

---

# Fizikinių ir imuninių veiksnių reikšmė galvos smegenų insulto rizikai

---

**L. Tamašauskienė\***  
**D. Rastenytė\*\***  
**B. Šitkauskienė\***

*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Pulmonologijos ir imunologijos klinika*

*\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

**Santrauka.** Kasmet pasaulyje 15 milijonų žmonių ištinka galvos smegenų insultas. Mokslinių tyrimų duomenimis, insulto išsivystymas gali būti siejamas su fizikiniais veiksniais, o ligos patogenezėi didelę reikšmę turi imuniniai mechanizmai. Mokslinėje literatūroje daugiausia duomenų yra apie šalčio ir šilumos įtaką galvos smegenų insulto rizikai. Šie meteorologiniai veiksniai gali keisti imuninės sistemos atsaką: aktyvuoti imuninės sistemos ląsteles, didinti uždegimą skatinančių citokinų kiekį, C reaktyvinio baltymo koncentraciją. Dėl šių priežasčių endotelyje yra palaikomas nuolatinis uždegimas, sąlygojantis aterosklerozės vystymąsi. Šio straipsnio tikslas – apibūdinti fizikinius veiksnius ir imuninius mechanizmus, darančius įtaką insulto išsivystymui.

**Raktažodžiai:** insultas, galvos smegenų kraujagyslių sutrikimas, meteorologiniai veiksniai, klimatas, imuninė sistema.

Neurologijos seminarai 2015; 19(65): 186–191

---

## ĮVADAS

Didžiausią įtaką sveikatai daro ekstremalios oro sąlygos – audros, didžiulis karštis ar šaltis, potvyniai, sausra. Yra žinoma, kad meteorologiniai veiksniai gali veikti žmogaus sveikatą tiek tiesiogiai, tiek netiesiogiai. Tiesioginio aplinkos poveikio žmogaus sveikatai pavyzdys galėtų būti per didelį ultravioletinių spindulių kiekį, kuris didina odos vėžio ir akių kataraktos riziką. Netiesiogiai sveikatą veikia patogenai, oro užterštumas, alergenai. Nuo oro sąlygų priklauso ir kai kurių ligų sukėlėjų pernešimas. J. A. Patz klimato kaitos poveikį sveikatai skirsto į keturias grupes:

- tiesioginis fizinis poveikis (mirtis nuo didelio karščio);
- fizinis ir cheminis poveikis (oro užterštumas);
- fizinis ir biologinis poveikis (vandeniui platinamos infekcijos);
- sociodemografinis poveikis (klimato nulemta migracija) [1].

Šiuolaikinis mokslas, vis daugiau atskleiddamas imuninės sistemos funkcijas, įrodo, kad daugelio ligų patogenezėje vienas svarbiausių komponentų – imuninių mechanizmų pokytis, sukeltas įvairių aplinkos veiksnių. Žinoma,

kad tokios autoimuninės ligos, kaip astma, alerginės, reumatinės ir kitos, turi ryšį su meteorologiniais veiksniais, joms būdingas su sezoniškumas [2–5]. Senokai tyrinėjamas ir galimas meteorologinių veiksnių poveikis galvos smegenų kraujotakos sutrikimams. Dažniausiai minima oro temperatūros, vėjo, drėgmės ir atmosferos slėgio, kaip rizikos veiksnių, reikšmė galvos smegenų kraujotakos sutrikimams [6–12].

Šio straipsnio tikslas – apibūdinti meteorologinius veiksnius ir imuninius mechanizmus, turinčius įtakos insulto rizikai. Taikant mokslinės literatūros palyginamąją analizę, sintezę, apibendrinimo ir aprašymo metodus, analizuojami moksliniai straipsniai, kuriuose aprašoma meteorologinių veiksnių reikšmė insulto rizikai ir imuniteto vaidmuo šio heterogeniško sindromo patogenezėje.

## GALVOS SMEGENŲ INSULTO EPIDEMIOLOGIJA

Pasaulio sveikatos organizacijos (toliau – PSO) duomenimis, kasmet pasaulyje 15 milijonų žmonių ištinka galvos smegenų insultas (GSI). JAV per metus užregistruojama 795 000 GSI atvejų, iš jų 610 000 – ištikę pirmą kartą gyvenime, 185 000 – pakartotinai. Apskaičiuota, kad šioje šalyje GSI įvyksta kas 40 sekundžių [13]. Amerikos širdies asociacijos duomenimis, didžiausią dalį visų GSI (87 %) sudaro išeminės kilmės insultai, 10 % – intracerebrinės kraujosruvos, 3 % – subarachnoidinės kraujosruvos.

---

### Adresas:

Brigita Šitkauskienė  
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika  
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
El. paštas brigita.sitkauskiene@kaunoklinikos.lt

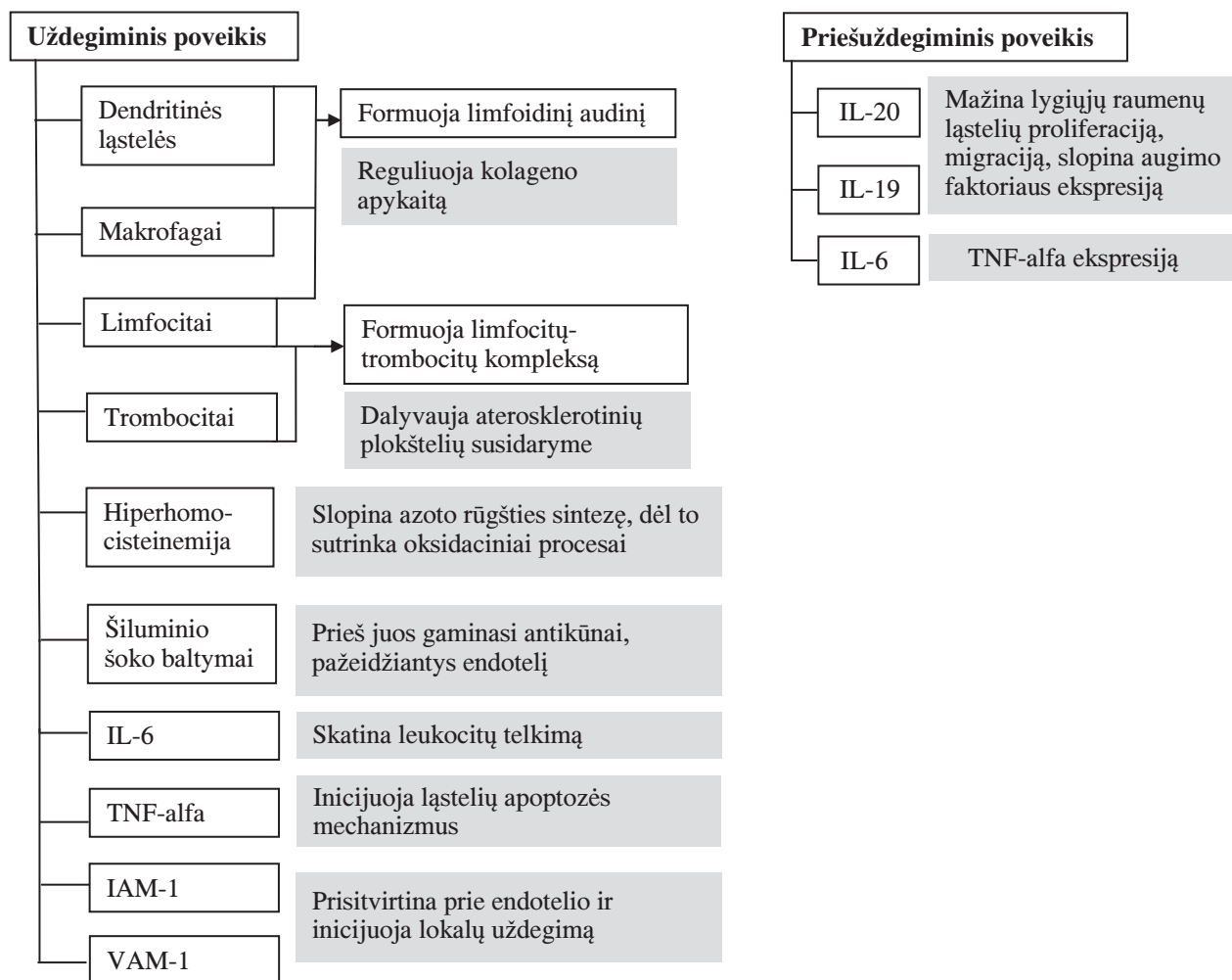
Lietuvoje GSI – antra pagal dažnumą širdies ir kraujagyslių sistemos liga, neretai pasibaigianti mirtimi [14]. Europos insulto registrų duomenimis, Kauno vyrų ir moterų sergamumas insultu buvo didesnis, lyginant su kitų Vakarų, Centrinės ir Rytų Europos miestų gyventojais [15, 16]. Lietuvoje nustatyta ir didesnė blogos baigties (mirtis, slaugos poreikis), ištikus GSI, rizika [16]. Higienos instituto duomenimis, 2013 m. galvos smegenų kraujotakos sutrikimų (GSKS) paplitimas Lietuvoje buvo 52,3 % [14].

Žinoma, kad GSKS lemia daugybė rizikos veiksnių, pvz., vyresnis amžius, vyriška lytis, aukštas kraujospūdis, rūkymas, sutrikusi gliukozės tolerancija, cukrinis diabetas, prieširdžių virpėjimas ir kt. [13, 15–20]. Įrodyta, kad pagrindinis galvos smegenų insulto rizikos veiksnys – padidėjęs kraujo spaudimas. Manoma, kad dėl padidėjusio kraujospūdžio pasaulyje įvyksta 12,7 mln. insulto atvejų [21]. Efektyviai koreguojamas, jis reikšmingai sumažina GSKS riziką [13, 22]. Manoma, kad vienu iš daugelio GSKS rizikos veiksnių gali būti ir meteorologiniai veiksniai: šaltis, šiluma, atmosferos slėgis, vėjas. Tokių veiksnių galimi poveikio mechanizmai GSKS apibendrinti lentelėje. Insulto ir jo rizikos veiksnių patogenezėje svarbų vaidmenį užima ne tik fizikiniai procesai, vykstantys

Lentelė. **Meteorologinių veiksnių įtaka insulto išsivystymui** [9, 20, 22, 25–31, 35–37, 40, 45]

Meteorologinis veiksnys	Poveikis, skatinantis insulto vystymąsi
Šaltis	1. Didina kraujo forminių elementų kiekį, dėl to arterijose įvyksta trombozė. 2. Sukelia vainikinių arterijų spazmą ir hipertenziją, dėl kurios staiga plyšta aterosklerozinės plokštelės.
Karštis	1. Pagreitina tromboembolinius mechanizmus. 2. Didina hematokrito kiekį.
Atmosferos slėgis	1. Didina aterosklerozinės plokštelės plyšimo riziką.
Vėjas	1. Keičia kitus meteorologinius veiksnius. 2. Šaltuoju metų laiku mažina oro temperatūrą. 3. Sustiprina trombocitų agregaciją dėl padidėjusio teigiamų jonų krūvio ore.

kraujagyslėse, bet ir imuninio atsako pokyčiai. Pagrindiniai insulto imuninio mechanizmo ypatumai pateikti schemoje.



Schema. **Insulto patogenezės pagrindiniai imuniniai mechanizmai** [11–20]

## FIZIKINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA INSULTO IŠSIVYSTYMIUI

### Žema aplinkos temperatūra

Vienas pirmųjų tyrimų, kurio metu buvo tiriami kraujo tėkmės galvos smegenyse ir smegenų kraujagyslių tonuso sezoniniai pokyčiai, atliktas dar 1981 m. buvusios Tarybų Sąjungos Turkmėnistan respublikoje. Buvo nustatyta, kad smegenų kraujotakos intensyvumas mažėja žiemą, pavasarį stebima nepastovi ir vėliau labai sumažėjusi kraujo tėkmė bei kraujagyslių tonusas galvos smegenyse. Vasarą kraujagyslių tonusas didėja, o rudenį kraujo tėkmė smegenyse mažėja [23]. Vėliau atlikti tyrimai taip pat parodė, kad žemesnė aplinkos temperatūra yra susijusi su GSKS dažnėjimu [6, 24]. 1992–1996 m. dviejuose Japonijos miestuose – Okinavoje ir Osakoje – buvo atliktas tyrimas, norint paaiškinti, kodėl Okinavoje registruojamas mažesnis mirtingumas nuo išeminės širdies ligos ir GSKS nei Osakoje. Nustatyta, kad Okinavoje registruojamą mažą mirtingumą nuo išeminės širdies ligos ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų lemia šiai vietai būdingos šiltos žiemos ir rudenys [7].

Apie pusę šaltu oru įvykusių mirčių sąlygoja išeminė širdies liga ir GSKS [15]. *The Eurowinter Group* tyrimo duomenimis (2007 m.), mirtingumas nuo išeminės širdies ligos ir GSKS yra mažiausias esant vidutinei dienos temperatūrai 18 °C, o didėja oro temperatūrai krentant [25]. Taigi, šaltis ne tik padidina GSI riziką, bet ir daro įtaką mirties rizikai. Kodėl esant šaltam aplinkos orui didėja GSI ir išeminės širdies ligos rizika, galima paaiškinti šalčio poveikiu kraujagyslėms: arterijose įvyksta trombozė dėl šalčio sukulto kraujo tirštėjimo – forminių elementų padidėjimo ir skystosios dalies sumažėjimo [20, 26]. Manoma, kad staigi mirtis nuo miokardo infarkto įvyksta dėl staigaus aterosklerozinių plokštelių plyšimo kraujagyslėse, kurį sukelia šalčio sąlygotas vainikinių arterijų spazmas ir hipertenzija [27–29]. Kadangi šaltis sukelia arterijų spazmą ir hipertenziją, galima būtų paaiškinti ne tik išeminės širdies ligos, bet ir GSI išsivystymą. Įrodyta, kad pagrindinis GSI rizikos veiksnys – padidėjęs kraujo spaudimas [13]. Sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas būna aukštesnis žiemą, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties ir gydymo, o sezoniškumo įtaka kraujo spūdžiui ypač padidėja vyresniame amžiuje [27, 30].

Tyrimai rodo, kad šaltis veikia ir imuninę sistemą: būnant šalčioje aplinkoje yra suaktyvinami leukocitai, didėja natūraliųjų ląstelių žudikių skaičius ir aktyvumas, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF-alfa) ir interleukino (IL) 6 koncentracija [31, 32]. IL-6 yra gaminamas astrocitų ir mikroglijos [33]. Moksliniai tyrimai rodo, kad IL-6 dalyvauja aterosklerozės vystymesi ir padidėja GSI metu [33, 34]. Šio interleukino kiekio padidėjimas yra susijęs su ilgesniu šalčio poveikiu [32]. IL-6 pasižymi dvejopu poveikiu: uždegiminiu, kadangi sutrikdydamas chemokinių ir adhezijos molekulių ekspresiją, gali didinti leukocitų telkimąsi ir taip skatinti uždegimo vystymąsi; ir priešuždegiminiu – slopina TNF-alfa ekspresiją [35, 36]. Reikšmingai didesnis TNF-alfa kiekis nustatomas išeminį GSI patyrusių pacientų kraujo plazmoje ir cerebrospinaliniame skystyje,

palyginus su kontroline grupe [37, 38]. Ši citokiną, dalyvaujantį ūmiame uždegiminiame atsake, sintezuoja mikroglija ir makrofagai [38]. TNF-alfa inicijuoja uždegiminio proceso kaskadą, kurio metu aktyvuojama kaspazė 8, pradedanti ląstelių apoptozės mechanizmą [38]. Taip pat stebimas teigiamas ryšys tarp žemesnės oro temperatūros ir C reaktyvinio baltymo (CRB) kiekio, kuris dalyvauja uždegiminiame procese [39]. Dėl žemos oro temperatūros didėja intraląstelinės adhezijos molekulės-1 (IAM-1) ir kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės-1 (VAM-1) kiekis [39, 40]. Šios ląstelės prisitvirtina prie endotelio ir inicijuoja lokalų uždegimą, kuris sąlygoja aterosklerozės vystymąsi, ir taip dalyvauja GSI patogenezėje [34, 39, 40].

### Aukšta aplinkos temperatūra

Karštis taip pat yra ne mažiau svarbus GSI rizikos veiksnys. B. Longo-Mbenza ir kt. atliktame tyrime nustatė, kad, esant aplinkos temperatūrai daugiau nei 28 °C, rizika mirti nuo GSI padidėja apie 20 kartų [8]. Tyrimai rodo, kad vidutinis GSI skaičius, padidėjęs šiltomis dienomis, lyginant su šaltomis, yra susijęs su aukšta maksimalia dienos temperatūra, ypač vyresniems nei 70 m. žmonėms [41, 42].

Tai galima paaiškinti pagreitėjusiais tromboemboliniais mechanizmais dėl fiziologinės reakcijos į karštį – dehidratacijos, padidėjusios trombocitų koncentracijos, kraujo spaudimo sumažėjimo [41]. Manoma, kad, esant karštam aplinkos orui, GSI rizika išauga dėl hematokrito didėjimo. Ištyrus daugiau nei tūkstantį pacientų, kuriems diagnozuotas GSI, nustatyta, kad didžiausias sistolinis kraujo spaudimas, fibrinogeno koncentracija, kūno temperatūra, širdies susitraukimų dažnis nustatyta tiems, kurių hematokritas buvo daugiau nei 40 % [8]. Be to, hematokrito padidėjimas daugiau kaip 40 % didina mirštamumo nuo GSI riziką [8]. Taigi, didesnis hematokrito kiekis yra susijęs su padidėjusia rizika susirgti ir mirti nuo GSI, ypač išeminio. Tokį padidėjimą gali lemti dehidratacija, atsirandanti dėl padidėjusio prakaitavimo karščio metu ir nepakankamo skysčių kiekio suvartojimo.

Aukšta temperatūra aktyvuoja T limfocitus, T ląsteles žudikes, neutrofilus ir šiluminio šoko baltymus [43]. Tyrimai rodo, kad, pakilus kūno temperatūrai iki 40 °C, pasikeičia kraujagyslių endotelio adhezinės savybės, padidėja leukocitų ir trombocitų kiekis. Leukocitai akumuliuojasi ir prilimpa prie endotelio, taip pažeisdami kraujagyslės sienelę. Esant aukštai temperatūrai, padidėja ir citokinų TNF-alfa, IL-6 ir IL-12 išsiskyrimas dėl makrofaugų ir dendritinių ląstelių aktyvavimo [43]. IL-12 yra citokinas, gaminamas daugiausia fagocitinėse ląstelėse [44]. Jis didina T limfocitų ir ląstelių natūraliųjų žudikių proliferaciją, citotoksines savybes ir jų sintetinių citokinų gamybą [44]. GSI metu padidėja ir IAM-1 ekspresija kraujagyslių endotelioje [39, 40, 43].

### Vėjas ir atmosferos slėgis

Nors mokslinėje literatūroje dažniausiai aprašyta galima šilumos ir šalčio įtaka GSI patogenezei, tačiau yra duomenų

ir apie išeminio GSI priklausomybę nuo atmosferos slėgio [45]. Manoma, kad atmosferos slėgio pokyčiai gali sąlygoti aterosklerozinės plokštelės plyšimą [46]. Nėra visiškai aišku, kada padidėja GSI skaičius – slėgiui pakilus ar sumažėjus. Įvairūs autoriai pateikia skirtingas nuomones: 1999 m. Slovakijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad, esant žemam slėgiui, GSI rizika didėja, tačiau Amerikos neurologų akademijos 2004 m. metiniame pranešime teigiama priešingai – aukštas slėgis didina GSI riziką [9, 47]. B. Longo Mbensa ir kt. teigia, kad rizika mirti nuo GSI padidėja 18,3 karto, kai atmosferos slėgis yra 975–977 mmHg [8].

Vėjo įtaka GSI rizikai greičiausiai yra netiesioginė, t. y. per kitus meteorologinius veiksnius [11, 12]. Jo greitis ypač svarbus šaltuoju metų laiku: kuo stipresnis, tuo žemesnė temperatūra [48]. Todėl vėjas daro netiesioginę įtaką GSI rizikai: jam pučiant tampa vėsiau, žmogaus jaučiama temperatūra yra žemesnė nei oro, o šaltis yra laikomas vienu iš GSI skatinančių veiksnių, todėl didėja šios ligos dažnis. Šilto ir sauso pietvakarių vėjo įtaka GSI aiškinama padidėjusia trombocitų agregacija dėl padidėjusio teigiamų jonų krūvio ore [12].

## IMUNINIAI MECHANIZMAI INSULTO PATOGENEZĖJE

Imuninės sistemos svarba yra plačiai tyrinėjama, aiškinantis įvairių ligų, taip pat ir GSI, išsivystymą. Nuolat atsiranda naujų mokslinių tyrimų, įrodančių imuninės sistemos dalyvavimą daugelyje patologinių procesų. Išsiaiškinus imuninio atsako ypatumus ir juos lemiančius veiksnius, kaip, pvz., aplinkos, meteorologinius, insulto patogenezėje ateityje būtų galima tiksliau suprasti GSKS priežastis ir rizikos veiksnius, geriau juos kontroliuoti ir optimizuoti GSI gydymą. Mokslinėje literatūroje yra nemažai duomenų, kad aterosklerozę, kuri yra viena pagrindinių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, sukelia uždegimas. Šiame procese dalyvauja įvairūs citokinai, CRB, limfocitai, makrofagai, dendritinės ląstelės, kurių išskiriami mediatoriai reguliuoja kolageno sintezę ir suardymą, taip skatindami formuotis aterosklerotines plokšteles [39, 49, 50]. Mokslinių tyrimų duomenimis, palyginti su sveikų asmenų krauju, didesnis neutrofilų ir leukocitų kiekis kraujyje randamas išeminiu GSI sergančių žmonių kraujyje [51, 52]. Kai kurių situacijų metu, pavyzdžiui, streso, arterinės hipertenzijos, miego apnėjos ir pan., trombocitai yra aktyvuojami ir geba agreguoti bei formuoti šių ląstelių sanaukas. Jie prisitvirtina prie arterijos sienelės pažeistoje endotelio vietoje ir skatina susidaryti aterosklerozinėms plokštelėms. Žinoma, kad leukocitai ir trombocitai geba tarpusavyje sudaryti kompleksus, kurie laikomi reikšmingu veiksniu išemijos patogenezėje. Tokie kompleksai sukelia tolesnį endotelio pažeidimą. Tyrimai rodo, kad didesnis leukocitų ir trombocitų kompleksų kiekis nustatomas pacientams, sirgusiems išeminiu GSI, nei sveikiems asmenims [51].

Kitas svarbus veiksnys aterosklerozės patogenezėje yra padidėjęs homocisteino kiekis [53]. Homocisteinas yra amino rūgštis, gaunama su maistu. Jo metabolizmas ir kie-

kis organizme priklauso nuo mitybos. Homocisteinas gali tiesiogiai sąveikauti su azoto rūgšties sinteze – fermentu, kuris kraujagyslių endotelio sintezuoja azoto rūgštį, reikalingą palaikyti normaliai kraujagyslės endotelio funkcijai. Esant hiperhomocisteinemijai, yra slopinamas azoto rūgšties susidarymas, todėl sutrinka kraujagyslių endotelio funkcija, cholesterolio ir trigliceridų biosintezė, monocitų aktyvacija, kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacijos ir oksidacinių procesų reguliacija bei didėja aterosklerozės rizika [53].

Šiluminio šoko baltymai apsaugo ląsteles nuo stresinių faktorių ir žūties. Jų veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Pastebėta, kad dauguma žinomų aterosklerozės rizikos veiksnių (arterinė hipertenzija, metabolinis sindromas ir pan.), gydymas šiluma, infekcijos turi teigiamą ryšį su šiluminio šoko baltymų ekspresija endotelio, lygiųjų raumenų ląstelėse ir makrofaguose. Tačiau, didėjant šiluminio šoko baltymų ekspresijai, prieš juos susidaro antigenai, kurių kiekis koreliuoja su aterosklerozės išsivystymu ir sunkumu [53]. Vis dėlto, kito mokslinio tyrimo duomenimis, šiluminio šoko baltymas 60 turėjo ryšį su ankstyva aterosklerozė, todėl manoma, kad jis GSI patogenezėje gali dalyvauti aktyvuodamas uždegiminius procesus per T limfocitus [54].

GSI patogenezėje tyrinėjama ir reikšmė priešuždegiminiu poveikiu pasižyminčių IL-19 ir IL-20, kurie yra ekspresuojami uždegimo pažeistose kraujagyslėse [55, 56]. Pirmą kartą apie IL-19 svarbą pradėta kalbėti 2005 m., kai buvo nustatyta jo ekspresija kraujagyslės lygiųjų raumenų ląstelėse [57]. IL-19 mažina kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir migraciją, slopina augimo faktoriaus ekspresiją [58].

Pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, vertinančių tiek ir imuninių, tiek ir jiems darančių įtaką aplinkos veiksnių reikšmę GSI išsivystymui.

## APIBENDRINIMAS

GSI patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka fizikiniai veiksniai, imuninė sistema ir jų tarpusavio ryšys. Dažniausiai moksliniuose darbuose tiriamas šalčio ir karščio poveikis GSKS. Atlikti tyrimai rodo, kad abu šiuos veiksnius galima laikyti vienais iš daugelio GSI rizikos faktorių. Viena priežasčių, kodėl šaltu metu didėja GSI dažnis, yra arterijoje įvykstanti trombozė dėl šalčio sukulto kraujo tirštėjimo. Šaltis taip pat sukelia arterijų spazmą ir hipertenziją. Padidėjęs kraujospūdis yra pagrindinis GSI rizikos veiksnys, taigi šaltuoju metų laiku daugėja susirgimų šia liga. Dėl organizmo fiziologinės reakcijos į karštį pagreitėja tromboemboliniai mechanizmai ir dažniau ištinka išeminis GSI. Tvyrant karščiui, žmogaus organizme didėja hematokrito kiekis, kraujas tampa tirštesnis. Be to, didesnis hematokrito kiekis siejamas su kraujospūdžio padidėjimu. Tiek šaltis, tiek šiluma keičia imuninės sistemos atsaką.

Vienos pagrindinių ląstelių išemijos procese yra leukocitai. Žinoma, kad jie gali formuoti kompleksus su trombocitais, taip skatindami susidaryti aterosklerotines plokšte-

les. Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje slopina azoto rūgšties koncentraciją, kuri yra svarbi apsaugant kraujagysles nuo oksidacinių procesų, o tai skatina aterosklerozės vystymąsi. IL-12, TNF-alfa, VAM-1, IAM-1 pasižymi uždegimą skatinančiu poveikiu, tačiau citokinai IL-19 ir IL-20 yra ekspresuojami uždegimo pažeistose kraujagyslėse ir pasižymi priešingu – uždegimą slopinančiu – poveikiu. IL-6 ir šiluminio šoko baltymai gali turėti dviejopą poveikį – tiek uždegimą skatinantį, tiek jį slopinantį.

Tyrimai, įrodantys fizikinių veiksnių ir imuninės sistemos dalyvavimą GSI patogenezėje, pagilina supratimą apie šios ligos išsivystymą ir rizikos veiksnius.

## Literatura

1. Patz JA, Engelberg D, Last J. The effects of changing weather on public health. *Annu Rev Public Health* 2000; 21: 271–307.
2. Zhang Y, Peng L, Kan H, Xu J, Chen R, Liu Y, Wang W. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e102475.
3. Li S, Baker PJ, Jalaludin BB, Guo Y, Marks GB, Denison LS, Williams GM. Are children's asthmatic symptoms related to ambient temperature? A panel study in Australia. *Environ Res* 2014; 133: 239–45.
4. Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler SJ, Mitchell HE, Calatroni A, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; pii: S0091-6749(15)00066-4.
5. Schlesinger N, Schlesinger M. Seasonal variation of rheumatic diseases. *Discov Med* 2005; 5(25): 64–9.
6. Azevedo E, Ribeiro JA, Lopes F, Martins R, Barros H. Cold: a risk factor for stroke? *J Neurol* 1995; 242(4): 217–21.
7. Tanaka H, Shinjo M, Tsukuma H, Kawazuma Y, Shimoji S, Kinoshita N, Morita T. Seasonal variation in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Okinawa and Osaka: the possible role of air temperature. *J Epidemiol* 2000; 10(6): 392–8.
8. Longo-Mbenza B, Phanzu-Mbete LB, M'Buyamba-Kabangu JR, Tondoungou K, Mvunzu M, et al. Hematocrit and stroke in black Africans under tropical climate and meteorological influence. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(3): 171–7.
9. Cabajová Z, Snopková Z, Traubner P, Repiská V. Effect of weather on the occurrence of cerebral stroke. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100(5): 267–70.
10. Baño-Ruiz E, Abarca-Olivas J, Duart-Clemente JM, Ballenilla-Marco F, Garca P, Botella-Asunción C. Influence of the atmospheric pressure and other variable weather on the incidence of the subarachnoid hemorrhage. *Neurocirugia (Astur)* 2010; 21(1): 14–21.
11. Madzhidov NM, Khalimova ZIu, Kilichev IA. Cerebrovascular diseases in Uzbekistan during the critical meteorological days of the "Afghan storm". *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1994; 94(2): 28–30.
12. Saviola GA, Lazzari C, Scipione VL, Troianiello B, Poloni A. Comparative study between cerebral seizure and the climatic trend in the province of Brescia. *Minerva Med* 1986; 77(45–46): 2187–90.
13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(4): e18–e209.
14. Higienos institutas. Sveikatos statistika. Available at: [sic.hi.lt/php/serg15.php?dat\\_file=serg15.txt](http://sic.hi.lt/php/serg15.php?dat_file=serg15.txt)
15. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenytė D, Ryglewicz D, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40(5): 1557–63.
16. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011; 76(2): 159–65.
17. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW; Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37(6): 1413–7.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983–8.
19. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community; The Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049–56.
20. Neild PJ, Syndercombe-Court D, Keatinge WR, Donaldson GC, Mattock M, Cauce M. Cold-induced increases in erythrocyte count, plasma cholesterol and plasma fibrinogen of elderly people without a comparable rise in protein C or factor X. *Clin Sci* 1994; 86: 43–8.
21. World Health Organization. The World Health Report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Available at URL: [www.who.int/whr/2002/en/](http://www.who.int/whr/2002/en/)
22. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–85.
23. Mamiev AK, Orazov KO. Seasonal changes in the vascular tone of patients with cerebral circulatory disorders in an arid area. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1981; 81(1): 41–5.
24. Larcán A, Lambert H, Stoltz JF, Laprevote-Heuilly MC, Kempf JB, Lambert J. Climatologic parameters and risk of acute vascular, neurologic and cardiac incidents. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1982; 30(3): 343–54.
25. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349(9062): 1341–6.
26. Keatinge WR, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ* 1984; 289: 1405–8.
27. Woodhouse PR, Khaw K-T, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267–74.
28. Imai Y, Munakata MI, Tsuji I, et al. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci (Colch)* 1996; 90: 55–60.
29. Collins KJ, Easton JC, Belfield-Smith H, Exton-Smith AN, Pluck RA. Effects of age on body temperature and blood pressure in cold environments. *Clin Sci (Colch)* 1985; 69: 465–70.

30. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6346): 919–23.
31. Brenner KM, Castellani JW, Gabaree C, Young AJ, Zamecnik J, Shephard RJ, Shek PN. Immune changes in humans during cold exposure: effects of prior heating and exercise. *Journal of Applied Physiology* 1999; 87(2): 699–710.
32. Janský L, Pospíšilová D, Honzová S, Ulicný B, Srámek P, Zeman V, Kamínková J. Immune system of cold-exposed and cold-adapted humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 72(5–6): 445–50.
33. Lin HW, Levison SW. Context-dependent IL-6 potentiation of interferon- $\gamma$ -induced IL-12 secretion and CD40 expression in murine microglia. *J Neurochem* 2009; 111(3): 808–18.
34. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke* 2014; 45(10): 2924–9.
35. Nayak AR, Kashyap RS, Kabra D, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Time course of inflammatory cytokines in acute ischemic stroke patients and their relation to inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 and outcome. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15(3): 181–5.
36. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813(5): 878–88.
37. Bokhari FA, Shakoori TA, Butt A, Ghafoor F. TNF- $\alpha$ : a risk factor for ischemic stroke. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26(2): 111–4.
38. Wilkins HM, Swerdlow RH. TNF in cerebral ischemia: another stroke against you? *J Neurochem* 2015; 132(4): 369–72.
39. Halonen JJ, Zanobetti A, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Associations between outdoor temperature and markers of inflammation: a cohort study. *Environ Health* 2010; 9: 42.
40. Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 471–80.
41. Berginer VM, Goldsmith J, Batz U, Vardi H, Shapiro Y. Clustering of strokes in association with meteorologic factors in the Negev Desert of Israel: 1981–1983. *Stroke* 1989; 20(1): 65–9.
42. Woo J, Kay R, Nicholls MG. Environmental temperature and stroke in a subtropical climate. *Neuroepidemiology* 1991; 10(5–6): 260–5.
43. Beachy SH, Repasky EA. Toward establishment of temperature thresholds for immunological impact of heat exposure in humans. *Int J Hyperthermia* 2011; 27(4): 344–52.
44. Zaremba J, Losy J. Interleukin-12 in acute ischemic stroke patients. *Folia Neuropathol* 2006; 44(1): 59–66.
45. Lee HC, Hu CJ, Chen CS, Lin HC. Seasonal variation in ischemic stroke incidence and association with climate: a six-year population-based study. *Chronobiol Int* 2008; 25(6): 938–49.
46. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, Gantt DS, Dehmer GJ. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 45–51.
47. Stelmasiak Z, Wojczal J. Highlights from the American Academy of Neurology's 56th Annual Meeting 24 April–1 May 2004, San Francisco, USA. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38(4): 341–3.
48. Liukaitytė J. Biometeorologinių sąlygų Lietuvoje kiekybinis vertinimas (Quantitative evaluation of biometeorological conditions in Lithuania.) [dissertation]. Vilnius: VU, 2011.
49. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–26.
50. Kawahara I, Tsutsumi K, Nagata I. The role of the Vascular-Associated Lymphoid Tissue (VALT) network and neovascularization in atherosclerotic carotid plaque. *No Shinkei Geka* 2013; 41(1): 5–13.
51. Ishikawa T, Shimizu M, Kohara S, Takizawa S, Kitagawa Y, Takagi S. Appearance of WBC-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(5): 494–501.
52. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul S, Erdoğan E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2013; 324(1–2): 49–52.
53. Banecka-Majkutewicz Z, Sawuła W, Kadziński L, Węgrzyn A, Banecki B. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke – pathogenic and therapeutic implications. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 1–5.
54. Xiao Q, Mandal K, Schett G, Mayr M, Wick G, et al. Association of serum-soluble heat shock protein 60 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study stroke. *Stroke* 2005; 36: 2571–6.
55. England RN, Autieri MV. Anti-inflammatory effects of interleukin-19 in vascular disease. *Int J Inflamm* 2012; 2012: 1–10.
56. Sabat R, Wallace E, Endesfelder S, Wolk K. IL-19 and IL-20: two novel cytokines with importance in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11(5): 601–12.
57. Kelemen SF, Eisen HJ, Autieri MV. Expression of the FAST-1 transcription factor in coronary artery transplant vasculopathy and activated vascular smooth muscle cells. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(3): 246–50.
58. Gabunia K, Jain S, England RN, Autieri MV. Anti-inflammatory cytokine interleukin-19 inhibits smooth muscle cell migration and activation of cytoskeletal regulators of VSMC motility. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300(4): C896–906.

L. Tamašauskienė, D. Rastenytė, B. Šitkauskienė

## IMPACT OF PHYSICAL AND IMMUNE FACTORS ON THE RISK OF STROKE

### Summary

Fifteen million people have stroke every year worldwide. Development of the stroke can be associated with physical factors. Immune mechanisms are also important in pathogenesis of this disease. Impact of ambient air temperature on the risk of stroke is analyzed most widely in scientific literature. Cold and hot weather can change response of immune system: activate immune cells, increase secretion of inflammatory cytokines, and concentration of C reactive protein. This determines persistent inflammation in endothelium. The aim of this article is to describe physical factors and immune mechanisms that may have impact on the development of the stroke.

**Keywords:** stroke, cerebrovascular diseases, meteorological factors, climate, immune system.

Gauta:  
2015 05 14

Priimta spaudai:  
2015 05 25