший тягар інсульту мають країни з низьким та середнім рівнем доходу, і на які припадає понад 75% летальних випадків від ГПМК у всьому світі та понад 80% від загальної кількості життя з урахуванням інвалідності. За прогнозами, в майбутньому, кожна 6 людина в світі перенесе інсульт протягом життя [7]. Поширення захворюваності на інсульт від розвинених країн до країн, що розвиваються залежить від старіння населення, приросту населення та зміною структури захворювань через зміну факторів ризику та різницю в соціально-економічному статусі [7, 39, 59].

Результати проведеного нами ретроспективного дослідження на базі КЗ ЛОР «ЛОПАБ» показали, що ГПМК спостерігалися у 11,19% від усіх автопсій і ця частка протягом останніх 10-ти років змінювалась, що співпадає з результатами схожих епідеміологічних досліджень, проведених на основі клінічного матеріалу, та згідно яких виявлена чітка тенденція зростання поширеності та смертності від інсульту [5]. У проведеному нами дослідженні з усіх автопсій ГПМК за 10-ть років у 65,57% виявили ІшІ, у 29,12% було констатовано ГІ, а ІшІ з ГТ діагностували у – 5,31%.

Встановлено, що частота виникнення інсульту зростає з віком, збільшуючись удвічі після 55 років. Однак, викликає тривогу, кількість інсультів у людей у віці 20-54 років, яка зросла з 12,9% до 18,6% усіх випадків у всьому світі протягом 1990-2016 років [214].

На відміну від даних інших досліджень, згідно яких виникнення інсульту у молодому віці частіше зустрічаються у жінок (у зв'язку з вагітністю, гестозами, прийомом контрацептивів, гормонотерапією) [5, 214, 215]

у проведеному нами дослідженні частота виникнення летальних випадків, у молодому віці переважала у чоловіків, що вказує на «омолодження» інсульту [5, 212, 214-217], у нашому дослідженні за рахунок чоловічої статі. За даними літератури ІшІ та ГІ в результаті АГ частіше виникають у чоловіків [214], що збігається з результатами проведеного нами дослідження, у якому частота виникнення летального ГІ у чоловіків істотно переважала ($p=0,017$, критерій хі-квадрат) над частотою летальних випадків серед жінок. Вік померлих пацієнтів від ГІ в порівнянні з ІшІ та з ІшІ з ГТ був істотно меншим як серед чоловіків, так і серед жінок. Також, за нашим дослідженням відсоткове співвідношення смертності від ГІ до двох інших типів інсульту було вищим (65,57% – ІшІ; 29,12% – ГІ; 5,31% – ІшІ з ГТ), що вказувало на зростання частоти розвитку ГІ в порівнянні з даними великих досліджень, у яких частка на яку припадають ГІ становила 15% [218].

Роль різноманітних факторів у виникненні ГПМК досліджено у багатьох працях [39, 219, 220]. У проведеному нами дослідженні виявлено, що найчастішим етіологічним чинником розвитку інсульту була ГХ, яку діагностовано у 73,62% випадків та атеросклероз судин головного мозку, який становив 67,22% від загальної кількості секцій померлих внаслідок ГПМК. Також, у 51,4% автопсій спостерігали ІХС. ЦД виявили у 19,59% досліджуваних випадків. Окрім найбільш поширених факторів у ряді випадків були виявлені інші захворювання, що впливали, чи були причиною розвитку інсульту. До них відносились хвороби нирок, септичний ендокардит аортального та/або мітрального клапана, аневризми аорти та її основних гілок, ожиріння. АВМ, аневризми гілок внутрішніх сонних артерій та судин вертебробазиллярного басейну, також у частині випадків ставали причиною розвитку ГІ.

Незважаючи на обґрунтовану зацікавленість лікарів-клініцистів, лікарів функціональних діагностів, патологоанатомів та науковців інсульт залишається складним питанням у плані профілактики, клінічної, лабораторної та

морфологічної діагностики з адекватним хірургічним та/або терапевтичним напрямком лікування як у межах, так і після терапевтичного вікна.

Окрім змін у тканині мозку, що постраждала в результаті дисциркуляторної ішемії, або в результаті крововиливу, важливий вплив на перебіг інсульту належить оточуючій гетерогенній зоні мозку, що залишається життєздатною протягом годин і діб, і залежно від місця розташування вогнища, локальної перфузії, метаболічних особливостей і ряду інших факторів вважається терапевтичною мішенню для відновлення кровообігу та зменшення неврологічного дефіциту в цілому.

За останні десятиліття стало зрозуміло, що перебіг ІшІ у значній мірі залежить від площі ураження та швидкості реперфузії оточуючої тканини головного мозку. В проведеному нами дослідженні домінуючим варіантом гострих змін нейронів у 1-му періоді були нейрони, які загинули шляхом коагуляції. З перебігом ІшІ в результаті мультифакторіального впливу, а саме вазогенного та цитотоксичного набряку, оксидантного стресу та нейрозапалення [221], ми виявляли поєднання як «червоних», так і «тіней» нейронів. У результаті гострої гіпоксії, а також компенсованої хронічної ішемії головного мозку окрім некрозу нейронів були присутні як нейрони з хронічними змінами, так і ділянки спустошення нейропілю. Нейрони з хронічними змінами (зі зменшенням розміру клітини, ядра, появою та розташуванням ліпофусцину) виявляли в перші 3 дні з моменту ІшІ і кількість випадків із наявністю таких нейронів, а також випадків із ділянками нейропілю з відсутністю нейронів істотно зростали з перебігом інсульту у 2-му та 3-му періоді ІшІ. Такі зміни можна пов'язати з додатковим негативним впливом гострої ішемії з індукованим недостатнім поступленням глюкози та АТФ, які стимулювали прогресування хронічних змін у нейронах, пришвидшений апоптоз, аутофагію та онкоз нейронів [221, 222].

Одним із свідчень метаболічної активації головного мозку є виявлення CoAm. CoAm, генеровані астроцитами, містять поліглюкосанові агрегати та виступають як утвори, які захоплюють продукти метаболізму мозку, а згодом

фагоцитуються макрофагами та виводяться цереброспінальною рідиною. Дані утвори були у всіх періодах ІшІ. Проте, в результаті підвищеного метаболізму в скомпроментованій гострою гіпоксією ділянці головного мозку кількість СоАм зростала хоч і без істотної динаміки упродовж досліджуваного періоду. Наявність СоАм в 1-му періоді може свідчити як про фізіологічні процеси старіння мозку, так і про тривалу хронічну компенсовану судинну ішемію мозку, і такі результати співпадають із іншими дослідженнями [106].

У результаті гострого пошкодження головного мозку в перифокальній тканині розвивалось асептичне запалення, що є багатокроковим процесом, і яке стимулює нейрональну загибель, збільшує ядро інфаркту мозку та промотує артеріальний і венозний тромбоз. Реактивне запалення розвивається в найгострішому періоді інсульту та триває до 3-х тижнів із моменту розвитку інсульту [223-225]. Водночас церебральна ішемія стимулює як локальні, так і системні реакції адаптивного імунітету, і ці реакції не мають значного деструктивного впливу в гострому періоді ІшІ. Однак, вплив даних реакцій на формування віддалених неврологічних розладів, зокрема розладів асоційованих з атрофією мозку та деменцією залишаються не до кінця вивченими та вирішеними [226]. У проведеному нами дослідженні переважання нейтрофілів було виявлено в найгостріший (1-й) та гострий (2-й) відновний періоди ІшІ. З перебігом ІшІ інфільтрація перифокальної зони нейтрофілами зменшувалась. У результаті виділення ними прозапальних цитокінів спостерігали істотне зростання в досліджуваній зоні кількості лімфоцитів та макрофагів. Даним клітинам притаманна нейропротекторна функція шляхом послаблення цитотоксичного ефекту прозапальних медіаторів та відновлення пошкодженої тканини мозку [226].

Ішемія/реперфузія, дисфункції Na^+/K^+ -насосу, нейрозапалення, що призводять до розвитку як гострих, так і хронічних змін нейронів, значною мірою проявлялись і дисфункцією мікроглії, яка відіграє подвійну роль, виділяючи як про-, так і протизапальні речовини та нейротрофічні фактори.

Мікроглія стимулює функцію астроцитів, які беруть участь у всіх запальних реакціях у всі періоди ІшІ [99, 225, 227-229].

Досліджуючи активність процесів пошкодження та відновлення ми виявили, що геміоцитарні астроцити були присутні ще у 1-му періоді ІшІ і з перебігом захворювання у 2-му та 3-му періодах інтенсивність інфільтрації гіпертрофованими астроцитами зростала. Такі зміни вказували на швидку активацію та майже одночасні процеси пошкодження, запалення та репарації в перифокальній тканині головного мозку.

До ознак тривалості процесу пошкодження також віднесено і реактивний гліоз, який може бути результатом як фізіологічного процесу старіння мозку та апоптозу, так і підтвердженням гострої ішемії [99, 230]. Таким чином, наявність гліальних рубців, розташованих як за ізоморфним типом, як ознаки вікових змін, так і за анізоморфним типом – критерію гострої гіпоперфузії на рівні МЦР вказувало на поєднання обох процесів у перифокальній тканині головного мозку. Однак, важливим є те, що з перебігом ІшІ спостерігали зростання анізоморфного типу астогліозу, з найбільш інтенсивним розташуванням його в найближчій до некрозу зоні.

При дослідженні процесів загоєння основна увага була відведена неоангіогенезу, оскільки відновлення судинно-нейрональних зв'язків покращувало місцевий кровообіг. Під впливом проангіогенних факторів (судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), еритропоєтину та інших факторів [231]), стимульованих гострою ішемією, початкове формування поодиноких тонкостінних капілярів у даному дослідженні у перифокальній тканині головного мозку виявляли в перші три дні ІшІ. З перебігом інсульту, в 2-му та 3-му періодах навколо ядра некрозу формувалась густа капілярна сітка, яка відновлювала кровопостачання, а з часом ставала складовою гліального рубця. Однак, залишається дискусійним питання післяінфарктного ангіогенезу, оскільки новостворена капілярна сітка може відігравати подвійну роль – з одного боку, сприяти кращій реперфузії та швидкому відновленню головного мозку, а, з другого, – швидкій елімінації некротичного детриту.

При дослідженні змін головного мозку, викликаних крововиливом, окрім фероптозу і апоптозу нейрони зазнають і некрозу в результаті первинного пошкодження – механічного тиску гематоми та вторинного – викликаних залізо-індукованим оксидантним стресом, а також нейрозапаленням, ексайтотоксичністю, цитотоксичністю та гіперметаболізмом [64, 89, 232-234]. У періодах ГІ переважаючим варіантом загибелі нейронів був коагуляційний некроз, хоча нейрони з колікваційним некрозом у поодиноких випадках ГІ теж були присутні.

За умов механічного і токсичного впливу крові та продуктів розпаду еритроцитів на перифокальну тканину головного мозку, а також і хронічних змін перфорантних, таламічних і кортикальних судин, які передували ГІ [222, 235] у проведеному дослідженні в 1-му періоді ГІ виявляли нейрони з хронічними змінами, частота виявлення яких істотно зростала при прогресуванні ГІ. Були виявлені також і ділянки нейропілю з відсутністю нейронів. Якщо, окрім інсульту та індукованою крововиливом загибеллю нейронів шляхом апоптозу та аутофагії [89] розглядати хронічні зміни, що відбуваються в нейронах із перебігом ГІ, то можна вважати такі зміни вагомим патерном для прогресування післяінсультних дегенеративних змін головного мозку [222].

Підвищений локальний метаболізм супроводжувався наявністю CoAm [236] ще у 1-му періоді ГІ і з перебігом ГІ частота виявлення CoAm зростала.

Нейрозапалення при ГІ перебігає за схожим механізмом як і при ІшІ. Під дією медіаторів запалення окрім активації гліальних клітин відбувалась і активація нейтрофілів [237], які ми одночасно виявляли в перигематомі у 1-му та 2-му періоді ГІ з лімфоцитами і макрофагами. Лімфоцити та макрофаги були виявлені у більш ніж 2/3 випадків даної групи і вплив їх на перигематомну ділянку головного мозку ймовірно здійснюється за рахунок виділення цитокінів L-4, IL-6, IL-17, IL-23 і TNF, які як збільшують пошкодження перигематомної зони головного мозку, так і мають нейропротекторний вплив за рахунок

виділення IL-10, який стимулює фагоцитоз апоптичних клітин під час запалення [238, 239] у результаті прямого попадання в тканину мозку.

Астроцити, як багатофункціональні клітини відіграють більш вагому роль порівняно з мікроглією та макрофагами в післяінсультній репарації. Після екстравазації крові, окрім загибелі нейронів – складової НСО, астроцити, що займають значну частину мозку [120] гіпертрофуються, розташовуючись навколо гематоми, секретуючи IL-1 β , TNF- α і ММП сприяють більшому руйнуванню ГЕБ та вазогенному набряку [240], що призводить до еволюції гематоми. В нашому дослідженні поодинокі трансформовані астроцити були виявлені ще у 1-му періоді ГІ, а в більш пізньому періоді ГІ гемістоцити стають складовою гліомезодермальної капсули й обмежують гематому від оточуючої тканини головного мозку. Питання, на скільки астроцити мають відновлюючий чи пошкоджуючий вплив на перифокальну зону мозку залишається відкритим, оскільки згідно висновків окремих досліджень, зменшення патологічно активованих астроцитів впливає на еволюцію гематоми [240].

Під дією проангіогенних факторів проліферуючі кровоносні судини відновлювали нейрональні зв'язки ще в періоді гострого нейронального пошкодження (1-му) ГІ. Незважаючи на механічний тиск гематоми, вплив гему, заліза та тканинного тромбoplastину [241], в нашому дослідженні поодинокі новостворені капіляри в перифокальній зоні з перебігом ГІ проліферували та в комплексі з запальним інфільтратом і гемістоцитарними астроцитами формували гліомезодермальну капсулу.

Процеси старіння головного мозку із запрограмованим апоптозом складових нервової тканини [230] з наявністю ізоморфного типу астрогліозу та поодиноких вогнищ анізоморфного типу виявляли в даному дослідженні з 1-го періоду ГІ і ймовірно вони вказували на анамнез хронічних змін у мозку, що передували фатальному ГІ.

Зростання астрогліозу за анізоморфним типом у 3-му періоді ГІ вказувало на судинну декомпенсацію на рівні МЦР та дрібних некрозів у крайовій до перигематоми зоні. Гіаліноз артеріол, крововиливи великих розмірів

у результаті підвищеної проникності МЦР та гемосидерин, як типову знахідку, виявляли при ГТ з істотним зростанням у 3-му періоді захворювання.

Під впливом оксидантного стресу, дії вільних радикалів, компонентів (ДНК та РНК) зруйнованих клітин, асептичного запалення [136] та реперфузії після ішемії у групі ІшІ з ГТ виявляли нейрони з коагуляційним і колікваційним некрозом. Також, у результаті тривалої гіперперфузії, спричиненої змінами судин дрібного калібру та в результаті недостатності АТФ і пришвидшеного апоптозу [89, 222] в більшості досліджених нами випадків виявляли і нейрони з хронічними змінами та вогнища з випадінням нейронів.

Локальний гіперметаболізм, елімінація продуктів і дегенерація нейронів [236, 242] у проведеному дослідженні супроводжувались наявністю CoAm у значній частині випадків ІшІ з ГТ.

Важливим результатом запалення, яке відіграє одну з центральних ролей у патогенезі пошкодження головного мозку в результаті ішемії/реперфузії є вироблення лейкоцитами, ММП, які руйнують ГЕБ, інфільтрують перифокальну зону та виділяючи цитокіни поглиблюють патологічні зміни в критичній зоні мозку, а також стимулюють геморагічну трансформацію [136, 243]. Такі зміни в нашому дослідженні найчастіше розвивались у 1-му періоді ІшІ з ГТ, що підтверджувалось наявністю нейтрофілів у всіх випадках. З перебігом ІшІ з ГТ запальна реакція з переважанням нейтрофілів істотно зменшувалась та про перехід ІшІ з ГТ із періоду гострого нейронального пошкодження в період раннього та пізнього відновлення вказувало зростання в перифокальній тканині головного мозку лімфоцитів і макрофагів. У відповідь на гостру ішемію та в результаті деградації гемоглобіну [99, 120] відбувалась активація та трансформація астроцитів у гемістоцити. Зростання гіпертрофованих астроцитів у перифокальній зоні з трансформацією їх у великі клітини з прозорою цитоплазмою та відтиснутим на периферію ядром спостерігали впродовж усіх періодів ІшІ з ГТ.

Під впливом факторів стимуляції ангіогенезу [231], неоваскуляризацію з поодинокими тонкостінними капілярами в критичній тканині головного мозку

виявляли у 1-му періоді ІшІ з ГТ, із прогресуванням захворювання, навколо геморагічно трансформованої зони некрозу проліферуючі новостворені судини формували захисний бар'єр, який ми спостерігали у більшості випадків ІшІ з ГТ.

Більш складні процеси пошкодження, що включають первинний некроз тканини головного мозку, спричинений гострою ішемією та вторинними петехіальними геморагіями та крововиливами великих розмірів [230], впливали на зміни кровоплину в судинах МЦР у перифокальній тканині головного мозку, що ставало причиною формування в значній частині випадків гліальних рубців за обома типами.

На швидке летальне завершення при ІшІ з ГТ в 1-му періоді ймовірно впливали зміни судин МЦР у вигляді гіалінозу. У наступні два періоди ІшІ з ГТ переважним ураженням судин МЦР був склероз. У всі часові проміжки ІшІ з ГТ зміни судин МЦР локального кровопостачання супроводжувались крововиливами та утворенням гемосидерину, частота яких із перебігом захворювання зростала.

Ймовірно, в результаті пошкодження ГЕБ, дії ферментів нейтрофілів, а з часом і вазогенного, цитотоксичного та іонного набряку [244] лише у групі ІшІ відмічено зростання в часі частоти виявлення нейронів із колікваційним некрозом. Домінування коагуляційного варіанту загибелі нейронів у групі ГІ та ІшІ з ГТ, ймовірно пов'язане з токсичним впливом продуктів деградації еритроцитів, що ставало причиною розвитку коагуляції та конденсації хроматину в нейронах.

Відомо, що повільна регенерація та міграція нейронів із нейрональних ніш у зону пошкодження, а також втрата нейрональних зв'язків розглядаються як важливий патерн для розвитку післяінсультної дегенерації нейронів [210, 245-247]. У наступному етапі проведеного дослідження, окрім незворотно змінених нейронів ми виявляли і ділянки нейропілю з втратою нейронів у всіх групах дослідження, однак найчастіше такі зміни спостерігали у групах ІшІ та ІшІ з ГТ.

Під дією гіпометаболізму глюкози, порушення транспорту продуктів обміну, зміни сигналізації кальцію, дисфункції мітохондрій та окислювального стресу нейрони стають чутливими до старіння та до дегенерації. Перелічені зміни викликають морфологічну перебудову в нейронах, що призводить до несправності та порушення нейрональної передачі, втрати пам'яті та продуктивності головного мозку [248]. У нашому дослідженні паралельно з гострими змінами в перифокальній зоні головного мозку виявляли і нейрони зі зменшеними розмірами цитоплазми й ядра та накопиченням у цитоплазмі гранул ліпофусцину, що виглядав як коричневі гранули і ймовірно, є неперетравленими залишками матеріалів лізосом, що підтверджувалось як зростанням виявлення хронічних змін нейронів, так і вираженістю даних змін при всіх типах інсульту з перебігом захворювання.

Накопичення в астроцитах фрагментів зруйнованих мембран клітин та мітохондрій і трансформацією їх у CoAm [242] призводило до зростання частоти та інтенсивності випадків з наявністю CoAm, які спостерігали при всіх типах інсульту в 2-му та 3-му періодах дослідження.

Більш швидка істотна відмінність реакції астроцитів із трансформацією у гемістоцити у групі ІшІ пов'язана з відсутністю додаткового перешкоджаючого впливу феритину та тромбіну, що присутні у групі ГІ та ІшІ з ГТ. Хоча, в наступні часові проміжки, цитокін-індукована активність астроглії зростала при всіх типах інсульту. В результаті впливу IL-1, IL-6, TNF, системи інтерферонів [249, 250] при детальному аналізі нами було засвідчено істотне збільшення не лише частоти виявлення даних клітин, але й їх інтенсивності в усіх трьох групах із найбільш активною репарацією у групі ІшІ, що можна пояснити відсутністю вторинного негативного впливу компонентів крові.

Типовою місцевою реакцією у вигляді реактивного запалення як відповідь на ішемію/реперфузію та позасудинну кров, в нашому дослідженні, у періоді гострого нейронального пошкодження у всіх групах інсульту переважною складовою інфільтрату були нейтрофіли.

Дані клітини у період ранньої та пізньої організації під впливом імуномодуляторів таких як цитокіни, хемокіни та залізо [239] у значній частині випадків змінювались на лімфоцити та макрофаги.

Накопичувальні дані свідчать, що аберантна активація мікроглії та реактивний астрогліоз, хоч є і вторинними подіями відносно таупатій, проте стимулюють прогресування нейродегенерації [251]. У проведеному нами дослідженні виявили зростання як частоти, так і інтенсивності даної ознаки з періодом при всіх типах інсульту. Однак, найчастіше астрогліоз із переважанням анізоморфного типу розташування [230] був виявлений у групі ІшІ з ГТ.

Логічним процесом одного з завершальних етапів післяінсультної репарації є стимульований факторами росту неоангіогенез [241], який у проведеному дослідженні спостерігали при всіх типах інсульту. Однак, нами виявлено істотне домінування інтенсивності проліферації капілярів у групі ІшІ над іншими у зв'язку з відсутністю гальмівного впливу продуктів розпаду еритроцитів та тромбіну [241]. Також, із перебігом захворювання відмічено істотне зростання інтенсивності проліферації капілярної сітки у всіх групах дослідження.

Післяінсультна адаптивна нейропластичність головного мозку спрямована на зменшення неврологічного дефіциту, однак процеси реорганізації та перебудови в перифокальній нервовій тканині не покривають втрачених НСО та зв'язків і маніфестують як у функціональні, так і в інтегративні розлади головного мозку, кластером для розвитку яких (окрім гострих змін) є і постгіпоксична дегенерація нейронів. За даними науковців інсульт у 50 разів підвищує ризик формування деменції впродовж першого року життя з моменту розвитку ГПМК порівняно з розвитком деменції у загальній популяції [245, 252].

Вторинні зміни в головному мозку після ішемії/крововиливу згідно численних досліджень пов'язують із дегенерацією нейронів і втратою нейрональних зв'язків. Фосфорильований τ -білок, який у найбільшій кількості

виявляється в мікротрубочках нейронів, забезпечує їх стабільність і приймає участь у передачі імпульсів між нейронами. В результаті гострого судинного пошкодження головного мозку, реактивного запалення, відбувається гіперфосфорилування τ -білка з дестабілізацією мікротрубочок і порушенням нейрональної передачі [183, 253, 254]. У проведеному дослідженні патологічний τ -білок було виявлено при всіх трьох типах інсульту. В загальній групі дослідження даний білок був присутній у 2/3 випадків у поодиноких нейронах. Після виходу з периаksonальної частини нейронів патологічний τ -білок виявляли і у нейропілі у 2-му та 3-му періодах у окремих випадках, але в усіх групах дослідження. Такі процеси поширення патологічного τ -білка в мозку в нашому дослідженні мають підтвердження і в ряді інших досліджень, згідно яких у пацієнтів після гострої судинної травми головного мозку зростали показники τ -білка в сироватці крові зі значним підвищенням на 2-й та 4-й день, що можна пояснити прогресуванням нейронального пошкодження за рахунок ішемії/реперфузії, або крововиливу з розвитком як первинного некрозу нейронів, так і вторинної, відтермінованої в часі дегенерації та загибелі нейронів [191, 255].

Результати проведеного нами дослідження ще раз довели той факт, що астроцити, найбільша група гліальних клітин, які швидко реагують на патологічні процеси в мозку, стають імунореактивними, виділяють прозапальні цитокіни IL-1 β та IL-8 [191] і водночас виконують фагоцитуючу функцію. Нами було виявлено інтерналізацію τ -білка в астроцити у групі ГІ. Такі зміни можна співставити з результатами досліджень, згідно яких рівень τ -білка зростав у спинномозковій рідині та крові після ГІ [193]. Залишається відкритим питання виявлення τ -білка в інших структурах мозку, зокрема в астроцитах сприяє поширенню та прогресуванню нейродегенерації, чи навпаки, в результаті нейрозапалення активовані мікрогліальні клітини стимулюють астроцити, що, своєю чергою, захоплюють гіперфосфорильований τ -білок і на якийсь час призупиняють прогресування нейродегенерації шляхом елімінації гіперфосфорильованого τ -білка, тим самим, зберігаючи життєздатність

нейронів, що покращує відновлення, просторове навчання та пам'ять [251, 256-259]. Численні дослідження головного мозку надають докази того, що гостра ішемія може приймати участь у розвитку хвороби Альцгеймера, а також можна зробити припущення, що ішемію головного мозку можна розглядати ще як один патерн, який стимулює механізми відповідальні за ініціацію хвороби Альцгеймера [255, 260, 261].

Згідно даних проведеного нами дослідження важливим є крамольна думка, що регулювання фосфорилювання τ -білка можна розглядати як терапевтичну мішень із метою попередження постінсультної нейродегенерації.

Після гострої ішемії/реперфузії, а при ГІ в результаті первинного пошкодження спричиненого тиском гематоми, і вторинного пошкодження мозку тромбіном, розвивається цито- та ексайтотоксичність, які призводять до загибелі нейронів і стимуляції астроцитів і мікроглії [120]. Важлива роль у післяінсультній репарації та ремоделюванні перифокальної зони мозку належить астроцитам [99]. У нашому дослідженні реактивні GFAP+ астроцити, виявляли при всіх типах інсульту з перших трьох днів від початку захворювання. З перебігом інсульту, в ранньому та пізньому відновному періоді процеси репарації домінували над процесами гострого пошкодження, що підтверджувалось збільшенням площі поширення GFAP+ астроцитів у всіх досліджуваних групах. GFAP+ астроцити з гіпертрофованими відростками розташовувались дифузно в перифокальній зоні (як у крайовій зоні навколо некротизованих нейронів, так і на відстані, навколо життєздатних нейронів). Лише у групі ІшІ, GFAP+ астроцити у 3-му періоді охоплювали більше 61% перифокальної території головного мозку, що можна трактувати відсутністю гальмуючого впливу продуктів розпаду крові, які були присутні у групі ГІ та ІшІ з ГТ. Однак, надмірна експресія GFAP+ астроцитів може утворювати гліальний рубець, у якому відростки виходять за межі доменів та перехрещуються. Останнє має несприятливий вплив, створюючи бар'єр у відновленні аксональних зв'язків, утворенні синапсів, що обмежує терапевтичні можливості у зменшенні неврологічного дефіциту [99]. Також,

реактивні астроцити з підвищеною експресією GFAP можна розцінювати не тільки як маркер післяінсультної репарації, але і як діагностичний критерій розвитку післяінсультної деменції у зв'язку з неоднозначною роллю експресованих астроцитів. Неоднорідність астроцитів полягає в їх функції, яку вони набувають у зоні пошкодження, один тип реактивних астроцитів – «A1-нейротоксичні» (погіршують відновлення мозку шляхом збільшення вироблення прозапальних цитокінів, компонентів комплементу та активних форм кисню), а інший тип – «A2-нейропротектори» (регулюють протизапальну функцію та зменшують нейротоксичний вплив у зоні пошкодження) [221, 262].

Післяінсультна репарація неможлива без утворення нових судин, які під дією факторів росту (фактор 1α , естроген, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) і еритропоетин) [241] розвивається кількома шляхами, включаючи ангіогенез, васкулогенез і підвищений колатеральний кровообіг [170]. За даними досліджень встановлено, що ангіогенез відіграє вирішальну роль у відновленні головного мозку після ішемії [170, 241]. За результатами проведеного нами дослідження, а також згідно даних інших дослідників проліферацію капілярів виявляли в перші 12-24 год. з моменту розвитку інсульту і вона тривала протягом 4-х тижнів [14, 170]. При проведенні даного етапу дослідження ранній ангіогенез у перифокальній ділянці головного мозку починався з проростання поодиноких ендотеліальних клітин, які утворювали трубчасті судинні розгалуження й анастомози. В усіх групах дослідження навколо зони некрозу/гематоми поодинокі CD34+ клітин спостерігали в 1-му періоді інсульту. В періоди відновлення площа поширення CD34+ клітин зростала у кожній із груп дослідження. Наймеш виражений ангіогенез був у групі ІшІ з ГТ і можливо пов'язаний із вторинним крововиливом у зону некрозу, що на нашу думку, як і при ГІ перешкоджав більш швидкій проліферації капілярів. Таке твердження знайшло підтвердження і в дослідженні інших авторів [69]. Новостворені капіляри, що поширювались на площу >61% перифокальної зони, виявляли лише у групі ІшІ. Активний ангіогенез є сприятливим патерном для відновлення перифокальної зони

головного мозку, більш швидкого нейрогенезу, а відтак меншого післяінсультного дефіциту. Особливістю формування новоствореної капілярної сітки у групі ГІ було те, що CD34+ клітини щільно розташовувались навколо гематоми та в поєднанні з мікроглією і запальним інфільтратом відмежовували гематому від перифокальної зони [170] та формували гліомезодермальну капсулу [263].

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що інтенсивність процесів репарації та ангиогенезу прямо корелювали між собою та зростали з перебігом захворювання при всіх типах інсульту. Також, паралельно з реорганізацією та загоєнням відбувались і дегенеративні зміни в перифокальній зоні головного мозку, що підтверджувалось прямою кореляцією між виявленням τ -білка та GFAP+ астроцитами [241].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання патоморфології та нейропатології – патоморфологічні зміни у перифокальній тканині головного мозку при інсультах різного типу, що дозволило виділити особливості гострого та хронічного пошкодження, неспецифічної клітинної реакції та процесів репарації та дегенерації при інсультах різного типу у різні періоди. На основі проведеного морфологічного дослідження розроблено критерії діагностики періодів інсульту, поглибленого розуміння післяінсультної репарації та дегенерації, що дасть морфологічну основу для розробки методів профілактики структурних змін мозку з метою зменшення неврологічного дефіциту.

1. Ретроспективний аналіз автопсій за десятилітній період (2009-2019 роки) показав, що серед померлих від інсульту (1092-11,19%) найчастіше виявлявся ішемічний варіант (65,57%). Було доведено істотне зростання частки смертності ($p < 0,01$) чоловіків молодого віку (тау Кендала -0,049; $p < 0,01$) із найвищими її показниками при геморагічному інсульті ($p = 0,03$).

2. При ішемічному інсульті в перифокальній тканині мозку з проявів гострого пошкодження виявляли поєднання коагуляційного та коліквацийного некрозу нейронів (83,3%; $p < 0,05$), відзначалося зростання хронічних змін нейронів (91,7%; $p < 0,05$). Ознаки альтерації асоціювались із реактивним запаленням та поєднувались із процесами загоєння – активацією астроцитів у гемістоцитарні астроцити (100%; $p < 0,05$) та агіогенезом (91,7%; $p < 0,05$).

3. При геморагічному інсульті в перигематомній зоні мозку переважаючим варіантом гострого пошкодження нейронів є коагуляційний некроз, який асоціювався з асептичним запаленням з наявністю нейтрофілів та зростанням лімфоцитів та макрофагів (85,71%; $p < 0,05$). Відновлення в перифокальній тканині головного мозку супроводжувалось збільшенням виявлення гемістоцитарних астроцитів та ангіогенезом (для обох показників

85,71%; $p < 0,05$) та в комплексі із запальним інфільтратом формувало гліомезодермальну капсулу.

4. При ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією у перифокальній тканині головного мозку гострі зміни нейронів у вигляді коагуляційного та колікваційного некрозу виявляли як ізольовано, так і у поєднанні. Одночасно з гострими змінами нейронів спостерігали і зростання частоти (тау Кендала 0,52; $p = 0,003$) та інтенсивності хронічних змін нейронів ($p < 0,05$). Одночасно відмічено зростання ділянок із відсутністю нейронів (100%; $p < 0,05$) та їх інтенсивності з перебігом ІшІ з ГТ (тау Кендала 0,626; $p = 0,003$). Такі зміни супроводжувались типовою запальною реакцією зі зменшенням кількості нейтрофілів та зростанням лімфоцитів. Із ознак загоєння спостерігали як зростання активованих астроцитів, так і ангіогенез (100%; $p < 0,05$).

5. Прояви гострого пошкодження прогресували тільки при ішемічному інсульті (кількість нейронів із колікваційним некрозом – 91,67%; $p < 0,05$). Хронічні ураження перифокальної зони мозку з наростаючою частотою виявлялись при всіх типах інсульту (коефіцієнт регресії β 0,4732; $p < 0,0001$). Відмічено зростання частоти виявлення τ -білка ($p = 0,06$) в динаміці. τ -білок виявляли в нейронах у 66,7% випадків без істотної відмінності між групами, у групі ішемічного інсульту та ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією τ -білок окрім нейронів спостерігали в нейропілі. При геморагічному інсульті в третій частині випадків його виявляли і в астроцитах. При ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією частіше переважали ділянки зі значною втратою нейронів ($p = 0,003$) та мієлінові тільця (85,72%; $p = 0,024$).

6. Неспецифічні запальні реакції спостерігали при всіх типах інсульту. Зменшення кількості нейтрофілів у динаміці захворювання відмічено для всіх груп ($p < 0,05$) (метод рангової кореляції критерію тау Кендала -0,62, -0,31 і -0,51 для ішемічного, геморагічного та ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією) із заміною складу інфільтрату на лімфомакрофагальний при

ішемічному та геморагічному інсульті ($p < 0,01$ для обох груп; критерій тау Кендала 0,400 і 0,464). Лімфомacroфагальний інфільтрат при ішемічному інсульті з геморагічною трансформацією був присутній уже в 1-му періоді.

7. При всіх типах інсульту процеси пошкодження і репарації перебігали паралельно в часі та зростали в динаміці (тау Кендала 0,543 для ішемічного інсульту; 0,566 – для геморагічного інсульту та 0,598 – для ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією ($p < 0,001$)), що підтверджувалось підвищеним рівнем експресії GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин у всіх трьох групах ($p < 0,05$). Найбільш активні процеси загоєння з наявністю гемістоцитів у 1-му періоді і найактивніший ангиогенез у 3-му періоді (із статистичнозначущою відмінністю $p = 0,017$ із групою геморагічного інсульту) спостерігали у групі ішемічного інсульту, що доведено значною площею поширення ($> 61\%$) GFAP+ астроцитів та CD34+ клітин. У групі геморагічного інсульту GFAP+ астроцити в комплексі з CD34+ клітинами формували гліомезодермальну капсулу.

8. Інтенсивність гострих та хронічних змін структурних складових перифокальної зони головного мозку, високий ступінь вираженості і характер інфільтрату, значний набряк, а також низька васкуляризація зумовлюють поглиблення пошкодження в перифокальній зоні головного мозку і прогресування неврологічного дефіциту, що підтверджує доцільність пошуку методів корекції окремих патогенетичних ланок (зменшення запалення, активацію ангиогенезу, гальмування процесів гіперфосфорилування τ -білка).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Татарникова ОГ, Орлов МА, Бобкова НВ. Бета-амилоид и Тау-белок : структура, взаимодействие и прионоподобные свойства. Успехи биол. химии. 2015; 55: 351–90.
2. Біловол ОМ, Князькова ІІ, Ільченко ІА. Гендерні відмінності параметрів артеріальної гіпертензії, ожиріння та дисліпідемії у осіб з метаболічним синдромом. В: Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2017 Листоп 3; Харків. Харків, 2017. С. 12.
3. Feigin VL, Norving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb;120(3):439–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
4. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*. 2011 Dec;76(6 Suppl):S85 90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
5. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208 11. doi: 10.1055/s-0038-1649503.
6. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe Working Group. *Eur Stroke J*. 2018 Dec;3(4):309–36. doi: 10.1177/2396987318808719.
7. Fekadu G, Chelkeba L, Melaku T, Tegene E, Kebede A. 30-day and 60-day rates and predictors of mortality among adult stroke patients: Prospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020 May;53:1–11. doi: 10.1016/j.amsu.2020.03.001.
8. Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Front Cell Neurosci*. 2014 Nov 20;8: 1 13. doi: 10.3389/fncel.2014.00388.
9. Madangarli N, Bonsack F, Dasari R, Sukumari-Ramesh S. Intracerebral hemorrhage: Blood components and neurotoxicity. *Brain Sci*. 2019 Nov 9;9(11):316. doi: 10.3390/brainsci9110316.

10. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Bennett DA, Moran AE, et al. Global Burden of Disease Study 2010. 2014 Jan 18;383(9913):245–54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
11. Мартинчук ЮМ. Фактори ризику й профілактика інфаркту мозку. Медицина невідкладних станів. 2015;8 (71):101–4.
12. Stepanov AS, Akulinin VA, Mysik AV, Stepanov SS, Avdeev DB. Neuro-glio-vascular complexes of the brain after acute ischemia. *Obs Reanimatol.* 2017;13(6):6–17. doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-6-17.
13. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szupulka H, Różycka J, Bal W, Kowalczyk A, Holecki M, et al. The presence Tau protein in blood as a potential prognostic factor in stroke patients. *J Physiol Pharmacol.* 2016;67 (5):691–6.
14. Яременко ЛМ, Грабовий ОО, Грабовий ОМ. Експресія судинного ендотеліального ростового фактора в корі мозку щурів при порушеннях кровопостачання та імуноткорекції їх наслідків. *Нейрофізіологія.* 2016; 48 (5):392–7.
15. Анацкая ЛН, Гончарова НВ. Эндогенный неоваскулогенез в постинсультной репарации мозга. *Международ. неврол. журн.* 2013;6(60):11–9.
16. Степанов АС, Акулинин ВА, Степанов СС, Авдеев ДБ, Горбунова АВ. Neurons communication in the hippocampus of field CA3 of the white rat brain after acute ischemia. *Obs Reanimatol.* 2018;14(5):38–49. doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-38-49.
17. Hong KS. Disability-adjusted life years analysis: Implications for stroke research. *J Clin Neurol.* 2011 Sep;7(3):109–14. doi: 10.3988/jcn.2011.7.3.109.
18. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017 Feb 3;120(3):439–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
19. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw ChJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1781–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d.

20. Дзяк ЛА, Цуркаленко ЕС. Инсульт у пациентов молодого возраста. *Практ. ангіологія*. 2010; 2 1:14–21.
21. Міщенко ТС. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. *Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of medical care for patients with stroke in Ukraine. Укр. вісн. психоневрології*. 2017; 25 (1):22–4.
22. Бывальцев ВА, Белых ЕГ, Жданович ГС, Шепелев ВВ. Нетравматические внутричерепные кровоизлияния. *Здоровье, мед. экология, наука*. 2015;3 (61):76–87.
23. Кудакowa АМ, Каленова ИЕ, Домашенко МА, Максимова МК. Спонтанная геморрагическая трансформация ишемического инсульта: факторы риска, влияние на исход заболевания. Год 410-летия Кремлиевской медицины. 2008;4:53–6.
24. Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov ISh. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: Classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome. *Ann Clin Exp Neurol*. 2019;13(2):47–59. doi:10.25692/ACEN.2019.2.6.
25. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Trossello MP, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):1 10. doi: 10.1002/brb3.1497.
26. Танашян ММ, Аблякимов РЭ, Гулевская ТС, Ануфриев ПЛ, Евдокименко АН. Клинико-морфологические особенности гемодинамических инсультов. 2018;12(1):12–8. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.2.
27. Zhu H, Li Z, Lv J, Zhao R. Effects of cerebral small vessel disease on the outcome of patients with ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis. *Neurol Res*. 2018 May;40(5):381 90. doi: 10.1080/01616412.2018.1446283.

28. Баскова ТГ, Шмырев ВИ, Басков ВА, Дракина ОВ. Ангиохирургическая профилактика ишемического инсульта у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(6):44–9.
29. Танашян ММ, Лагода ОВ, Гулевская ЛН, Максюткина ЛН, Раскуражев АА. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. Клин. неврология. 2013; 7 (4): 4–9.
30. Zang J, Liu A-x, Qi L. The cytological mechanism and effects of hypertensive cerebral hemorrhage treatment by citicoline on serum GFAP and copeptin level. Eur J Inflamm. 2019; 17: 1–8. doi.org/10.1177/2058739219867244.
31. Гулевская ТС, Максимова МЮ, Романова АВ. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертензии. Клин. неврология. 2013; 7 (3): 17–25.
32. Feigin VL, Norrvin B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):439 48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
33. Сохор НР. Клініко-патогенетична характеристика ішемічного інсульту у гострому періоді [дисертація]. Тернопіль: ДВНЗ «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», 2016. 338 с.
34. Морозова ЕА, Прусакова ВФ, Зайцева ЕВ. Современные представления об особенностях нарушений мозгового кровообращения у детей: причины и последствия. Практ. медицина. 2014; 2(78): 37 41.
35. Nakamura Y, Sugita Y, Nakashima S, Okada Y, Yoshitomi M, Kimura Y, et al. Alternatively Activated Macrophages Play an Important Role in Vascular Remodeling and Hemorrhaging in Patients with Brain Arteriovenous Malformation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(3):600–9. doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.034.
36. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. J Stroke. 2017;19(1):3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864.

37. Каерова ЕВ, Журавская НС, Матвеева ЛВ, Шестёра АА. Анализ основных факторов риска развития инсульта. Совр. пробл. науки и образования. 2017; 6: 133.
38. Yan TA, Venkat P, Chopp M, Zacharek A, Ning R, Cui Y, et al. Neurorestorative Therapy of Stroke in Type two Diabetes Rats Treated with Human Umbilical Cord Blood Cells. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2599 606. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009870.
39. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: A global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):411 7. doi: 10.1136/jnnp-2019-322424.
40. Зозуля ІС, Волосовець АО. Фактори ризику лакунарних мозкових інсультів. Міжнар. неврол. журн. 2016; 2(80):19–24.
41. Зозуля І.С. Волосовець А.О. Фактори ризику лакунарних мозкових інсультів. Міжнародний неврологічний журнал. 2016.
42. Міщенко ТС, Нікішкова ІМ, Міщенко ВМ, Кутіков ДО. Церебральна атрофія при хворобі малих судин головного мозку. Міжнар. неврол. журн. 2017; 8 (86):13–9. doi.org/10.22141/2224-0713.8.86.2016.90906.
43. Mikhaylichenko TE. Morphological changes in the brain in diabetic encephalopathy. *Int J Endocrinol*. 2017 Nov 29;13(7):506–14. doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750.
44. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Oct 10;5(1):70. doi: 10.1038/s41572-019-0118-8.
45. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics 2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020Mar 3;141(9):e139 e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
46. Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, Sokolov MA, Izmaylov IA, Taramakin RB. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease.

- Med Sov = Med Counc. 2020;(8):18–25. doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-18-25.
47. Алехин ДИ, Куренков ЕЛ, Кудрина АВ, Кокоришвили МА, Голощапова ЖА, Карасева РС. Клинически значимые аномалии сонных артерий. *Вестн. хирургии*. 2010; 6:11–6.
 48. Евтушенко ИС, Симанов РВ, Евтушенко СК, Симонян ВА. Ишемический инсульт у молодой женщины в результате парадоксальной эмболии, ассоциированной с открытым овальным окном и приемом гормональных контрацептивов. *Международ. неврол. журн.* 2012;5(51):116–8.
 49. Кузик ЮІ. Фібром’язова дисплазія внутрішніх сонних артерій. *Патологія*. 2015; 1 (33):35–9. doi.org/10.14739/2310-1237.2015.1.42829.
 50. Філіпець ОО, Кривець П, Яремчук ОБ, Жуковський ОО. Прогностичне значення чинників ризику цереброваскулярних захворювань у хворих на мозковий інсульт при гендерному розподілі. *Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту*. 2012; 16 (1): 147–50.
 51. Rocha E, Rouanet C, Reges D, Gagliardi V, Singhal AB, Silva GS. Intracerebral hemorrhage: Update and future directions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020 Oct;78(10):651–9. doi: 10.1590/0004-282X20200088.
 52. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, Stranges S, Shojaeianbabaei G, Behrouz R, et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: An ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2019 Oct 24;17(1):1–30. doi: 10.1186/s12916-019-1397-3.
 53. Зозуля ІС, Мардзвік ВМ. Мозковий інсульт в осіб молодого віку. *Международ. неврол. журн.* 2010; 5 (35):7–17.
 54. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22

- countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112–23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
55. Billot S, Kouroupi EG, Le Guilloux J, Cassinat B, Jardin C, Laperche Th, et al. Neurological disorders in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2011 Dec;96(12):1866–9. doi: 10.3324/haematol.2011.050005.
 56. Pizova NV, Dmitriev AN, Chizhov PA, Tabakov VA, Prozorovskaya SD. [Clinical features of acute cerebral blood circulation disorders in young patients with non-differential dysplasia of the connective tissue]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(2):19–24 [Article in Russian].
 57. Kalashnikova LA, Dobrynina LA. [Ischemic stroke in young adults]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(8 Vyp 2):3–12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Article in Russian].
 58. Banerjee M, Thayer JO, Bandyopadhyay T. DIPNECH: Case report and review of literature. *Conn Med*. 2020;84(2):53–5.
 59. Li L, Luengo-Fernandez R, Zuurbier SM, Beddows NC, Lavalley P, Silver LE, et al. Ten-year risks of recurrent stroke, disability, dementia and cost in relation to site of primary intracerebral haemorrhage: population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):580–5. doi: 10.1136/jnnp-2019-322663.
 60. Kushch KO, Klygunenko OM, Zozulya OO. Effect of combination neurometabolic therapy on regression of neurological symptoms in patients with acute ischemic stroke. *Emerg Med*. 2017;5 (84):86–90. doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109365.
 61. Яворська ВО, Фломін ЮВ. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція. *Международ. неврол. журн*. 2010; 6 (36).
 62. Яременко ЛМ, Грабовий ОМ. Експресія білка нейрофіламентів у сенсомоторній корі щурів при мікроемболізації кровоносних судин: вплив імунomodуляції. *Нейрофізіологія*. 2016; 48 (2): 123–8.

63. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Zh. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3–4):155–69. doi: 10.1159/000445170.
64. Babi MA, James ML. Peri-hemorrhagic edema and secondary hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: From benchwork to practical aspects. *Front Neurol.* 2017 Jan 19;8:4. doi: 10.3389/fneur.2017.00004.
65. Gliem M, Mausberg AK, Lee JI, Simiantonakis I, Van Rooijen N, Hartung HP, et al. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models. *Ann Neurol.* 2012 Jun;71(6):743–52. doi: 10.1002/ana.23529.
66. Tamakoshi K, Kondo H, Akatsuka N, Meguro K, Takahashi Y. A Comparison of Motor Functional Recovery and Brain Damage between Striatal Lesions Induced by Ischemia and Hemorrhage in Rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 May;29(5):1–5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104668.
67. Jickling GC, Liu DZ, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: Translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Jun;35(6):888–901. doi: 10.1038/jcbfm.2015.45.
68. Meng N, Zhang W, Su Y, Ye Z, Qin Ch. Antiplatelet therapy may be safe in ischemic stroke patients with cerebral microbleed. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8): 4–9. doi: 10.1177/0300060520949396.
69. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Lu A, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Feb;34(2):185–99. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203.
70. Maestrini I, Ducroquet A, Moulin S, Leys D, Cordonnier C, Bordet R. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Mar;172(3):198–219. doi: 10.1016/j.neurol.2016.02.003.
71. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke

- Association. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e343–61. doi: 10.1161/STR.0000000000000152.
72. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2016 Mar;10: 1–13. doi: 10.3389/fncel.2016.00056.
 73. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol*. 2015 Dec;52(3):1572–9. doi: 10.1007/s12035-014-8952-x.
 74. Zsuzsa B, Szegedi I, Kálmándi R, Tóth NK, Csiba L. Markers of coagulation and fibrinolysis predicting the outcome of acute ischemic stroke thrombolysis treatment: A review of the literature. *Front Neurol*. 2019 Jun 21;10 (513):1–13. doi: 10.3389/fneur.2019.00513.
 75. Slujitoru AŞ, Enache AL, Pinteal IL, Rolea E, Stocheci CM, Pop OT, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):917–26.
 76. Sergeeva SP, Savin AA, Shishkina LV, Vinogradov EV. [The brain after ischemic stroke: A clinical/histological study]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(3 Vyp 2):66–70. doi: 10.17116/jnevro20171173266-70 [Article in Russian].
 77. Rahaman P, Del Bigio MR. Histology of Brain Trauma and Hypoxia-Ischemia. *Acad Forensic Pathol*. 2018 Sep;8(3):539–54. doi: 10.1177/1925362118797728.
 78. Мачинский ПА, Плотникова НА, Кемайкин СП, Рыбаков АГ, Ульяновский ВЕ. Морфологические критерии давности развития ишемических инсультов в острую и раннюю подострую стадии. *Univ proceedings Volga Reg Med Sci*. 2017;4(44):5–20. doi 10.21685/2072-3032-2017-4-1.
 79. Шаврин ВА, Шулятникова ТВ. Компьютерно-морфометрический анализ отёчных изменений нервной ткани при прогрессирующем и стабилизированном инфаркте мозга. *Патологія*. 2015;2(34):97–100.

80. .Наумов НГ, Дробленков АВ. Реактивные изменения нейронов и астроцитов прилежащего ядра головного мозга после ограничения кровотока у крыс. Вестн. Новгор. гос. ун-та. Сер.: Мед. науки. 2016; 6(97): 143–7.
81. Шаврин ВА, Шулятникова ТВ, Полковников ЮФ. Морфогенез «ишемически-гомогенизирующих» изменений нейронов и их значение в патогистологической диагностике ишемических заболеваний головного мозга. Патологія. 2008; 5 (4):73–8.
82. Рузан ТА, Максимович НЕ, Зиматкин СМ. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга крыс в условиях его ишемии-реперфузии. Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2012; 4:35–8.
83. Туманский ВА, Евсеев АВ, Полковников ЮФ. Апоптоз и селективный некроз нейронов ЦНС после клинической смерти и церебральной ишемии: молекулярные механизмы и морфологические особенности. Патологія. 2008; 5 (2): 19–28.
84. Kolosowska N, Keuters MH, Wojciechowski S, Keksa-Goldsteine V, Laine M, Malm T, et al. Peripheral Administration of IL-13 Induces Anti-inflammatory Microglial/Macrophage Responses and Provides Neuroprotection in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1304–19. doi.org/10.1007/s13311-019-00761-0.
85. Li H, Wang SR, Wang LK, Chen XF, Zhao CJ, Duan S, et al. Perihematomal pathological changes in neurons and astrocytes following acute cerebral hemorrhage. *Int J Neurosci*. 2010 Nov;120(11):683–90. doi: 10.3109/00207454.2010.513460.
86. Duan X, Wen Z, Shen H, Shen M, Chen G. Intracerebral hemorrhage, oxidative stress, and antioxidant therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(203285):1–17. doi: 10.1155/2016/1203285.
87. Олійник ТМ, Савосько СІ, Шанта АВ, Чайковський ЮВ. Роль артеріальної гіпертензії у розвитку структурних змін головного мозку

- при моделювання геморагічного інсульту. Світ медицини та біології. 2017;1(59):136–42.
88. Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, Gough PJ, Bertin J, Finger J, et al. Neuronal death after hemorrhagic stroke in vitro and in vivo shares of ferroptosis and necroptosis. *Stroke*. 2017 Apr; 48(4): 1033–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015609.
 89. Li Q, Weiland A, Chen X, Han X, Durham F, Liu X, et al. Ultrastructural characteristics of neuronal death and white matter injury in mouse brain tissues after intracerebral hemorrhage: Coexistence of ferroptosis, autophagy, and necrosis. *Front Neurol*. 2018 Jul 17;9 (581): 1–12. doi: 10.3389/fneur.2018.00581.
 90. Shao Z, Tu S, Shao A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in intracerebral hemorrhage. *Front Pharmacol*. 2019 Sep;10 (1079):1–8. doi.org/10.3389/fphar.2019.01079.
 91. Зиновьева ОЕ, Катушкина ЭА, Роговина ЕГ, Щербанина ВЮ, Шишов АЯ, Алекян БГ, Пурсанов МГ. Ишемический инсульт в детском возрасте. *Неврол. журн*. 2010;5:41–6.
 92. Трофимов АО, Кравец ЛЯ. Апоптоз нейронов при черепно-мозговой травме. *Совр. технологии в медицине*. 2010;8(3):92–7.
 93. Сергеева СП, Ерофеева ЛМ, Савин АА, Литвицкий ПФ, Шишкина ЛВ, Архипов ВВ. Роль апоптических факторов в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функционирования после ишемического инсульта. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2017; 14 (2):156–63. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-2-156-163.
 94. Баринев ЭФ, Евтушенко С, Максименко ТЛ, Баринев МЭ, Твердохлеб ТА, Евтушенко ИС. Механизмы регуляции воспаления в ишемизированном мозге (научный обзор). *Международ. мед. журн*. 2013;8(62):13–21.

95. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal cell death. *Physiol Rev.* 2018 Apr;98(2):813–80. doi: 10.1152/physrev.00011.2017.
96. Кожевский ДЭ. Нейроглия и ее участие в патогенезе заболеваний нервной системы: актовая речь на заседании Ученого совета ФГБНУ «ИЭМ» 12 декабря 2019 года. Санкт-Петербург, 2019. 29 с.
97. Малиновская НА, Прокопенко СВ, Комлева ЮК, Панина ЮА, Пожиленкова ЕА, Рябоконь РВ, и др. Молекулы- маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации. *Sib Med Rev.* 2014;(5):5–15.
98. Горяйнов СА, Процкий СВ, Охотин ВЕ, Павлова ГВ, Ревущин АВ, Потапов АА. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии. *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* 2013; 7 (1):45–51.
99. Воронков ДН, Сальникова ОС, Худоевков РМ. Иммуноцитохимические и морфометрические изменения астроглии в перифокальной зоне моделируемого инфаркта мозга. *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* 2017; 11(1):40–6.
100. Dalleras G, Chever O, Rouach N. How do astrocytes shape synaptic transmission? Insights from electrophysiology. *Front Cell Neurosc.* 2013 Oct 1;7 (159): 1 19. doi: 10.3389/fncel.2013.00159.
101. Tschoe Ch, Bushnell ChD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J Stroke* 2020 Jan;22(1):29 46. doi: 10.5853/jos.2019.02236.
102. Wagenaar N, de Theije CGM, de Vries LS, Groenenendaal F, Benders MJNL, Nijboer CHA. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: Neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res.* 2018 Jan;83(1 2):372 84. doi: 10.1038/pr.2017.243.
103. Lan X, Han X, Liu X, Wang J. Inflammatory responses after intracerebral hemorrhage: From cellular function to therapeutic targets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Jan;39(1):184–6. doi: 10.1177/0271678X18805675.

104. Becerra-Calixto A, Cardona-Gómez GP. The role of astrocytes in neuroprotection after brain stroke: Potential in cell therapy. *Front Mol Neurosci.* 2017 Apr 3;10 (88): 1–12. doi: 10.3389/fnmol.
105. Nakagomi T, Tanaka Y, Nakagomi N, Matsuyama T, Yoshimura S. How long are reperfusion therapies beneficial for patients after stroke onset? Lessons from lethal ischemia following early reperfusion in a mouse model of stroke. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep; 21(17): 1–15. doi: 10.3390/ijms21176360.
106. Волос ЛІ. Роль амілоїдних тілець(*Corpora Amilacea*) в нейротрофічних захворюваннях: причина чи наслідок? *Південноукр. мед. наук. журн.* 2019;5(23):18–22.
107. Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER, Valadka EB, Hayes RL. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ.* 2016 Jan Mar;2(1):28–47. doi: 10.4103/2394-8108.178546.
108. Царенко Т, Ракша Н, Кравченко О. Матриксні металопротеїнази у патогенезі ішемічного інсульту, ускладненого цукровим діабетом II типу. *Біологія.* 2018;1(75):63–9.
109. Hersh J, Yang SH. Glia-immune interactions post-ischemic stroke and potential therapies. *Exp Biol Med.* 2018 Dec;243(17–18):1302–12. doi: 10.1177/1535370218818172.
110. Wang S, Young KM. White matter plasticity in adulthood. *Neuroscience.* 2014 Sep;276:148–60. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.018.
111. Gautam J, Yao Y. Roles of Pericytes in Stroke Pathogenesis. *Cell Transplant.* 2018 Dec;27(12):1798–808. doi: 10.1177/0963689718768455.
112. Solomon EI, Augustine AJ, Yoon J. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2010;11(30):3921–32.
113. Shekhar S, Cunningham MW, Pabbidi MR, Wang S, Booz GW, Fan F. Targeting vascular inflammation in ischemic stroke: Recent developments on novel immunomodulatory approaches. *Eur J Pharmacol.* 2018 Aug;833:531–44. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.028.

114. Tao Ch, Hu X, LI H, You Ch. White matter injury after intracerebral hemorrhage: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Front Hum Neurosci*. 2017Aug;11 (422): 1 12. doi: 10.3389/fnhum.2017.00422.
115. Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003 Feb;23(2):137 49. doi: 10.1097/01.WCB.0000044631.80210.3C.
116. Neves JD, Mestriner RG, Netto CA. Astrocytes in the cerebral cortex play a role in the spontaneous motor recovery following experimental striatal hemorrhage. *Neural Regen Res*. 2018 Jan;13(1):67 8. doi: 10.4103/1673-5374.224372.
117. Xu Sh, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J. Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Front Immunol*. 2020 Feb;11 (294): 1 16. doi: 10.3389/fimmu.2020.00294.
118. Becerra-Calixto A, Cardona-Gómez GP. Neuroprotection Induced by Transplanted CDK5 Knockdown Astrocytes in Global Cerebral Ischemic Rats. *Mol Neurobiol*. 2017 Nov;54(9):6681 96. doi: 10.1007/s12035-016-0162-2.
119. Яременко ЛМ. Експресія GFAP в сенсомоторній корі головного мозку при моделюванні транзиторної ішемії за умов імуномодуляції. *Укр. морфол. альм*. 2014; 12 (4):57–60.
120. Scimemi A. Astrocytes and the Warning Signs of Intracerebral Hemorrhagic Stroke. *Neural Plast*. 2018 Feb; 2018 (7301623): 1 11. doi: 10.1155/2018/7301623.
121. Kalinina YA, Gilerovich EG, Korzhevskii DE. Astrocytes and their participation in the mechanisms of therapeutic action of msc in ischemic brain injury. *Genes and Cells*. 2019;14(1):33–40.
122. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019 Jul;16(1):1 24. doi: 10.1186/s12974-019-1516-2.

123. Panickar KS, Noremborg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: Morphological and general considerations. *Glia*. 2005 Jun;50(4):287–98. doi: 10.1002/glia.20181.
124. Duan CL, Liu CW, Shen SW, Yu Z, Mo JL, Chen XH, et al. Striatal astrocytes transdifferentiate into functional mature neurons following ischemic brain injury. *Glia*. 2015 Sep;63(9):1660–70. doi: 10.1002/glia.22837.
125. Zhou X, Xie Q, Xi G, Keep RF, Hua Y. Brain CD47 expression in a swine model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res*. 2014 Jul;1574:70–6. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.003.
126. Song SY, Zhao XX, Rajah G, Hua C, Kang RJ, Han YP, et al. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019 Front Neurol. 2019 Oct;10 (1032): 1–16. doi: 10.3389/fneur.2019.01032.
127. Venkat P, Shen Y, Chopp M, Chen J. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2018 May;134(Pt B):310–22. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.036.
128. Saand AR, Yu F, Chen J, Chou SHY. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes – A novel neurological sign and therapeutic target? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Jun;39(6):959–88. doi: 10.1177/0271678X19841443.
129. Strecker JK, Schmidt A, Schäbitz WR, Minnerup J. Neutrophil granulocytes in cerebral ischemia – Evolution from killers to key players. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:117–26. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.006.
130. Kivrak T, Balin M, Kobalt MA, Karaca EAI. Role of Neutrophils in the Inflammation of Brain. *SM Atheroscler J*. 2017; 1:1002.
131. Mracsko E, Javidi E, Shin-Young N, Kahn A, Liesz A, Veltkamp R. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2107–14. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005801.

132. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(45):1 5. doi: 10.1097/MD.00000000000008624.
133. Askenase MH, Sansing LH. Stages of the inflammatory response in pathology and tissue repair after intracerebral hemorrhage. *Physiol Behav*. 2016 Jun;36(3):288 97. doi: 10.1055/s-0036-1582132.
134. Strecker JK, Schmidt A, Schäbitz WR, Minnerup J. Neutrophil granulocytes in cerebral ischemia – Evolution from killers to key players. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:117 26. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.006.
135. Topcuoglu MA, Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM. Systemic Inflammation Indices in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: Clinical Yield and Utility. *Angiology*. 2021 Mar;72(3):279 84. doi: 10.1177/0003319720969997.
136. Lin L, Wang X, Yu Z. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*. 2016;5(4):213. doi: 10.4172/2167-0501.1000213.
137. Luo HR, Loison F. Constitutive neutrophil apoptosis: Mechanisms and regulation. 2008 Apr;83(4):288 95. doi: 10.1002/ajh.21078.
138. Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after Ischemic stroke: The role of leukocytes and glial cells. *Exp Neurobiol*. 2016 Oct;25(5):241 51. doi: 10.5607/en.2016.25.5.241.
139. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017 Mar 7;23(3):279 87. doi: 10.1038/nm.4294.
140. Pfeiler S, Stark K, Massberg S, Engelmann B. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):206 13. doi: 10.3324/haematol.2016.142471.
141. Li J, Kim K, Barazia A, Tseng A, Cho J. Platelet-neutrophil interactions under thromboinflammatory conditions. *Cell Mol Life Sci*. 2015 Jul;72(14):2627 43. doi: 10.1007/s00018-015-1845-y.

142. Jiménez-Alcázar M, Kim N, Fuchs TA. Circulating Extracellular DNA: Cause or Consequence of Thrombosis? *Semin Thromb Hemost*. 2017 Sep;43(6):553-61. doi: 10.1055/s-0036-1597284.
143. Vallés J, Lago A, Santos MT, Latorre AM, Tembl JI, Salom JB, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: Prognostic significance. *Thromb Haemost*. 2017 Oct 5;117(10):1919-29. doi: 10.1160/TH17-02-0130.
144. Yang G, Sau C, Lai W, Cichon J, Li W. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *Am J Pathol*. 2015;181(6):1173-8.
145. Döring Y, Soehnlein O, Weber Ch. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res*. 2017 Feb; 120 (4): 736-43. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692.
146. Petrone AB, Eisenman RD, Steele KN, Mosmiller LT, Urhie O, Zdilla MJ. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2019 Sep;40(9):1877-85. doi: 10.1007/s10072-019-03919-y.
147. Schuhmann MK, Langhauser F, Kraft P, Kleinschnitz C. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):1-6. doi:10.1186/s12974-017-0890-x.
148. Jones KA, Maltby S, Plank MW, Kluge M, Nilsson M, Foster PS, et al. Peripheral immune cells infiltrate into sites of secondary neurodegeneration after ischemic stroke. *Brain Behav Immun*. 2018 Jan;67:299-307. doi: 10.1016/j.bbi.2017.09.006.
149. Moxon-Emre I, Schlichter LC. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Mar;70(3):218-35. doi: 10.1097/NEN.0b013e31820d94a5.

150. Li P, Gan Y, Sun BL, Zhang F, Lu B, Gao Y, et al. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia. *Ann Neurol*. 2013 Sep;74(3):458–71. doi: 10.1002/ana.23815.
151. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2019 Feb 1;316(2):C135–C53. doi: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
152. Dalkara T, Alarcon-Martinez L. Cerebral microvascular pericytes and neurogliovascular signaling in health and disease. *Brain Res*. 2015 Oct 14;1623:3–17. doi: 10.1016/j.brainres.2015.03.047.
153. Nejati M, Tameh AA, Vahidinia Z, Atlasi MA. Mesenchymal stem cells improve ischemic stroke injury by anti-inflammatory properties in rat model of middle cerebral artery occlusion. *Iran Red Crescent Med J*. 2018 Jan;20(1):1–10. doi: 10.5812/ircmj.55085.
154. Nadareishvili Z, Simpkins AN, Hitomi E, Reyes D, Leigh R. Post-stroke blood-brain barrier disruption and poor functional outcome in patients receiving thrombolytic therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47(3–4):135–42. doi: 10.1159/000499666.
155. Yang Y, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke. *Brain Res*. 2015 Oct 14;1623:30–8. doi: 10.1016/j.brainres.2015.04.024.
156. Benarroch EE. Neuron-astrocyte interactions: Partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc*. 2005 Oct;80(10):1326–38. doi: 10.4065/80.10.1326.
157. Qin C, Zhou LQ, Ma XT, Hu ZW, Yang S, Chen M, et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull*. 2019 Oct;35(5):921–33. doi: 10.1007/s12264-019-00388-3.
158. Zhang W, Zhu L, An C, Wang R, Yang L, Yu W, et al. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury – Disruption and repair. *Brain Hemorrhages*. 2020 Mar;1(1):34–53. doi.org/10.1016/j.hest.2019.12.004.

159. Page Sh, Patel R, Raut S, Al-Ahmad A. Neurological diseases at the blood-brain barrier: Stemming new scientific paradigms using patient-derived induced pluripotent cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Apr 1;1866(4):165358. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.009.
160. Nadeau CA, Dietrich K, Wilkinson CM, Crawford AM, George GN, Nichol HK, et al. Prolonged Blood-Brain Barrier Injury Occurs After Experimental Intracerebral Hemorrhage and Is Not Acutely Associated with Additional Bleeding. *Transl Stroke Res.* 2019 Jun;10(3):287 97. doi: 10.1007/s12975-018-0636-9.
161. FreezeWM, Jacobs HIL, Schreuder FHBM, van Oostenbrugge RJ, Backes WH, Verhey FR, et al. Blood-brain barrier dysfunction in small vessel disease related intracerebral hemorrhage. *Front Neurol.* 2018 Nov 12;9:926. doi: 10.3389/fneur.2018.00926.
162. Keep RF, Andjelkovic AV, Xiang J, Stamatovic SM, Antonetti DA, Hua Y, et al. Brain endothelial cell junctions after cerebral hemorrhage: Changes, mechanisms and therapeutic targets. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Aug;38(8):1255 75. doi: 10.1177/0271678X18774666.
163. Chen X, Huang Q, Deng Q, Shen R, Liu Y, Lu M, et al. A prediction model of brain edema after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2019 Dec 15;407:116507. doi: 10.1016/j.jns.2019.116507.
164. Chettimada S, Joshi SR, Dhagia V, Aiezza A, Lincoln ThM, Gupte R, et al. Vascular smooth muscle cell contractile protein expression is increased through protein kinase G-dependent and-independent pathways by glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibition and deficiency. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2016 Oct;311(4):H904 H12. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2016.
165. Zille M, Ikhsan M, Jiang Y, Lampe J, Wenzel J, Schwaninger M. The impact of endothelial cell death in the brain and its role after stroke: A systematic review. *Cell Stress.* 2019 Sep 25;3(11):330 47. doi: 10.15698/cst2019.11.203.

166. Li YF, Ren LN, Guo G, Cannella LA, Chernaya V, Samuel S, et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: An exploration from hypothesis to therapy. *J Hematol Oncol*. 2015;8(1):1–17. doi 10.1186/s13045-015-0130-8.
167. Блинов ДВ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Vol. 6 (1), *nevrologia@mail.ru*. 2014. 84 p.
168. Шулятникова ТВ. Ультраструктурные особенности микроциркуляторного русла в критических зонах ишемии головного мозга в эксперименте. *Патологія*. 2010; 7 (2):32–4.
169. Sergeeva SP, Savin AA, Litvitskiy PF. [A role of the fas system in the pathogenesis of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(3 Pt 2):3 8. doi: 10.17116/jnevro2016116323-8[Article in Russian].
170. Ruan L, Wang B, Zhuge Q, Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res*. 2015 Oct 14;1623:166 73. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.042.
171. Гомазков ОА. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. М.: ИКАР, 2011. 93 с.
172. Kalaria RNK, Erkinjuntti T. Small Vessel Disease and Subcortical Vascular Dementia. *J Clin Neurol*. 2006 Mar;2(1):1 11. doi: 10.3988/jcn.2006.2.1.1.
173. Vahidy FS, Haque ME, Rahbar MH, Zhu H, Rowan P, Aisiku IP, et al. Intravenous Bone Marrow Mononuclear Cells for Acute Ischemic Stroke: Safety, Feasibility, and Effect Size from a Phase I Clinical Trial. *Stem Cells*. 2019 Nov;37(11):1481–91. doi.org/10.1002/stem.3080.
174. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, et al. Pericytes Control Key Neurovascular Functions and Neuronal Phenotype in the Adult Brain and during Brain Aging. *Neuron*. 2010 Nov 4;68(3):409–27. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.043.
175. Анацкая ЛН, Гончарова НВ. Эндогенный неоваскулогенез в постинсультной репарации мозга. *Міжнар. неврол. журн*. 2013; 6: 11 9.

176. Morgun AV, Osipova ED, Boytsova EB, Shuvaev AN, Komleva YK, Trufanova LV, et al. Astroglia-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche in vitro treated with A β 1-42. *Biomed Khimiya*. 2019;65(5):366–73. doi: 10.18097/PBMC20196505366.
177. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules*. 2016;6(1):2–28. doi: 10.3390/biom6010006.
178. Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ, et al. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine*. 2018 Feb;28:21–30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.021.
179. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: From pathogenesis to clinical significance. *Nevrol Neiropsikhiatriya Psikhosomatika*. 2018 Nov;10(3):4–11. doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-4-11.
180. Domise M, Vingtdeux V. AMPK in Neurodegenerative Diseases. *Exp Suppl*. 2016;107(10):153–77. doi: 10.1007/978-3-319-43589-3_7.
181. Яременко ЛМ, Шепелєв СЄ, Бідна ЛП, Грабовий ОМ. Експресія Тау-протеїну в сенсомоторній корі великих півкуль при моделюванні транзиторної ішемії на фоні попередньої сенсibiliзації мозковим антигеном та імунокорекція виниклих змін. *Clin Exp Med Res*. 2018;6(1):31–7.
182. Basurto-Islas G, Gu JH, Tung YC, Liu F, Iqbal K. Mechanism of Tau Hyperphosphorylation Involving Lysosomal Enzyme Asparagine Endopeptidase in a Mouse Model of Brain Ischemia. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(2):821–33. doi: 10.3233/JAD-170715.
183. Chen X, Jiang H. Tau as a potential therapeutic target for ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019 Dec; 11(24): 12827–43. doi: 10.18632/aging.102547.

184. Back DB, Choi BR, Han JS, Kwon KJ, Choi DH, Shin CY, et al. Characterization of tauopathy in a rat model of post-stroke dementia combining acute infarct and chronic cerebral hypoperfusion. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep;21(18): 1–15. doi: 10.3390/ijms21186929.
185. Ojo OB, Amoo ZA, Saliu IO, Olaleye MT, Farombi EO, Akinmoladun AC. Neurotherapeutic potential of kolaviron on neurotransmitter dysregulation, excitotoxicity, mitochondrial electron transport chain dysfunction and redox imbalance in 2-VO brain ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;111(2018):859–72. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.144.
186. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects. *Front Aging Neurosci*. 2019Aug; 11 (204):1–14. doi.org/10.3389/fnagi.2019.00204.
187. Yachnis A, Rivera-Zengotita M. *Neuropathology*. Philadelphia: Eds. Elsevier, 2014. 368 p.
188. Huuskonen MT, Loppi S, Dhungana H, Keksa-Goldsteine V, Lemarchant S, Korhonen P, et al. Bexarotene targets autophagy and is protective against thromboembolic stroke in aged mice with tauopathy. *Sci Rep*. 2016;6:1–14. doi.org/10.1038/srep33176.
189. Majerova P, Zilkova M, Kazmerova Z, Kovac A, Paholikova K, Kovacech B, et al. Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers. *J Neuroinflammation*. 2014 Sep; 11(161):1–12. doi: 10.1186/s12974-014-0161-z.
190. Španić ES, Horvat LL, Hof PR, Šimić G. Role of Microglial Cells in Alzheimer's Disease Tau Propagation. *Front Aging Neurosci*. 2019 Oct 4;11 (271): 1 10. doi: 10.3389/fnagi.2019.00271.
191. Hassan-Abdi R, Brenet A, Bennis M, Yanicostas C, Soussi-Yanicostas N. Neurons Expressing Pathological Tau Protein Trigger Dramatic Changes in Microglial Morphology and Dynamics. *Front Neurosci*. 2019 Nov;13 (1199): 1 11. doi: 10.3389/fnins.2019.01199.

192. Kahlson MA, Colodner KJ. Glial tau pathology in tauopathies: Functional consequences. *J Exp Neurosci*. 2015 Feb 10;9(Suppl 2):43–50. doi: 10.4137/JEN.S25515.
193. Kovacs GG. Astroglia and Tau: New Perspectives. *Front Aging Neurosci*. 2020 Apr 9;12(96): 1–14. doi: 10.3389/fnagi.2020.00096.
194. Группа компаний «БиоХимМак. Маркеры нарушений нервной системы. *www Biochem*. Разд. 8. С. 72–84.
195. Gomazkov OA. Cortexin: Molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(8):99–104. doi: 10.17116/jnevro20151158199-104.
196. Аннацкая ЛН, Шанько ЮГ. Клеточные технологии – новая эра нейрорепарации инфаркта мозга. *Мед. новости*. 2012; 6:12–6.
197. Chamorro Á. Neuroprotectants in the era of reperfusion therapy. *J Stroke*. 2018 May;20(2):197–207. doi: 10.5853/jos.2017.02901.
198. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate R, et al. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int*. 2017;2017 (4863079): 1–15. doi: 10.1155/2017/4863079.
199. Черній ВІ, Черній ТВ, Андропова ІА. Сучасні можливості та перспективи інтенсивної терапії хворих із гострим ішемічним інсультом в Україні. *Журн. неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2019; 7 (2): 5–14.
200. Дзяк ЛА, Сірко АГ, Іонов ТА. Хірургічне лікування при гострих травматичних субдуральних гематомах у хворих у коматозному стані. *Укр. мед. часопис*. 2011;6(86):118–23.
201. Mărgăritescu O, Mogoantă L, Pirici I, Pirici D, Cernea D, Mărgăritescu C. Histopathological changes in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(3):327–39.
202. Брюхов ВВ, Максимова МЮ, Коновалов РН, Кротенкова МВ. Приоритеты визуализации внутримозговых гематом (обзор литературы). *Мед. визуализация*. 2007; 6: 9–17.

203. Abràmoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ Part II. *Biophotonics Int.* 2004 Jul;11(7):36–43.
204. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012 Jul;9(7):671 5. doi: 10.1038/nmeth.2089.
205. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 305 с.
206. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
207. Савченко ВМ. Методологія наукових досліджень у професійній галузі. 2019. 24 с.
208. Van der Loo MPJ, de Jonge E. *Learning RStudio for R Statistical Computing.* 2012. 126 p.
209. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* 2017. 2673 p.
210. Graham NSN, Sharp DJ. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: From mechanisms to clinical trials in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Nov;90(11):1221 33. doi: 10.1136/jnnp-2017-317557.
211. Dyussenbayev A. The Main Periods of Human Life. *Glob J Human-Social Sci Arts Humanit Psychol.* 2017;17(7):33–6.
212. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):171–9. doi: 10.1159/000506396.
213. Hui L, Wu PF, Li RZh, Wan Zh, Huang GX. Sleep Duration and Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Front Neurol.* 2020 Oct;11 (976):1 6. doi: 10.3389/fneur.2020.00976.

214. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct;21(20):1–24. doi: 10.3390/ijms21207609.
215. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke.* 2020 Oct;15(8):819–838. doi: 10.1177/1747493020909545.
216. Wang Y, Dai Y, Zheng J, Xie Y, Guo R, Guo X, et al. Sex difference in the incidence of stroke and its corresponding influence factors: Results from a follow-up 8.4 years of rural China hypertensive prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2019Mar;18(1): 1–10. doi: 10.1186/s12944-019-1010-y.
217. Branyan TE, Sohrabji F. Sex differences in stroke co-morbidities. *Exp Neurol.* 2020 Oct;332 (113384): 1–7. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113384.
218. Parker D, Rhoney DH, Liu-DeRyke X. Management of spontaneous nontraumatic intracranial hemorrhage. *J Pharm Pract.* 2010 Oct;23(5):398–407. doi.org/10.1177/0897190010372320.
219. Мицкан Б, Єдинак Г, Остап'як З, Грицуляк Б, Мицкан Т. Інсульт: різновиди, фактори ризику, фізична реабілітація. Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: зб. наук. праць. 2012; 3 (19): 295–302.
220. McCoy CE, Langdorf MI, Lotfipour Sh. American Heart Association/American Stroke Association deletes sections from 2018 stroke guidelines. *West J Emerg Med.* 2018 Nov;19(6):947–51. doi: 10.5811/westjem.2018.9.39659.
221. Puig B, Brenna S, Magnus T. Molecular communication of a dying neuron in stroke. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep; 19(9): 1–17. doi: 10.3390/ijms19092834.
222. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2016 Apr;13(4):3391–6. doi: 10.3892/mmr.2016.4948.

223. Nakamura A, Otani K, Shichita T. Lipid mediators and sterile inflammation in ischemic stroke. *Int Immunol*. 2020 Oct 20;32(11):719–25. doi: 10.1093/intimm/dxaa027.
224. Weisenburger-Lile D, Dong Y, Yger M, Weisenburger G, Polara GF, Chaigneau Th, et al. Harmful neutrophil subsets in patients with ischemic stroke: Association with disease severity. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2019; 6(4): 1–15. doi: 10.1212/NXI.0000000000000571.
225. Евзельман МА, Митяева ЕВ, Лашхия ЯБ, Камчатнов ПР. Острая церебральная ишемия и воспаление. 2019;119(12):73–80. doi: 10.17116/jnevro201911912273 .
226. Chernykh ER, Shevela EYA, Morozov SA, Ostanin AA. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Med Immunol*. 2018;20(1):19–34. doi.org/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34.
227. Li LZ, Huang YY, Yang ZH, Zhang SJ, Han ZP, Luo YM. Potential microglia-based interventions for stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Mar;26(3):288–96. doi: 10.1111/cns.13291.
228. Jiang CT, Wu WF, Deng YH, Ge JW. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review). *Mol Med Rep*. 2020 May;21(5):2006–18. doi: 10.3892/mmr.2020.11003.
229. Zhang S. Microglial activation after ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2019 Jun;4(2):71–4. doi: 10.1136/svn-2018-000196.
230. Lima RR, Santana LNS, Fernandes RM, Nascimento EM, Oliveira ACA, Fernandes LMP, et al. Neurodegeneration and glial response after acute striatal stroke: Histological basis for neuroprotective studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016 (3173564): 1–15. doi.org/10.1155/2016/3173564.
231. Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: Postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492–9. doi: 10.1159/000337155.
232. Xu H, Cao Ji, Xu Ji HL, Shen H LX, Wang ZhWJ, Chen G. GATA-4 regulates neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage via the NF-

- κ B/Bax/Caspase-3 pathway both in vivo and in vitro. *Exp Neurol*. 2019 May;315:21–31. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.01.018.
233. Guo T, Ren P, Li X, Luo T, Gong Y, Hao S, et al. Neural Injuries Induced by Hydrostatic Pressure Associated with Mass Effect after Intracerebral Hemorrhage. *Sci Rep*. 2018;8(1): 1–12. | doi:10.1038/s41598-018-27275-7.
 234. Lattanzi S, Di Napoli M, Ricci S, Divani AA. Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):484–96. doi: 10.1007/s13311-020-00839-0.
 235. Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, Cordonnier C, Viswanathan A. Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2016 May;1862(5):939–44. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.011.
 236. Wander CM, Tseng JH, Song Sh, Housseiny HAAI, Tart DS, Ajit A, et al. The Accumulation of Tau-Immunoreactive Hippocampal Granules and Corpora Amylacea Implicates Reactive Glia in Tau Pathogenesis during Aging. *Iscience*. 2020;23(7): 1–33. doi: 10.1016/J.Isci.2020.101255.
 237. Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1058–66. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
 238. Jiang C, Wang Y, Hu Q, Shou J, Zhu L, Tian N, et al. Immune changes in peripheral blood and hematoma of patients with intracerebral hemorrhage. *FASEB J*. 2020 Feb;34(2):2774–91. doi: 10.1096/fj.201902478R.
 239. Lan X, Han X, Liu X, Wang J. Inflammatory responses after intracerebral hemorrhage: From cellular function to therapeutic targets. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Jan;39(1):184–6. doi: 10.1177/0271678X18805675.
 240. Chiu CD, Yao NW, Guo JH, Shen CC, Lee HT, Chiu YP, et al. Inhibition of astrocytic activity alleviates sequela in acute stages of intracerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017 Nov;8(55): 94850–61. doi: 10.18632/oncotarget.22022.

241. Esquiva G, Grayston A, Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Nov 1;315(5):C664 C74. doi: 10.1152/ajpcell.00200.2018.
242. Pisa D, Rábano A, Carrasco L. Corpora amylacea of brain tissue from neurodegenerative diseases are stained with specific antifungal antibodies. *Front Neurosci*. 2016;10:1–12. doi.org/10.3389/fnins.2016.00086.
243. Victoria ECG, de Brito TEC, Oliveira FMS, de Carvalho BA, Caliari MV, Teixeira AL, et al. Up-regulation of brain cytokines and metalloproteinases 1 and 2 contributes to neurological deficit and brain damage in transient ischemic stroke. *Microvasc Res*. 2020 May;129 (103973): 1–5. doi: 10.1016/j.mvr.2019.103973.
244. Von Kummer R, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology*. 2017 Jun;59(6):545–53. doi: 10.1007/s00234-017-1847-6.
245. Cherdak MA. Mixed dementia in stroke patient. *Russ J Geriatr Med*. 2020;(3):236–42. doi:10.37586/2686-8636-3-2020-236-242.
246. Gresita A, Glavan D, Udristoiu I, Catalin B, Hermann DM, Popa-Wagner A. Very Low Efficiency of Direct Reprogramming of Astrocytes Into Neurons in the Brains of Young and Aged Mice After Cerebral Ischemia. *Front Aging Neurosci*. 2019 Dec 3;11 (334): 1–7. doi: 10.3389/fnagi.2019.00334.
247. Авдеев ДБ, Акулинин ВА, Степанов АС, Горбунова АВ, Степанов СС. Плейотропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гипокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий. *Сиб. мед. журн*. 2018;33(3):102–10. /doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110.
248. Castelli V, Benedetti E, Antonosante A, Catanesi M, Pitari G, Ippoliti R, et al. Neuronal cells rearrangement during aging and neurodegenerative disease: Metabolism, oxidative stress and organelles dynamic. *Front Mol Neurosci*. 2019 May;12:1–13. doi.org/10.3389/fnmol.2019.00132.

249. Chen, Fang Zh, Chen XL, Yang Sh, Zhou YiF, Mao L, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2019 Cell Death Dis. 2019 Jun 20;10(7):1 18. doi: 10.1038/s41419-019-1716-9.
250. Моргун АВ, Малиновская НА, Комлева ЮК, Лопатина ОЛ, Кувачева НВ, Панина ЮА, и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. *Бюл. Сиб. медицины.* 2014; 13(5):138–48.
251. Leyns CEG, Holtzman DM. Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies. 2017 Jun 29;12(1):1 16. doi: 10.1186/s13024-017-0192-x.
252. Живолупов СА, Вознюк ИА, Самарцев ИН, Кравчук АЮ, Бондаренко ЖЭ. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации. *Эффект. фармакотерапия.* 2020; 16 (31):24–38.
253. Llorens F, Villar-Piqué A, Candelise N, Ferrer I, Zerr I. Chapter 4, Tau Protein as a Biological Fluid Biomarker in Neurodegenerative Dementias. In: *Cognitive Disorders*; 2019. P. 65–96. doi: 10.5772/intechopen.73528.
254. Zanier ER, Bertani I, Sammali E, Pischiutta F, Chiaravalloti MA, Vegliante G, et al. Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. *Brain.* 2018 Sep 1;141(9):2685 99. doi: 10.1093/brain/awy193.
255. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Tau protein dysfunction after brain ischemia. *J Alzheimer's Dis.* 2018 Sep;66(2):429–33. doi: 10.3233/JAD-180772.
256. Helbok R, Schiefecker A, Delazer M, Beer R, Bodner T, Pfausler B, et al. Cerebral tau is elevated after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and associated with brain metabolic distress and poor functional and cognitive long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jan;86(1):79–86. doi:10.1136/jnnp-2013-307326.

257. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Proteomic and genomic changes in tau protein, which are associated with alzheimer's disease after ischemia-reperfusion brain injury. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 30;21(3):1 15. doi: 10.3390/ijms21030892.
258. Park JS, Kam TI, Lee S, Park H, Oh Y, Kwon SH, et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Apr 26;9(1):1 15. doi: 10.1186/s40478-021-01180-z.
259. Das BC, Pradhan S, Ojha DP, Das A, Hosmane NS, Das S. Annals of Advances in Chemistry The Role of Tau Protein in Diseases. *Ann Adv Chem.* 2018;2:1–16. doi: 10.29328/journal.aac.1001010.
260. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Brain Ischemia as a Prelude to Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021 Feb 18;13 (636653):1 12. doi: 10.3389/fnagi.2021.636653.
261. Radenovic L, Nenadic M, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ, Andjus PR, et al. Heterogeneity in brain distribution of activated microglia and astrocytes in a rat ischemic model of Alzheimer's disease after 2 years of survival. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun;12(12):12251–67. doi: 10.18632/aging.103411.
262. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010 Jan;119(1):7 35. doi: 10.1007/s00401-009-0619-8.
263. Reid MJ, Beltran-Lobo P, Johnson L, Perez-Nievas BG, Noble W. Astrocytes in Tauopathies. *Front Neurol.* 2020 Sep;11:1–9. doi.org/10.3389/fneur.2020.572850.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фаліон РІ. Аналіз автопсій осіб працездатного віку, померлих в Львівській області протягом дванадцяти років (2004-2015). Досягнення біології та медицини. 2016;2(28):43-7. *(Особистий внесок – провела аналіз та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріали до друку).*

2. Фаліон РІ. Інсульт у жінок молодого віку: патоморфологічні зміни судин і тканини головного мозку (ретроспективний аналіз за період 2000-2015 рр.). Клінічна та експериментальна патологія. 2017;3(61):57-61. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, сформулювала та узагальнила результати, підготувала, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).*

3. Нетлюх АМ, Грищук ОІ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ, Мандзюк ОВ, Боднар ОР, Фаліон РІ. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньомозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019;3(29):14-20. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

4. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. 2020;14(2):36-43. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала, сформулювала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

5. Нетлюх АМ, Шевага ВМ, Фаліон РІ, Матолинець НВ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при

несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом. Ендоваскулярна нейрохірургія. 2020;2(32):21-7. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

6. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ, Житинська ГБ, Гаврилюк ОМ, Тумак ІМ. Complains of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020;4(74):125-30. *(Особистий внесок – провела забір матеріалу, проаналізувала, сформулювала та узагальнила результати, підготувала матеріал до друку).*

7. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Патент на корисну модель № u202104427 Бюлетень № 20, 2022 р. «Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики інсультів головного мозку» «Спосіб патоморфологічного дослідження перифокальної тканини головного мозку з визначенням періоду інсультів різного типу».

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Фаліон РІ, Кузик ЮІ. Інфаркти головного мозку: віково-статевий аналіз. Матеріали XV конгресу СФУЛТ (Чернівці, 16-18 жовтня, 2014 р.). Чернівці, 2014, с. 207. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

9. Фаліон РІ, Петровська КМ, Житинська ГБ. Статистичний аналіз показників смертності від інсульту в осіб до 60 років. XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ). (Берлін – Київ, 8-23 серпня, 2016 р.). Берлін – Київ, 2016, с. 237. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

10. Малик ОР, Рябець ЛС, Фаліон РІ. Єдність патогенетичних чинників розвитку кардіоневрологічної патології. Матеріали XVII міжнародного наукового конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Тернопіль, 20-22 вересня, 2018 р.). Тернопіль; 2018, С. 259.

(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

11. Kuzyk Yu, Falion R. Case of ischemic stroke with essential thrombocythemia and antiphospholipid syndrome. 5th European Stroke Organization Conference (Milan, Italy, may 22-24, 2019). Milan, Italy 2019, p. 215. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

12. Нетлюх АМ, Фаліон РІ, Мандзюк БО, Кобилецький ОЯ, Щибовик ДВ. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом. Щорічна конференція української асоціації нейрохірургів «Шляхи покращення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (Буковель, 13-15 березня, 2019 р.). Буковель, 2019, с. 37. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

13. Фаліон РІ, Кузик ЮІ. Випадок есенціальної тромбоцитемії та ішемічного інфаркту, який розвинувся на тлі антифосфоліпідного синдрому. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (Вінниця, 10-11 квітня, 2019 р.). Вінниця; 2019, С. 120-2. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

14. Поспішіль ЮО, Фаліон РІ. Реактивні зміни астроцитів у відповідь на гостру ішемію головного мозку. Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 11 червня, 2021 р.). Тернопіль, 2021, С. 171-2. *(Особистий внесок – у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні, підготовці тез до друку).*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. XV конгрес СФУЛТ (Чернівці, 16-18 жовтня, 2014 р.) – публікація тез;
2. XVI Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Берлін – Київ, 8-23 серпня, 2016 р.) – публікація тез;
3. XVII міжнародний науковий конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Тернопіль, 20-22 вересня, 2018 р.) – публікація тез;
4. Щорічна конференція української асоціації нейрохірургів «Шляхи покращення функціональних результатів лікування в нейрохірургії» (Буковель, 13-15 березня, 2019) – стендова доповідь, публікація тез;
5. 5th European Stroke Organization Conference (Milan, Italy, may 22-24, 2019) – публікація тез;
6. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (Вінниця, 10-11 квітня, 2019 р.) – публікація тез.

ДОДАТОК В

АНКЕТА

**Комплексна оцінка ступеня вираженості патоморфологічних змін
при інсультах головного мозку**

Таблиця В.1

**Комплексна оцінка ступеня вираженості патоморфологічних змін
при інсультах головного мозку**

Ознака	Критерій (ступінь вираженості змін)
1	2
Відсутні зміни для всіх критеріїв	0
I. Гострі зміни нейронів «червоні» нейрони («Red» neurons) «тіні нейронів» («Shadow» neurons) «червоні» та «Тіні» нейронів («Red» neurons + «Shadow» neurons)	1 2 3
II. Вогнища випадіння нейронів незначні (поодинокі) помірні виражене спустошення нейропілю	1 2 3
III. Реактивний астрогліоз поодинокі гемістоцити помірна кількість значна кількість	1 2 3
IV. Неоангіогенез початковий помірновиражений добре розвинута капілярна сітка	1 2 3
V. Хронічні зміни нейронів незначні помірні виражені	1 2 3
VI. Corpora amylacea поодинокі (вогнищево) помірна кількість значна кількість	1 2 3
VII. Гліальні рубці поодинокі помірно (2 в полі зору) значно (більше 2 в полі зору)	1 2 3

Продовження табл. В.1

1	2
VIII. Інфільтрат нейтрофільний	
вогнищево	1
дифузно	2
IX. Інфільтрат лімфомакрофагальний	
вогнищево	1
дифузно	2
X. Зміни стінок судин	
склероз	1
гіаліноз	2
некроз	3
XI. Просвіти судин	
звужені	1
дилатовані	2
тромб	3
XII. Навколосудинний простір	
крововиливи малих розмірів	1
крововиливи великих розмірів	2
крововиливи+гемосидерин	3
XIII. Гліомезодермальна капсула	
початкове формування до 30% площі перигематоми	1
31-60% периметру перигематоми	2
>61% периметру перигематоми	3

ДОДАТОК Г

Впровадження результатів досліджень

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради
О.І.Гришук

« 04 » жовтня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Пропозиції для впровадження:** метод визначення гістологічної давності геморагічного інсульту на основі змін в перигематомній зоні головного мозку
2. **Установа розробника:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69, автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological changes in perigematoma brain tissue in hemorrhagic stroke . Світ медицини і біології.2020 №4 (74)с.125-130
4. **Впроваджено:** принципи гістологічної диференційної діагностики встановлення періоду геморагічного інсульту.
Загальна кількість спостережень _28
5. **Результати застосування методу за період з січня 2021 р. продовжує** впроваджуватись.
позитивна (кількість спостережень) _28
негативна: немає
5. **Термін впровадження:** 01.11.2021р.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ОКЛ Івано-Франківської обласної ради
7. **Форма впровадження:** в практичну роботу відділення – для покращення патоморфологічної діагностики давності геморагічного інсульту.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися. Пропонуємо подальше впровадження у роботу патологоанатомічного відділення.

Відповідальний за впровадження
Завідувач патологоанатомічним відділенням
КНП Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради

« 04 » 10 2021р.

В.М. Василик

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач міського
Патологоанатомічного центру
КНП «Клінічна лікарня швидкої
Медицинської допомоги м. Львова»

Є.В. Панасюк

« 07 » жовтня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. Пропозиції для впровадження: метод визначення гістологічної давності геморагічного інсульту на основі змін в перигематомній зоні головного мозку

2. Установа розробника: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69, автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.

3. Джерело інформації:

1. Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020; №4(74):125-130

2. Нетлюх А.М., Гришук О.І., Мандзюк Б.О., Кобилецький О.Я., Мандзюк О.В., Боднар О.Р., Фаліон Р.І. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньо мозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; 3(29): 14-20.

3. Впроваджено: принцип встановлення гістологічної диференційної діагностики періоду геморагічного інсульту.

4. Термін впровадження: жовтень 2021р.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: міський патологоанатомічний центр КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова».

6. Форма впровадження: в практичну роботу відділення – для покращення патоморфологічної діагностики давності геморагічного інсульту.

7. Зауваження і пропозиції: не вносилися

Завідувач міського
патологоанатомічного центру
КНП «Клінічна лікарня швидкої
Медицинської допомоги м. Львова»

« 07 » жовтня 2021р.



Є.В. Панасюк



Директор КП «РОКЛ ім. Ю. Семенюка» РОР
Гкач В.О.

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Пропозиції для впровадження:** метод визначення інтенсивності процесів загоснення відповідно до періоду захворювання в перигематомній зоні при геморагічному інсульті.

2. **Установа розробника:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69, автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.

3. **Джерело інформації:**

1. Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020 №4 (74)с.125-130

2. Нетлюх А.М., Гришук О.І., Мандзюк Б.О., Кобилецький О.Я., Мандзюк О.В., Боднар О.Р., Фаліон Р.І. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньомозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. 2019; 3(29): 14-20.

3. Нетлюх А.М., Шевага В.М., Фаліон Р.І., Матолинець Н.В., Мандзюк Б.О., Кобилецький О.Я. Мікроструктурні зміни перигематомної ділянки при несприятливому перебігу спонтанних внутрішньомозкових гематом. Ендovasкулярна нейрохірургія. 2020. №2(32)с. 21-27

4. **Впроваджено:** принцип гістологічної діагностики інтенсивності процесів загоснення відповідно до періоду геморагічного інсульту.

5. **Термін впровадження:** *Вересень*, 2021р.

6. **Базова установа, яка проводить впровадження:**

7. **Форма впровадження:** в практичну роботу відділення – для покращення патоморфологічної діагностики геморагічного інсульту

8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження
завідуючий КП «РОКЛ ім. Ю. Семенюка» РОР

« 23 » *Вересень* 2021р.



Б.І. Богославець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького МОЗ України
член-кореспондент НАМН, проф.
Гжегоцький М.Р.

«18»

10

2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** визначення морфологічних критеріїв давності ішемічного інсульту в перифокальній зоні головного мозку

2. **Установа розробника:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант кафедри патологічної анатомії і судової медицини Фаліон Р. І.

Джерело інформації: Ю.О.Поспішіль, Р.І.Фаліон. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. Том 14. №2. с.36-43.

3. **Впроваджено:** принцип патоморфологічної диференційної діагностики встановлення давності ішемічного інсульту.

4. **Термін впровадження:** жовтень 2021р.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з патоморфології, а також в наукову роботу кафедри.

7. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол від 04.10.2021р № 2).

Завідувач кафедри патологічної анатомії та судової медицини
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України

д.мед.н., проф.

Ю.О. Поспішіль

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор медичного інституту
Сумського державного університету.
д.мед.н. проф.

А.М. Лобода

» 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні особливості реактивного астрогліозу та ангіогенезу у перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант кафедри патологічної анатомії і судової медицини Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Ю.О.Поспішіль, Р.І.Фаліон. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія.2020. №14.2.с. 36-43.
4. **Впроваджено:** патоморфологічні особливості процесів загоєння в перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** 2021р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 3 від 28.09.2021 року).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
медичного інституту Сумського державного університету

д.мед.н., проф.

А.М. Романюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні особливості процесів пошкодження, реактивного запалення та загоєння в перифокальній зоні головного мозку в різні часові проміжки при ішемічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія.2020. №14.2.с. 36-43.
4. **Впроваджено:** виявлено морфологічні особливості пошкодження, запалення та загоєння в перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** жовтень - грудень 2021р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 3 від 11.10.2021 року).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

С.В. Вернигородський

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
Ортопедичний факультет, доцент І.В. Геруш
_____ 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні особливості процесів пошкодження, реактивного запалення та загоєння в перифокальній зоні головного мозку в різні часові проміжки при ішемічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. 2020. №14.2.с. 36-43.
4. **Впроваджено:** виявлено морфологічні особливості змін в перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес— матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** - вересень-жовтень 2021р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної анатомії
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 4 від 28.09 2021 року).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
д.мед.н., професор

І.С. Давиденко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні особливості процесів гострого пошкодження, реактивного запалення в перифокальній зоні головного мозку в різні часові проміжки при геморагічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** 1. Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological change sinperigematomalbra in tissue inhemorrhagiestroke. Світ медицини і біології. 2020, №4, (74), с.125-130.
2. НетлюхА.М., Грищук О.І., Мандзюк Б.О., Кобилецький О.Я., Мандзюк О.В., Боднар О.Р., Фаліон Р.І. Чинники прогнозу результатів видалення внутрішньо мозкових інсульт-гематом при виборі тактики лікування. Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. 2019; 3(29): 14-20.
4. **Впроваджено:** виявлені морфологічні особливості в перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** 01.09.2021-30.10.2021р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №1 від 30 серпня 2021 р.).

Завідувачка кафедрою патологічної анатомії
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., проф.

Е.О.Кіндратів

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
 Одеського національного медичного університету,
 д.мед.н., професор _____
 І.П. Шмакова
 _____ 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості патоморфологічних змін в перигематомній зоні головного мозку при геморагічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020 №4 (74) с.125-130.
4. **Впроваджено:** патоморфологічні особливості в перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** вересень 2021
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ)
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії (протокол № 1А, від 27 серпня 2021р.).

Завідувач кафедри
 нормальної та патологічної клінічної анатомії
 ОНМедУ, д.мед.н., професор

_____ О.Л. Апфельханс

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор НУОЗ України
імені П.Л.Шупика
д.мед.н., професор,
кандидат наук, кореспондент НАМН України
Ю.П. Вдовиченко



2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості патоморфологічних змін в перигематомній зоні головного мозку при геморагічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Житинська Г.Б., Гаврилюк О.М., Тумак І.М. Complaints of clinical and morphological changes in perigematomal brain tissue in hemorrhagic stroke. Світ медицини і біології. 2020 №4 (74)с.125-130.
4. **Впроваджено:** патоморфологічні особливості в перифокальній зоні головного мозку при геморагічному інсульті
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** травень- вересень 2021 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та топографічної анатомії НУОЗ України імені П.Л.Шупика
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на навчально-методичній нараді кафедри патологічної анатомії та топографічної анатомії НУОЗ України імені П.Л.Шупика (протокол № 8 від вересня року).

Завідувачка кафедрою патологічної анатомії
та топографічної анатомії
НУОЗ України імені П.Л.Шупика
д.мед.н., проф.



О.О.Дядик

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
проф. Власенко О.В.
«10» _____ 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова
Ідент. код 02010801

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні особливості процесів пошкодження, реактивного запалення та загосення в перифокальній зоні головного мозку в різні часові проміжки при ішемічному інсульті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69; автори: завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини, д.мед.наук., професор Поспішіль Ю.О., аспірант Фаліон Р. І.
3. **Джерело інформації:** Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І. Порівняння клінічних та морфологічних змін головного мозку при ішемічних інфарктах на різних хронологічних етапах. Морфологія. 2020. №14.2.с. 36-43.
4. **Впроваджено:** виявлено морфологічні особливості пошкодження, запалення та загосення в перифокальній зоні головного мозку при ішемічному інсульті.
5. **Включено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
6. **Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
7. **Термін впровадження:** жовтень - грудень 2021р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.
9. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії (протокол № 3 від 11.10.2021 року).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., професор



С.В. Вернигородський